

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Lurasidon (Latuda<sup>®</sup>)*

Takeda GmbH

## **Modul 1**

*Behandlung der Schizophrenie  
bei Erwachsenen ab 18 Jahren*

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.10.2014

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lurasidon ..	11
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

## Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-HT	5-Hydroxy-Tryptamin (-Rezeptor)
AMG	Arzneimittelgesetz
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity Scale (klinischer Gesamteindruck der Krankheitsschwere)
D <sub>2</sub>	Dopaminrezeptor, Subtyp 2
EPS	Extrapyramidalmotorische Störungen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H <sub>1</sub>	Histaminrezeptor, Subtyp 1
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
M <sub>1</sub>	Muskarinrezeptor, Subtyp 1
PANSS	Positive And Negative Syndroms Scale
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SGA	Second Generation Antipsychotic
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Takeda GmbH
<b>Anschrift:</b>	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz

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

<b>Name:</b>	Dr. Gundula Schneidewind
<b>Position:</b>	Leiterin Market Access
<b>Adresse:</b>	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Jägerstr. 27 10117 Berlin
<b>Telefon:</b>	+49 (0)30 2062-77260 +49 (0)152 54941494
<b>Fax:</b>	+49 (0)30 2062-779260
<b>E-Mail:</b>	Gundula.Schneidewind@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Takeda Pharma A/S
<b>Anschrift:</b>	Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dänemark

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Lurasidon
<b>Handelsname:</b>	Latuda
<b>ATC-Code:</b>	N05AE05

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

Lurasidon ist ein atypisches Antipsychotikum zur Behandlung der Schizophrenie. Lurasidon ist, wie alle anderen Antipsychotika, ein potenter Antagonist an Dopaminrezeptoren des Subtyps D<sub>2</sub>, deren Aktivierung als ursächlich für das Entstehen der typischen Schizophrenie-Symptomatik gilt. Zusätzlich bindet Lurasidon an andere Neurotransmitter-Rezeptoren im Zentralnervensystem, die ebenfalls für die Ausprägung der Symptome relevant sind. Auch wenn die Ätiopathogenese der Schizophrenie bis heute nicht völlig geklärt ist, gilt eine zentrale Beteiligung der Rezeptoren des Neurotransmitters Serotonin (5-HT), der mit der Dopamin-Freisetzung interagiert, heute als gesichert.

Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil der Antipsychotika der 2. Generation (SGA) wird mit deren Bindungsverhalten an den 5-HT-Rezeptoren sowie  $\alpha$ -adrenergen, histaminergen und muskarinergen Rezeptoren assoziiert, wobei die einzelnen Wirkstoffe dieser Klasse diesbezüglich erhebliche Unterschiede aufweisen. Lurasidon wirkt als partieller Agonist am Serotonin-Rezeptor 5-HT<sub>1</sub> und als Antagonist an den Serotonin-Rezeptoren 5-HT<sub>2</sub> und 5-HT<sub>7</sub>. Lurasidon bindet aufgrund der sterischen Eigenschaften des Moleküls nicht an histaminerge oder muskarinerge Rezeptoren, die für die unerwünschten metabolischen (H<sub>1</sub>) bzw. anticholinergen (M<sub>1</sub>) Wirkungen der SGA verantwortlich gemacht werden, und unterscheidet sich diesbezüglich deutlich von den Vergleichstherapien Risperidon und Quetiapin (starke Bindung an H<sub>1</sub>) sowie Olanzapin (Bindung an H<sub>1</sub> und M<sub>1</sub>).

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Latuda ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren indiziert.	21.03.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schizophrenie	Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Am 24.04.2013 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) statt. Es wurden Olanzapin und Risperidon als Vergleichstherapie festgelegt. Unter Berücksichtigung der 17. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) wurde das Ergebnis des Beratungsgesprächs am 29.08.2013 durch den Unterausschuss Arzneimittel überprüft und die Liste der als zweckmäßige Vergleichstherapie geeigneten Präparate um die Wirkstoffe Amisulprid, Aripiprazol, Paliperidon, Quetiapin, und Ziprasidon erweitert.

Takeda stimmt der Wahl der Vergleichstherapie durch den G-BA zu. Da direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studien gegen Olanzapin, Risperidon und Quetiapin vorliegen, wird der Zusatznutzen gegenüber diesen Komparatoren dargelegt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lurasidon in der Behandlung der Schizophrenie liegen 5 randomisierte kontrollierte, doppelblinde Studien mit 1.851 erwachsenen Patienten vor, in denen Lurasidon mit der ZVT Risperidon, Olanzapin und Quetiapin verglichen wurde.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Lurasidon und der ZVT ergaben sich bei diversen Endpunkten.

Bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMD) und deren 95 %-Konfidenzintervallen (KI) lag keiner der signifikanten Effekte für die Endpunkte „Positive And Negative Syndroms Scale (PANSS)“ und „Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)“ vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daraus lässt sich ableiten, dass die Wirkstoffe Lurasidon, Risperidon, Olanzapin und Quetiapin hinsichtlich ihrer Wirksamkeit weitgehend vergleichbar sind.

Eine signifikante Überlegenheit zeigte Lurasidon jedoch für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung“ in der Langzeitstudie D105234 gegenüber Quetiapin mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,43 (95 %-KI [0,188; 0,995]),  $p = 0,049$ ).

Somit weist Lurasidon bei den Re-Hospitalisierungen gegenüber Quetiapin einen geringen Zusatznutzen auf.

Eine Überlegenheit gegenüber Quetiapin wies Lurasidon auch hinsichtlich der Sicherheit in der Langzeitbeobachtung auf. Lurasidon zeigte signifikante Vorteile im Vergleich zu Quetiapin hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE, ARR: -0,10 (KI [-0,21; 0,01],  $p = 0,07$ ) sowie unerwünschter Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führen (ARR: -0,11 (KI [-0,22; 0,00]),  $p = 0,06$ ). In den vorliegenden Studien zum Vergleich von Lurasidon vs. Risperidon war hingegen das Risiko, die Therapie aufgrund UE abbrechen, unter Lurasidon um 6 % erhöht (ARR: 0,06 (KI [0,01; 0,11],  $p = 0,03$ ).

Die Patienten profitierten hinsichtlich des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichts“ durchweg von einer Lurasidon-Therapie. So war das Risiko für eine Gewichtszunahme von

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

$\geq 7\%$  für Lurasidon gegenüber Risperidon um 5 % reduziert (ARR: -0,05 (KI [-0,09; -0,01],  $p = 0,009$ ), gegenüber Quetiapin um 11 % (ARR: -0,11 (KI [-0,19; -0,03],  $p = 0,005$ ) und gegenüber Olanzapin sogar um 29 % (ARR: -0,29 (KI [-0,38; -0,19]),  $p < 0,001$ ).

Eine weitere statistisch signifikante Überlegenheit von Lurasidon gegenüber Risperidon zeigte die Auswertung der Prolaktin-bezogenen UE mit einer absoluten Risikoreduktion von 5 % (-0,05 (KI [-0,08; -0,01]),  $p = 0,01$ ).

Vermehrte „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ zeigten sich nicht gegenüber Risperidon, jedoch gegenüber Olanzapin (ARR: 0,14 (KI [0,04; 0,24]),  $p = 0,005$ ) und in der Kurz- jedoch nicht der Langzeitstudie zu Quetiapin (ARR: 0,08 (KI [0,01; 0,16]),  $p = 0,02$ ).

Im Rahmen von Subgruppenanalysen wurden Interaktionen für einzelne Vergleiche und gegenüber verschiedenen Wirkstoffen der ZVT identifiziert, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen nicht beeinträchtigt.

Eine Übersicht über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen bietet Tabelle 1-8.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lurasidon

Endpunkt	Komparator			
	Risperidon Meta-Analyse	Olanzapin	Quetiapin	
	D1001002 D1050237	D1050231	D1050233	D1050234
<b>Wirksamkeit</b>				
Re-Hospitalisierung	Kein Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen	Hinweis auf <b>geringen Zusatznutzen</b>
<b>Verträglichkeit</b>				
Schwerwiegende UE	Kein Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen	Hinweis auf <b>geringen Zusatznutzen</b>
Therapieabbruch aufgrund UE	Beleg für <b>geringen Zusatzschaden</b>	Kein Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen	Hinweis auf <b>geringen Zusatznutzen</b>
Gewichtszunahme $\geq 7\%$	Beleg für <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>	Hinweis auf <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>	Hinweis auf <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>	Kein Zusatznutzen
Veränderung des Körpergewichts	Beleg für <b>geringen Zusatznutzen</b>	Hinweis auf <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b>	Hinweis auf <b>geringen Zusatznutzen</b>	Kein Zusatznutzen
Prolaktin-bezogene UE	Beleg für <b>geringen Zusatznutzen</b>	Kein Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen	Kein Zusatznutzen
EPS	Kein Zusatznutzen	Hinweis auf <b>beträchtlichen Zusatzschaden</b>	Kein Zusatznutzen	Hinweis auf <b>geringen Zusatzschaden</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schizophrenie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die 5 RCT mit 1.851 erwachsenen Patienten liefern eine umfassende und hochwertige Datenbasis für die vorliegende Nutzenbewertung.

Infolge der statistischen Homogenität konnten trotz unterschiedlicher Laufzeiten der Studien die Vergleiche mit Risperidon weitgehend in Meta-Analysen gepoolt werden.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als „niedrig“ bewertet. Die Aussagekraft der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist ebenfalls als hoch einzustufen. Eine Ausnahme stellen die Endpunkte PANSS, CGI-S und Lebensqualität dar, bei denen sich die Abbruchraten widerspiegeln, sodass hier meist zu weniger als 70 % der Patienten Auswertungsdaten vorlagen.

Bei Betrachtung der SMD und deren KI lag keiner der beobachteten Effekte zu PANSS und CGI-S oberhalb der Irrelevanzschwelle, sodass von einem Anhaltspunkt für bzw. Hinweis auf

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

keinen Zusatznutzen oder –schaden von Lurasidon gegenüber den Vergleichstherapien ausgegangen werden kann.

Eine signifikante Überlegenheit für Lurasidon gegenüber Quetiapin konnte für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung“ in der Langzeitstudie mit einer HR von 0,43 (KI [0,188; 0,995]),  $p = 0,049$ ) nachgewiesen werden. Dies liefert einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber Quetiapin.

Eine Überlegenheit zeigte Lurasidon gegenüber Quetiapin auch hinsichtlich der Sicherheit in der Langzeitbeobachtung: das RR für UE lag bei 0,50 (KI [0,26; 0,94]),  $p = 0,03$ , und das RR für UE, die zum Therapieabbruch führen, bei 0,54 (KI [0,30; 0,95]),  $p = 0,03$ . Daraus ergibt sich ebenfalls ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber Quetiapin.

Die Patienten profitierten durchweg von einer Lurasidon-Therapie hinsichtlich des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichts“. So lag das RR für eine Gewichtszunahme von  $\geq 7\%$  für Lurasidon gegenüber Risperidon bei 0,50 (KI [0,32; 0,79],  $p = 0,003$ ; gegenüber Olanzapin bei 0,17 (KI [0,10; 0,30]),  $p < 0,001$ ; und gegenüber Quetiapin bei 0,29 (KI [0,14; 0,60]),  $p = 0,001$ . Die absoluten Unterschiede in der Gewichtsveränderung lagen in den Studien zwischen 1,2 kg (Risperidon) und über 3 kg (Olanzapin) binnen 6 Wochen bzw. 2,4 kg (Risperidon) binnen 12 Monaten, was einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen nach §5 Abs. 7 Verfo und somit einem Zusatznutzen vom Ausmaß „beträchtlich“ entspricht. Auch nach IQWiG-Klassifizierung liefern die Daten unabhängig von einer Einstufung der Gewichtsveränderung als schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Komplikation einer Antipsychotikatherapie einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber allen betrachteten Vergleichstherapien.

Ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber Risperidon fand sich auch bei Prolaktin-bezogenen UE mit einer ARR von 5 % (-0,05 (KI [-0,08; -0,01]),  $p = 0,01$ ).

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von EPS zeigte sich weder gegenüber Risperidon, noch in der Langzeitstudie gegenüber Quetiapin, jedoch in der Kurzzeitstudie gegenüber Olanzapin (RR: 1,66 (KI [1,14; 2,44]),  $p = 0,009$ ) und in der Kurzzeitstudie gegenüber Quetiapin (RR: 3,38 (KI [1,02; 11,14]),  $p = 0,05$ ). Abhängig von der Einstufung der aufgetretenen EPS als schwerwiegende oder nicht schwerwiegende Komplikationen liefern die Daten einen Hinweis auf einen geringen oder beträchtlichen Zusatzschaden von Lurasidon gegenüber Olanzapin bezüglich des Endpunktes EPS.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen wurden Interaktionen für einzelne Vergleiche und gegenüber verschiedenen Wirkstoffen der ZVT identifiziert, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen nicht beeinträchtigt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zusammenschau ergibt sich ein **Hinweis** für einen **geringen Zusatznutzen** von Lurasidon aufgrund

- eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Quetiapin, der aus einem geringen Zusatznutzen bei der Sicherheit und Wirksamkeit, einem beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich Veränderungen des Körpergewichts und einem geringen Zusatzschaden hinsichtlich der EPS resultiert
- eines **Belegs** für einen insgesamt **geringen Zusatznutzen** gegenüber Risperidon, der aus einem geringen Zusatznutzen bei Prolaktin-bezogenen UE, einem beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich Veränderungen des Körpergewichts und einem geringen Zusatzschaden bei Abbrüchen aufgrund UEs resultiert, und
- eines **Hinweises** auf einen **geringen oder fehlenden Zusatznutzen** gegenüber Olanzapin, der sich aus einem beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich Veränderungen des Körpergewichts und einem geringen oder beträchtlichen Zusatzschaden hinsichtlich der EPS ergibt.

Insgesamt zeigt die vorliegende Evidenz, dass Lurasidon durch das gute Wirksamkeits- und günstige Sicherheitsprofil eine wertvolle neue Behandlungsoption der Schizophrenie darstellt. Das verbesserte Nebenwirkungsprofil ermöglicht eine höhere Therapieadhärenz und kann die Anzahl an Rezidiven, Krankenhauseinweisungen und Notaufnahmen reduzieren.

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

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

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

An Schizophrenie erkranken weltweit etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens. Die Behandlung mit Antipsychotika erfolgt in der Regel nach dem zweiten Rückfall der Erkrankung dauerhaft, sodass die Exposition des Patienten gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen meistens jahrzehntelang erfolgt. Daher haben systemische Nebenwirkungen der Antipsychotika in der therapeutischen Praxis eine herausragende Bedeutung.

Die Behandlung mit Lurasidon ist indiziert für alle Patienten ab 18 Jahren, die an Schizophrenie leiden. In nationalen und internationalen Leitlinien ist die Behandlung mit Antipsychotika der zweiten Generation (SGA) in der Rückfallprophylaxe als Methode der ersten Wahl vorgesehen, wofür eine Reihe von Wirkstoffen zur Verfügung steht. Diese unterscheiden sich bezüglich ihrer erwünschten und unerwünschten Wirkungen, wobei die Ausprägung der Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe besser vorhersagbar ist als die der erwünschten antipsychotischen Effekte; letztere variieren zwischen verschiedenen Patienten stark, sodass die Verfügbarkeit von Wirkstoffen mit unterschiedlichem Rezeptorbindungsprofil für die Psychiatrie therapeutisch sehr wichtig ist.

Die Behandlung der Schizophrenie wird durch den Patienten sehr häufig abgebrochen, wobei neben individuellen Faktoren vor allem mangelnde Wirksamkeit und auftretende Nebenwirkungen eine Rolle spielen. Für die soziale Reintegration und die Erzielung einer adäquaten Lebensqualität ist aber eine dauerhafte Behandlung erforderlich, weshalb für die gesamte Patientenpopulation mit Schizophrenie ein Bedarf an wirksamen und dabei gut verträglichen Wirkstoffen besteht.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die derzeit verfügbaren Wirkstoffe zur Behandlung der Schizophrenie stellen noch keine suffiziente Abdeckung des therapeutischen Bedarfs dar. Alle etablierten Substanzen weisen Defizite in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen auf, wobei das am ehesten als am besten wirksame geltende Clozapin wegen des Risikos schwerer hämatologischer Nebenwirkungen nur noch dann in Frage kommt, wenn keine andere Substanz ausreichend wirksam ist. Wie Clozapin weist auch Olanzapin den gravierenden Nachteil einer raschen und ausgeprägten Gewichtszunahme mit entsprechenden kardiometabolischen Folgeschäden auf. Andere spezifische Nachteile der verfügbaren Wirkstoffe sind z. B. Eingriffe in den Prolaktinhaushalt (Risperidon) oder ausgeprägte Sedierung (Quetiapin).

Durch fehlende Einführungen auch nur kleiner Innovationen in der Substanzklasse der SGA auf den deutschen Markt in den letzten Jahren stehen den Fachärzten keine neuen Wirkstoffe zur Verfügung, um Patienten mit ungenügendem Ansprechen oder schlechter Verträglichkeit erfolgreich behandeln zu können. Es gibt somit einen erheblichen und dringenden Bedarf an innovativen Behandlungsverfahren der Schizophrenie, die in Bezug auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit Vorteile gegenüber verfügbaren therapeutischen Alternativen bieten.

Lurasidon kann in diesem Zusammenhang eine äußerst wertvolle und erwünschte Ergänzung darstellen, da es eine dem Olanzapin vergleichbare Wirksamkeit mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil verbindet und vor allem keine metabolischen und anticholinergen Nebenwirkungen hat.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schizophrenie	247.363 (200.246-323.928)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Schizophrenie	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	gering	247.363 (200.246-323.928)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Schizophrenie	3.301,34 (2.641,07 – 5.282,15)	816.629.663 (528.864.296 - 1.711.034.963)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
816.629.663 (528.864.296 - 1.711.034.963)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Schizophrenie	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	3.301,34 (2.641,07 – 5.282,15)	816.629.663 (528.864.296 - 1.711.034.963)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
816.629.663 (528.864.296 -1.711.034.963)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Schizophrenie	Amisulprid	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	468,26 (138,08 – 1404,78)	115.829.827 (27.649.868 - 455.046.118)
A	Schizophrenie	Aripiprazol	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	5.730,80 (2.865,40 – 4.883,77)	1.417.587.376 (573.784.684 - 1.581.991.303)
A	Schizophrenie	Olanzapin	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	515,22 (218,90 – 688,81)	127.447.248 (43.832.991 - 223.123.920)
A	Schizophrenie	Paliperidon	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	199,97 (151,21 – 372,04)	49.464.649 (30.280.056 - 120.513.942)
A	Schizophrenie	Quetiapin	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	440,12 (225,24 – 674,99)	108.868.661 (45.103.709 - 218.649.618)
A	Schizophrenie	Quetiapin Retardtabletten	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1.041,56 (520,78 – 2.568,07)	257.644.396 (104.284.512 - 831.868.807)
A	Schizophrenie	Risperidon	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	310,94 (131,33 - 808,55)	76.915.917 (26.297.706 - 261.911.337)
A	Schizophrenie	Ziprasidon	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1.224,36 (1.224,36 – 1.692,58)	302.860.373 (245.172.392 - 548.273.406)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Lurasidon (Latuda<sup>®</sup>) entnommen. Besondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und die Infrastruktur sind nicht gegeben. Aus der Fachinformation ergeben sich des Weiteren keine besonderen Anforderungen an die behandelnden Personen oder Einrichtungen hinsichtlich der Ausrüstung zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

Die Behandlungsdauer mit Lurasidon (Latuda<sup>®</sup>) ist nicht eingeschränkt.

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten während dieser Zeit engmaschig überwacht werden.

Besondere Überwachungsmaßnahmen sind erforderlich bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, hohem Suizidrisiko, Krampfanfällen, Anfälligkeit für Hypotonie, Risikofaktoren für einen Schlaganfall oder Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus.

Darüber hinaus ist Vorsicht geboten bei Behandlung von Patienten über 65 Jahren mit höheren Dosen von Lurasidon oder wenn eine Umstellung auf ein anderes Antipsychotikum als medizinisch angemessen erachtet wird.