Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lurasidon (Latuda®)

Takeda GmbH

Modul 4 A

Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.10.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 19
Abkürzungsverzeichnis 43
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 48
4.2 Methodik 93
4.2.1 Fragestellung 93
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 94
4.2.3 Informationsbeschaffung 98
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 98
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 98
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 99
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 100
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 101
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 103
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 103
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 104
4.2.5.3 Meta-Analysen 123
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 128
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 130
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 139
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 141
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 141
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 144
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 149
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 154
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 208
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 208
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 210
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen) – RCT 210
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) – RCT 215
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala) – RCT 225

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) – RCT ... 235
4.3.1.3.1.5 Endpunkt CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*) – RCT ... 245
4.3.1.3.1.6 Endpunkt Rückfallrate – RCT ... 255
4.3.1.3.1.7 Endpunkt Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus ... 259
4.3.1.3.1.8 Endpunkt Lebensqualität nach QWB-SA – RCT ... 268
4.3.1.3.1.9 Endpunkt Sicherheit – RCT ... 273
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 398
4.3.1.3.2.1 *Post hoc* Subgruppenanalysen zur Studienpopulation - RCT ... 399
4.3.1.3.2.2 A priori definierte Subgruppen – RCT ... 562
4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT ... 833
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 859
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 907
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 907
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 907
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 907
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 908
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 908
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 910
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 911
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 911
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 911
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 912
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 912
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 913
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 914
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 914
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 914
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 914
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 914
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 915
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 915
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 916
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 916
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 919
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 1008
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 1008
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 1008

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 1008
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 1008
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 1009
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 1014
4.7 Referenzliste ... 1018
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 1026
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 1030
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 1032
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 1034
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 1048
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 1158

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien 49
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lurasidon .. 55
Tabelle 4-3: Lurasidon vs. Vergleichstherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studien 57
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Risperidon (D1001002 und D1050237), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 67
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Olanzapin (D1050231), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 76
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050233), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 82
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050234), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 88
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien 94
Tabelle 4-9: A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Komedikation (*Safety-Set)* – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 55 vs. ≥ 55 Jahre; *ITT-Set*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 55 vs. ≥ 55 Jahre)“ - Komedikation (*Safety-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppe „Geschlecht (Frauen vs. Männer; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Subgruppe „Geschlecht (Frauen vs. Männer)“ – Komedikation (*Safety-Set*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppe „Dauer der Erkrankung (< 5 vs. ≥ 5 Jahre; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Subgruppe „Dauer der Erkrankung (< 5 vs. ≥ 5 Jahre)“ – Komedikation (*Safety-Set*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Europa vs. Nicht-Europa; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Europa vs. Nicht-Europa) – Komedikation (Safety-*Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Subgruppe „Ethnitzität (Weiß vs. Nicht-Weiß; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Subgruppe „Ethnitzität (Weiß vs. Nicht-Weiß) - Komedikation (Safety-*Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Subgruppe „PANSS (≤ 95 vs. > 95 für Kurzzeitstudien; ≤ 75 vs. > 75 für Langzeitstudien; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Subgruppe „PANSS (≤ 95 vs. > 95 für Kurzzeitstudien; ≤ 75 vs. > 75 für Langzeitstudien) – Komedikation (Safety-*Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 208

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 209

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“ 211

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 212

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ 216

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM) 219

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 221

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ 226

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM) 229
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 231
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ 236
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 238
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM) 239
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 241
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ 246
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM) 248
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 251
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Rückfallrate“ 256
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rückfallrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Rückfallrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ 260
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 261
Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ 265
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 266
Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Lebensqualität nach QWB-SA“ 269
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität nach QWB-SA“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Lebensqualität nach QWB-SA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Analyse) 271
Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Lebensqualität nach QWB-SA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 271
Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 274
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 284
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)“ 289
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Somnolenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 290
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Insomnia“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 293
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Agitation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 296
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Angststörung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 299
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Schwindel“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 302
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Gastrointestinale Störungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 304
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Kardiale Störungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 307
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 311
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 314
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 315
Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 321

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 321
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 322
Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Suizidalität“ 328
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Suizidalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 330
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Suizidalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 330
Tabelle 4-85: Operationalisierung von „Veränderung des Körpergewichts“ 336
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 337
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Gewichtzunahme ≥ 7 %“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)..... 338
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 341
Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“..... 347
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 347
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 349
Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Nüchternglukose“ 354
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 354
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 356
Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ 361
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 362
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 363
Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ 368
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 369
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 370
Tabelle 4-101: Operationalisierung von „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“..... 375
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 376

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „BAS (Barnes Akathisia Scale)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 377
Tabelle 4-104: Operationalisierung von „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ 381
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 382
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 383
Tabelle 4-107: Operationalisierung von „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ 387
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SAS *(Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 388
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 389
Tabelle 4-110: Operationalisierung von „QT-Intervall-Verlängerung“ 392
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 393
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse) 394
Tabelle 4-113: Lurasidon vs. Risperidon (D1001002 und D1050237) Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien 400
Tabelle 4-114: Lurasidon vs. Olanzapin (D1050231) Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien 404
Tabelle 4-115: Lurasidon vs. Quetiapin (D1050233) Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien 408
Tabelle 4-116: Lurasidon vs. Quetiapin (D1050234) Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien 412
Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 416
Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 418
Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 419
Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnitzität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 420
Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 421

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 422

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 423

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 425

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 426

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 427

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)..... 428

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 430

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 431

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 432

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 433

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 435

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 436

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 437

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 438

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)..... 439

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)..... 441

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 442

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 443

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 445

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 447

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 448

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 449

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 450

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)..... 451

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)..... 452

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)..... 453

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 455

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)..... 456

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell) 458

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 460

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 462

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 463

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell) 464

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Rückfallrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse) 467

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Rückfallrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse) 468

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Rückfallrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse) 469

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse) 470

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse) 471

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse) 472

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 473

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 475

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 476

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 478

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 481

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 482

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 483

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 484

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 485

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 488

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 492

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 493

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 495

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Suizidalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 498

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 499

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 503

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes ≥ 7 %“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 506

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 507

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 508

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 510

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 511

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 512

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 513

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 514

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 515

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 518

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 519

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 520

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 522

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 523

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 526

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 529

Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 532

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 533

Tabelle 4-195: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 534

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 536

Tabelle 4-197: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 537

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 538

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 539

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 541

Tabelle 4-201: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 543

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 544

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 545

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 546

Tabelle 4-205: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 547

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 548

Tabelle 4-207: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 549

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 550

Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 551

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 552

Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt "„QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 555

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 556

Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 559

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Risperidon (D1001002 und D1050237), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 834

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Olanzapin (D1050231), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 843

Tabelle 4-216: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050233), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 849

Tabelle 4-217: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050234; Rückfallpräventionsstudie), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 855

Tabelle 4-218: Lurasidon vs. Vergleichstherapie: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studien 870

Tabelle 4-219: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 908

Tabelle 4-220: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 908

Tabelle 4-221: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 909

Tabelle 4-222: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 909
Tabelle 4-223: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 910
Tabelle 4-224: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 912
Tabelle 4-225: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 912
Tabelle 4-226: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 913
Tabelle 4-227: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 915
Tabelle 4-228: Gegenüberstellung der Charakteristika von Schizophrenie-Patienten aus den Lurasidon-Studien (D1001002 - D1050237) und den in Deutschland durchgeführten NIS 925
Tabelle 4-229: Lurasidon vs. Vergleichstherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studien 929
Tabelle 4-230: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Risperidon (D1001002 und D1050237), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 983
Tabelle 4-231: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Olanzapin (D1050231), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 992
Tabelle 4-232: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050233), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 998
Tabelle 4-233: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050234; Rückfallpräventionsstudie), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 1004
Tabelle 4-234: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 1008
Tabelle 4-235: Liste der auschgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 1035
Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1001002 1048
Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1050231 1062
Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1050233 1090
Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1050234 1115
Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1050237 1136
Tabelle 4-241 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1001002> 1159
Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1050231> 1178
Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1050233> 1201

Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1050234>..... 1225
Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1050237>..... 1252

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Abbildung 2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell) 224

Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)..... 224

Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell) 234

Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)..... 234

Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)..... 244

Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)..... 244

Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)..... 254

Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)..... 254

Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)..... 287

Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)..... 287

Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)..... 287

Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)..... 318

Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)..... 318

Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)..... 318

Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)..... 325

Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)..... 326

Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)..... 326

Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 334
Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)..... 334
Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 334
Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gewichtszunahme ≥ 7 %“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)..... 344
Abbildung 23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gewichtszunahme ≥ 7 %“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 344
Abbildung 24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gewichtszunahme ≥ 7 %“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)..... 344
Abbildung 25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon..... 344
Abbildung 26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon..... 352
Abbildung 27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Nüchternglukose“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon 359
Abbildung 28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; zu Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 366
Abbildung 29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; zu Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)..... 366
Abbildung 30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; zu Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)..... 366
Abbildung 31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 373
Abbildung 32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)..... 373
Abbildung 33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 373
Abbildung 34: Meta-Analyse für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)..... 397
Abbildung 35: Meta-Analyse für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 397
Abbildung 36: Meta-Analyse für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)..... 397
Abbildung 37: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)..... 417

Abbildung 38: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell) 424

Abbildung 39: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell) 429

Abbildung 40: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell) 434

Abbildung 41: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell) 440

Abbildung 42: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell) 446

Abbildung 43: Meta-Analyse für Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell) 461

Abbildung 44: Meta-Analyse für Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell) 466

Abbildung 45: Meta-Analyse für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 479

Abbildung 46: Meta-Analyse für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 480

Abbildung 47: Meta-Analyse für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) .. 480

Abbildung 48: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 486

Abbildung 49: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 487

Abbildung 50: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 487

Abbildung 51: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 490

Abbildung 52: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 490

Abbildung 53: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 491

Abbildung 54: Meta-Analyse für Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 496

Abbildung 55: Meta-Analyse für Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 497

Abbildung 56: Meta-Analyse für Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 497

Abbildung 57: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 501

Abbildung 58: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 501

Abbildung 59: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 502

Abbildung 60: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 504

Abbildung 61: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 505

Abbildung 62: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 505

Abbildung 63: Meta-Analyse für Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon 517

Abbildung 64: Meta-Analyse für Endpunkt „Nüchternglukose“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon 521

Abbildung 65: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 524

Abbildung 66: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 525

Abbildung 67: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 525

Abbildung 68: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 527

Abbildung 69: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 527

Abbildung 70: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 528

Abbildung 71: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Region; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 530

Abbildung 72: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Region; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 530

Abbildung 73: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Region; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 531

Abbildung 74: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 553

Abbildung 75: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 554

Abbildung 76: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) .. 554

Abbildung 77: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 557

Abbildung 78: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 557

Abbildung 79: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 558

Abbildung 80: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko) 560

Abbildung 81: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*) 560

Abbildung 82: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion) 561

Abbildung 83: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 65 Jahre 563

Abbildung 84: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 65 Jahre 563

Abbildung 85: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 564
Abbildung 86: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 564
Abbildung 87: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan 565
Abbildung 88: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan 566
Abbildung 89: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea 567
Abbildung 90: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach vorheriger antipsychotischer Status aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 568
Abbildung 91: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach vorheriger antipsychotischer Status und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan 569
Abbildung 92: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach vorheriger antipsychotischer Status und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan 570
Abbildung 93: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach vorheriger antipsychotischer Status und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea 571
Abbildung 94: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung nach Region aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 572
Abbildung 95: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan 573
Abbildung 96: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan 574
Abbildung 97: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea 575
Abbildung 98: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 576
Abbildung 99: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan 577
Abbildung 100: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan 578

Abbildung 101: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea 579
Abbildung 102: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 580
Abbildung 103: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan 581
Abbildung 104: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan 582
Abbildung 105: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea 583
Abbildung 106: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 584
Abbildung 107: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan 585
Abbildung 108: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan 586
Abbildung 109: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea 587
Abbildung 110: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 15 / ≥ 15 Tage) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 588
Abbildung 111: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 15 / ≥ 15 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan, Taiwan 589
Abbildung 112: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 15 / ≥ 15 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea 590
Abbildung 113: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 21 / ≥ 21 Tage) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 590
Abbildung 114: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan, Taiwan 591
Abbildung 115: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea 592
Abbildung 116: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 14 / ≥ 14 Tage) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 592

Abbildung 117: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 14 / ≥ 14 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan ... 593
Abbildung 118: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 14 / ≥ 14 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan ... 593
Abbildung 119: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 14 / ≥ 14 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea ... 594
Abbildung 120: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 21 / ≥ 21 Tage) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie ... 594
Abbildung 121: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan ... 595
Abbildung 122: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan ... 595
Abbildung 123: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea ... 596
Abbildung 124: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Alter (≥ 55 vs. < 55 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie ... 597
Abbildung 125: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie ... 597
Abbildung 126: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie ... 598
Abbildung 127: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika ... 599
Abbildung 128: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika ... 600
Abbildung 129: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa ... 601
Abbildung 130: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 602
Abbildung 131: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika ... 603
Abbildung 132: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika ... 604

Abbildung 133: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Rasse (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. *American Indian/Alaska Native* vs. *Native Hawaiian/Other Pacific Islander* vs. andere) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 605

Abbildung 134: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 606

Abbildung 135: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 607

Abbildung 136: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Alter (≥ 55 vs. < 55 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 607

Abbildung 137: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 608

Abbildung 138: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika 609

Abbildung 139: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nicht Nordamerika 610

Abbildung 140: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Südamerika 611

Abbildung 141: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Europa 612

Abbildung 142: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Asien 613

Abbildung 143: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Rasse (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. *American Indian/Alaska Native* vs. *Native Hawaiian/Other Pacific Islander* vs. andere) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 614

Abbildung 144: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 615

Abbildung 145: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika 616

Abbildung 146: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 617

Abbildung 147: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 618

Abbildung 148: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 619

Abbildung 149: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 620

Abbildung 150: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika..... 621

Abbildung 151: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika..... 622

Abbildung 152: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika..... 623

Abbildung 153: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 624

Abbildung 154: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 625

Abbildung 155: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika..... 626

Abbildung 156: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika..... 627

Abbildung 157: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika..... 628

Abbildung 158: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 629

Abbildung 159: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 630

Abbildung 160: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika..... 631

Abbildung 161: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika. 632

Abbildung 162: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika..... 633

Abbildung 163: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika..... 634

Abbildung 164: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 635

Abbildung 165: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 636

Abbildung 166: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 637

Abbildung 167: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika..... 638

Abbildung 168: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika 639

Abbildung 169: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika..... 640

Abbildung 170: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika..... 641

Abbildung 171: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 642

Abbildung 172: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 643

Abbildung 173: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika..... 644

Abbildung 174: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika..... 645

Abbildung 175: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika..... 646

Abbildung 176: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 647

Abbildung 177: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 648

Abbildung 178: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika..... 649

Abbildung 179: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 650

Abbildung 180: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 651

Abbildung 181: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 652

Abbildung 182: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 653

Abbildung 183: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika . 654

Abbildung 184: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 655

Abbildung 185: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 656

Abbildung 186: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 657

Abbildung 187: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 658

Abbildung 188: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 659

Abbildung 189: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 660

Abbildung 190: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 661

Abbildung 191: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 662

Abbildung 192: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 663

Abbildung 193: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 664

Abbildung 194: CGI-S Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 65 Jahre 665
Abbildung 195: CGI-S Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 65 Jahre 665
Abbildung 196: CGI-S Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Männer 666
Abbildung 197: CGI-S Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Frauen 666
Abbildung 198: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 667
Abbildung 199: CGI-S Subgruppenanalyse vorheriger antipsychotischer Status aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – keiner 668
Abbildung 200: CGI-S Subgruppenanalyse vorheriger antipsychotischer Status aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - atypisch, typisch 669
Abbildung 201: CGI-S Subgruppenanalyse vorheriger antipsychotischer Status aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – typisch + atypisch 670
Abbildung 202: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – desorganisierter Typus 670
Abbildung 203: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – katatoner Typus 671
Abbildung 204: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – paranoider Typus 671
Abbildung 205: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – residualer Typus 672
Abbildung 206: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – undifferenzierter Typus 672
Abbildung 207: CGI-S Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 673
Abbildung 208: CGI-S Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 1 Jahr - < 10 Jahre 674
Abbildung 209: CGI-S Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 10 Jahre 675
Abbildung 210: CGI-S Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Positivskala Punktzahl > Negativskala Punktzahl, Positivskala Punktzahl = Negativskala Punktzahl 676
Abbildung 211: CGI-S Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Positivskala Punktzahl < Negativskala Punktzahl 677
Abbildung 212: CGI-S Subgruppenanalyse Alter (≥ 55 vs. < 55 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 678

Abbildung 213: CGI-S Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 678
Abbildung 214: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 679
Abbildung 215: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika 680
Abbildung 216: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Südamerika 681
Abbildung 217: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Europa 682
Abbildung 218: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Asien 683
Abbildung 219: CGI-S Subgruppenanalyse Rasse (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. *American Indian/Alaska Native* vs. *Native Hawaiian/Other Pacific Islander* vs. andere) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 684
Abbildung 220: CGI-S Subgruppenanalyse ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 685
Abbildung 221: CGI-S Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 686
Abbildung 222: CGI-S Subgruppenanalyse Alter (≥ 55 vs. < 55 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 686
Abbildung 223: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 687
Abbildung 224: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika 688
Abbildung 225: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 689
Abbildung 226: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 690
Abbildung 227: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 691
Abbildung 228: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 692
Abbildung 229: CGI-S Subgruppenanalyse Rasse (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. *American Indian/Alaska Native* vs. *Native Hawaiian/Other Pacific Islander* vs. andere) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 693

Abbildung 230: CGI-S Subgruppenanalyse ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 694

Abbildung 231: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika 695

Abbildung 232: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 696

Abbildung 233: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 697

Abbildung 234: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 698

Abbildung 235: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 699

Abbildung 236: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 700

Abbildung 237: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 701

Abbildung 238: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 702

Abbildung 239: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 703

Abbildung 240: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 703

Abbildung 241: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 704

Abbildung 242: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 705

Abbildung 243: Unerwünschte Ereginsse Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 706

Abbildung 244: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 707

Abbildung 245: Unerwünschte Ereginsse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Frauen 708

Abbildung 246: Unerwünschte Ereginsse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Männer 708

Abbildung 247: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 709

Abbildung 248: Unerwünschte Ereginsse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan 709

Abbildung 249: Unerwünschte Ereginsse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Taiwan 710

Abbildung 250: Unerwünschte Ereginsse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea 710

Abbildung 251: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan 711

Abbildung 252: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Taiwan 711

Abbildung 253: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea 712

Abbildung 254: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 1 713

Abbildung 255: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 2 714

Abbildung 256: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 3 715

Abbildung 257: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 4 716

Abbildung 258: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 1 717

Abbildung 259: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 2 718

Abbildung 260: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 3 719

Abbildung 261: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 1 720

Abbildung 262: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 2 721

Abbildung 263: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 3 722

Abbildung 264: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 4 723

Abbildung 265: Gewicht Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – < 65 Jahre..... 724

Abbildung 266: Gewicht Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – ≥ 65 Jahre..... 725

Abbildung 267: Gewicht Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Frauen 726

Abbildung 268: Gewicht Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Männer..... 727

Abbildung 269: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan 728

Abbildung 270: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan 729

Abbildung 271: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea..... 730

Abbildung 272: Gewichtzunahme ≥ 7 % Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan 731

Abbildung 273: Gewichtzunahme ≥ 7 % Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan 731

Abbildung 274: Gewichtzunahme ≥ 7 % Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea..... 731

Abbildung 275: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 732

Abbildung 276: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 733

Abbildung 277: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa..... 734

Abbildung 278: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien..... 735

Abbildung 279: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 736

Abbildung 280: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 736

Abbildung 281: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 737

Abbildung 282: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 737

Abbildung 283: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 738

Abbildung 284: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 739

Abbildung 285: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 740

Abbildung 286: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 741

Abbildung 287: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 742

Abbildung 288: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 743

Abbildung 289: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 744

Abbildung 290: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 745

Abbildung 291: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 746

Abbildung 292: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 747

Abbildung 293: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Afrika 748

Abbildung 294: Nüchternglukose Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 749

Abbildung 295: Nüchternglukose Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Frauen vs. Männer) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 750

Abbildung 296: Nüchternglukose Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan, Taiwan 751

Abbildung 297: Nüchternglukose Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea 752

Abbildung 298: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 753

Abbildung 299: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 753

Abbildung 300: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 754

Abbildung 301: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 754

Abbildung 302: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordmerika aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 755

Abbildung 303: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordmerika aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 755

Abbildung 304: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 756

Abbildung 305: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 756

Abbildung 306: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 757

Abbildung 307: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 757

Abbildung 308: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 758

Abbildung 309: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 759

Abbildung 310: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 760

Abbildung 311: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 761

Abbildung 312: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 762

Abbildung 313: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 763

Abbildung 314: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 764

Abbildung 315: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 765

Abbildung 316: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 766

Abbildung 317: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 766

Abbildung 318: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 767

Abbildung 319: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Afrika 768

Abbildung 320: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 65 769

Abbildung 321: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 65 770

Abbildung 322: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Frauen 771

Abbildung 323: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Männer 772

Abbildung 324: HbA_{1c} Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan 773

Abbildung 325: HbA_{1c} Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Taiwan 774

Abbildung 326: HbA_{1c} Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea 775

Abbildung 327: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika 776

Abbildung 328: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika 777

Abbildung 329: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika 778

Abbildung 330: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa 779

Abbildung 331: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien 780

Abbildung 332: BAS (*Barnes Akathisia Scale*)Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Ja 781

Abbildung 333: BAS (*Barnes Akathisia Scale*)Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nein 782

Abbildung 334: AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Score*) Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Ja 783

Abbildung 335: AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Score*) Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nein 784

Abbildung 336: SAS (*Simpson Angus Scale*) Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Ja 785

Abbildung 337: SAS (*Simpson Angus Scale*) Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nein 786

Abbildung 338: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – < 65 Teil 1 786

Abbildung 339: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – < 65 Teil 2 787

Abbildung 340: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – < 65 Teil 3 788

Abbildung 341: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – ≥ 65 Teil 1 789

Abbildung 342: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – ≥ 65 Teil 2 790

Abbildung 343: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – ≥ 65 Teil 3 791

Abbildung 344: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Frauen Teil 1 792

Abbildung 345: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Frauen Teil 2 793

Abbildung 346: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Männer Teil 1 794
Abbildung 347: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Männer Teil 2 795
Abbildung 348: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 1 796
Abbildung 349: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 2 797
Abbildung 350: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 3 798
Abbildung 351: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 1 799
Abbildung 352: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 2 800
Abbildung 353: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 3 801
Abbildung 354: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Kokrea Teil 1 802
Abbildung 355: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Kokrea Teil 2 803
Abbildung 356: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Kokrea Teil 3 804
Abbildung 357: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 805
Abbildung 358: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Teil 1 806
Abbildung 359: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Teil 2 807
Abbildung 360: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 808
Abbildung 361: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 809
Abbildung 362: EKG Analyse nach Geschlecht (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 65 Jahre 810
Abbildung 363: EKG Analyse nach Geschlecht (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 65 Jahre 811
Abbildung 364: EKG Analyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Frauen 812
Abbildung 365: EKG Analyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Männer 813

Abbildung 366: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 1 814
Abbildung 367: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 2 815
Abbildung 368: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 1 816
Abbildung 369: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 2 817
Abbildung 370: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 1 818
Abbildung 371: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 2 819
Abbildung 372: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 820
Abbildung 373: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 821
Abbildung 374: Patienten mit anormalen EKG-Werten Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 822
Abbildung 375: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 823
Abbildung 376: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 824
Abbildung 377: Patienten mit anormalen EKG-Werten Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 825
Abbildung 378: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Teil 1 826
Abbildung 379: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Teil 2 827
Abbildung 380: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 827
Abbildung 381: Patienten mit anormalen EKG-Werten Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 828
Abbildung 382: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 829
Abbildung 383: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 830
Abbildung 384: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 831
Abbildung 385: Patienten mit anormalen EKG-Werten Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie 832
Abbildung 386: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1001002 1061

Abbildung 387: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1050231..... 1089
Abbildung 388: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1050233..... 1114
Abbildung 389: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1050234..... 1135
Abbildung 390: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1050237..... 1157

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
ALT	Alanin Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat Aminotransferase
BAS	Barnes Akathisia Scale
BMD	Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte)
BMI	Body Mass Index
CAI	Cognitive-Assessment-Interview
C-CASA	Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity Scale (klinischer Gesamteindruck der Krankheitsschwere)
CI	Confidence Interval (Konvidenzintervall)
CogState	Computergesteuerte Testreihe für kognitive Fähigkeiten
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form (Patientenerhebungsbogen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CYP3A4	Cytochrom-P-450 3A4
df	Degrees of Freedom (Freiheitsgrade)
DIEPSS	Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. Auflage
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Patientenerhebungsbogen)
E-DMS	Electronic Document Management Software
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	**Bedeutung**
EKG	Elektrokardiogramm
EPS	Extrapyramidalmotorische Störung
eRT	EResearch Technologies
ESS	Epworth Sleepiness Scale (Epworth-Schläfrigkeits-Skala)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBA_{1c}	Hämoglobin A_{1c} (glykosyliertes Hämoglobin)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Voice Response System
k.A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LDA	Longitudinal Data Analysis
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS	Least Squares
LTSS	Long-term Safety Study (Langzeit-Sicherheitsstudie)
LUR	Lurasidon

Abkürzung	Bedeutung
m	Männlich
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAO	Monoaminoxidase
MAPVS	Markedly Abnormal Post-Baseline Vital Signs
MAR	Missing At Random
MCCB	MATRICS Consensus Cognitive Battery
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Models for Repeated Measurements
MSQ	Medication Satisfaction Questionnaire
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht erreicht
NSA-16	Negative Symptom Assessment mit 16 Items
OR	Odds Ratio
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PIN	Personal-Identifikationsnummer
PK	Pharmacokinetic
Pla	Placebo
PMS	Post-Marketing-Studien
PP	Per-Protokoll
PPS	Per-Protokoll-Set
PT	Preferred Term
QALY	Quality Adjusted Life Year (Qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
QTc	Corrected QT Interval (Frequenzkorrigierte QT-Zeit)
QTcB	Bazetts korrigiertes QT-Intervall
QTcF	Fridericias korrigiertes QT-Intervall
QWB-SA	Quality of Well-Being Scale, Self-Administered Version (Lebensqualitäts-Fragebogen)
QXR	Quetiapin Retard
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Random Effects Model

Abkürzung	**Bedeutung**
RR	Relatives Risiko
SAS	Simpson-Angus Scale
SCI	Structured Clinical Interview
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UCSD	University of California San Diego
UE	Unerwünschtes Ereignis
UPSA-B	UCSD Performance-based Skill Assessment
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
XR	Extended Release (Retardformulierung)
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase

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 4.2)

– 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

Lurasidon (Latuda®) ist ein Arzneimittel zur medikamentösen Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Lurasidon anhand der Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu den Wirkstoffen Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) zu bewerten.

Ist für Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar?

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lurasidon wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern (*clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der *World Health Organization*), sowie in bibliografischen Datenbanken (MEDLINE®, EMBASE®, EMBASE® Alert und Cochrane) durchgeführt. Zusätzlich wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien) und an der der pharmazeutische Unternehmer auf jegliche Art und Weise finanziell beteiligt ist oder war hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen dieser Suche wurden drei randomisierte, doppelt-verblindete Phase-III-Kurzzeitstudien (D1001002, D1050231, D1050233; Studiendauer: 6 Wochen) sowie zwei randomisierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Langzeitstudien (D1050237, D1050234; Studiendauer: 12 Monate) zu Wirksamkeit und Sicherheit von Lurasidon bei Patienten mit Schizophrenie identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten ab 18 Jahre mit Schizophrenie
E3	Intervention	Lurasidon (Tagesdosis 40-160 mg Lurasidonhydrochlorid)
E4	Vergleichstherapie	Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen **Morbidität** • Schizophreniesymptomatik (PANSS: Gesamt, Positivskala, Negativskala) • CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity Scale*) • Rückfallrate • Re-Hospitalisierung/Entlassung aus dem Krankenhaus (Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose, Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen) **Lebensqualität** • Lebensqualität nach QWB-SA **Sicherheit**: • Unerwünschte Ereignisse (Gesamt) • Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderer Relevanz: Suizidalität, Veränderung des Körpergewichts, Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}), Nüchternglukose, Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse, Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS), BAS (*Barnes Akathisia Scale*), AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*), SAS (*Simpson-Angus Scale*), QT-Intervall-Verlängerung
E6	Studiendauer	≥ 6 Wochen
E7	Publikationssprache	Keine Einschränkung
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht; Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus einem Studienregister)
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A = Ausschlusskriterium, E = Einschlusskriterium		

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

Die Beschreibung der Methodik der im vorliegenden Nutzendossier eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien, erfolgte entsprechend der vorgegebenen Tabelle nach CONSORT.

Für jede einzelne Studie wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung beurteilt. Endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können, wurden systematisch extrahiert und bewertet. Mögliche Diskrepanzen, durch Beurteilung des Verzerrungspotentiales durch einen zweiten Reviewer, wurden durch Diskussion aufgelöst.

Für dichotome Endpunkte wurden das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) über die jeweilige Studiendauer angegeben. *Time-to-event*-Variablen wurden anhand der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und der *Hazard Ratio* (HR) dargestellt.

Für kontinuierliche Variablen wurden, wenn möglich, adjustierte Mittelwertdifferenzen (*Least squares Means Differences* [LS-MD]) berechnet. Fehlenden Daten wurde durch Zugrundelegung von zwei verschiedenen Modellen (ANCOVA und *Mixed Effect for Repeated Measurement* [MMRM)] Rechnung getragen.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf der Ebene der Zulassungspopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die *post hoc* definierten Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“, „Region“, „Ethnizität“, „*Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) zu Studienbeginn“ und „Dauer der Erkrankung zu Studienbeginn“. Mögliche Subgruppeneffekte wurden mittels Interaktionstests bewertet. Eine Darstellung der Einzelergebnisse der Subgruppenanalysen erfolgte im Fall eines Hinweises auf ($p \leq 0,2$) oder eines Beleges für ($p \leq 0,05$) eine Interaktion.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden Version 4.1 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28.11.2013. Wie dort beschrieben, wurden für die verschiedenen Zielgrößenkategorien in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ereignisses/der Nebenwirkung verschiedene Schwellenwerte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lurasidon mehrere direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien vorlagen, war die Durchführung von indirekten Vergleichen nicht erforderlich. Meta-Analysen wurden durchgeführt, sofern diese statistisch sinnvoll erschienen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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 Risperidon (D1001002 und D1050237), Olanzapin (D1050231) und Quetiapin (D1050233 und D1050234) verglichen wurde. Damit kann auf eine umfassende und hochwertige Datenbasis zurückgegriffen werden.

Infolge der statistischen Homogenität konnten trotz unterschiedlicher Laufzeiten der Studien die Vergleiche mit Risperidon weitgehend in Meta-Analysen gepoolt werden. Ein Pooling der Quetiapin-Studien war aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus nicht möglich.

Das primäre Zielkriterium in den drei Kurzzeitstudien D1001002, D1050231 und D1050233 war die Schizophreniesymptomatik (PANSS), wohingegen in der Langzeitstudie D1050237 die Sicherheit und in D1050234 die Rückfallprävention im Vordergrund standen.

Daneben wurden die sekundären Zielkriterien „CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)“, „Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus“, „Veränderung des Körpergewichts“, „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“, „Nüchternglukose“, „Extrapyramidal-motorische Störungen (EPS)“, „QT-Intervall-Verlängerung“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ erfasst.

Das Verzerrungspotenzial der Studien wurde auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet, wodurch sie jeweils eine hohe Aussagekraft besitzen. Die Aussagekraft der Ergebnisse der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale ebenfalls als hoch einzustufen. Eine Ausnahme stellen die Endpunkte „PANSS“, „CGI-S“ und „Lebensqualität“ dar, bei denen sich die Abbrecherraten widerspiegeln, sodass hierfür in einigen Studien zu weniger als 70 % der Patienten Auswertungsdaten vorlagen.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Lurasidon und den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin ergaben sich bei den Endpunkten „Schizophreniesymptomatik (PANSS)“, „CGI-S“, „Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, „Veränderung des Körpergewichts“, „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“, „Nüchternglukose“, „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“, „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ sowie bei der „*Simpson-Angus Scale* (SAS)“.

Wirksamkeit

Für die Veränderung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in Woche 6 (LS-MD: 5,10 (95 %-KI [1,03; 9,17]), p = 0,01) gegenüber Studienbeginn ergab sich im Rahmen einer kontinuierlichen Datenauswertung ein Vorteil zugunsten von Olanzapin bei Betrachtung des ANCOVA-Modells. Dieses Ergebnis wurde durch die Auswertung des MMRM-Modells jedoch nicht gestützt (LS-MD: 3,99 (95 %-KI [-0,75; 8,73]), p = 0,10). Ein Vorteil zugunsten von Olanzapin zeigte sich ebenso in der PANSS Positivskala sowohl auf Basis des MMRM-

(LS-MD: 1,66 (95 %-KI [0,03; 3,29]), p = 0,05) als auch auf Basis des ANCOVA-Modells (LS-MD: 1,98 (95 %-KI [0,58; 3,38]), p = 0,006).

Ein signifikanter Vorteil zeigte sich für Lurasidon in der Langzeitstudie gegenüber Quetiapin hinsichtlich des PANSS Gesamt (MMRM LS-MD: -6,69 (95 %-KI [-11,69; -1,69]), p = 0,01; ANCOVA LS-MD: -5,30 (95 %-KI [-9,28; -1,32]), p = 0,009) und der PANSS Positivskala (MMRM LS-MD:-2,19 (95 %-KI [-3,57; -0,81]), p = 0,002; ANCOVA LS-MD: -2,10 (95 %-KI [-3,47; -0,73]), p = 0,003).

Bezüglich der Veränderung der *Clinical Global Impression Scale* (CGI-S) zeigte sich in Woche 6 mit einer LS-MD von 0,24 (95 %-KI [0,02; 0,46], p = 0,04) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olanzapin gegenüber Lurasidon.

Keiner der signifikanten Vorteile von Olanzapin für die Endpunkte „PANSS“ und „CGI-S“ liegt bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen und derer Konfidenzintervalle vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von +/- 0,2 (PANSS Gesamt (ANCOVA) SMD: 0,27 (95 %-KI [0,05; 0,49], p = 0,02; PANSS Positiv (MMRM) SMD: 0,27 (95 %-KI [0,01; 0,54], p = 0,05; PANSS Positiv (ANCOVA) SMD: 0,31 (95 %-KI [0,03; 0,53], p = 0,007; CGI-S (ANCOVA) SMD: 0,23 (95 %-KI [0,01; 0,45], p = 0,04).

In ähnlicher Weise zeigten die statistisch signifikanten Effekte von Lurasidon gegenüber Quetiapin keine klinische Relevanz (PANSS Gesamt (MMRM) SMD: -0,39 (95 %-KI [-0,68; -0,10]), p = 0,008; PANSS Gesamt (ANCOVA) SMD: -0,38 (95 %-KI [-0,67; -0,09]), p = 0,01; PANSS Positiv (MMRM) SMD: -0,46 (95 %-KI [-0,76; -0,17]), p = 0,002; PANSS Positiv (ANCOVA) SMD: -0,43 (95 %-KI [-0,72; -0,14]). p = 0,004).

Signifikant überlegen erwies sich jedoch Lurasidon gegenüber Quetiapin für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung“ in der Langzeitstudie D1050234 mit einer *Hazard Ratio* von 0,43 (95 %-KI [0,188; 0,995]), p = 0,049). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Wirkstoffe Lurasidon, Risperidon, Olanzapin und Quetiapin hinsichtlich ihrer Wirksamkeit weitgehend vergleichbar sind. Eine Ausnahme stellen Re-Hospitalisierungen dar, bei denen Lurasidon gegenüber Quetiapin einen geringen Zusatznutzen aufweist.

Sicherheit

Lurasidon war Quetiapin auch hinsichtlich der Sicherheit in der Langzeitbeobachtung überlegen.

Signifikante Vorteile von Lurasidon im Vergleich gegenüber Quetiapin zeigten sich bei fast allen Schätzern hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR:0,50 (95 %-KI [0,26; 0,94]), p = 0,03; OR: 0,44 (95 %-KI [0,21; 0,94]), p = 0,03; ARR: -0,10 (95 %-KI [-0,21; 0,01], p = 0,07) sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (RR:

0,54 (95 %-KI [0,30; 0,95]), p = 0,03; OR: 0,47 (95 %-KI [0,23; 0,94]), p = 0,03; ARR: -0,11 (95 %-KI [-0,22; 0,00]), p = 0,06).

In den vorliegenden Studien zum Vergleich von Lurasidon vs. Risperidon war das Risiko, die Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abzubrechen, unter Lurasidon um 6 % erhöht. Insgesamt brachen 18,6 % (126/677) der Patienten in der Lurasidongruppe gegenüber 13,5 % (36/267) der Patienten in der Risperidongruppe die Therapie vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (RR: 1,45 (95 %-KI [1,03; 2,05], p = 0,03; OR: 1,56 (95 %.KI [1,04; 2,34], p = 0,03; ARR: 0,06 (95 %-KI [0,01; 0,11], p = 0,03), was einem gerinfügigen Zusatzschaden entspricht.

Die Patienten profitierten jedoch durchweg von einer Lurasidon-Therapie hinsichtlich des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichtes“.

Während das Risiko der Patienten in der Lurasidongruppe gegenüber den Patienten der Risperidongruppe um 5 % (-0,05 (95 %-KI [-0,09; -0,01], p = 0,009) und gegenüber den Patienten der Quetiapingruppe um 11 % (-0,11 (95 %-KI [-0,19; -0,03], p = 0,005) reduziert ist, eine Gewichtszunahme von ≥ 7 % zu erreichen, besitzen die Patienten der Lurasidongruppe gegenüber den Patienten in der Olanzapingruppe sogar ein um 29 % reduziertes Risiko (-0,29 (95 %-KI [-0,38; -0,19]), p < 0,001).

Dieses positive Ergebnis zeigte sich auch auf der Ebene des Relativen Risikos (Vergleich mit Risperidon: RR: 0,50 (95 %-KI [0,32; 0,79], p = 0,003; Vergleich mit Olanzapin: RR: 0,17 (95 %-KI [0,10; 0,30]), p < 0,001; Vergleich mit Quetiapin: RR: 0,29 (95 %-KI [0,14; 0,60]), p = 0,001) und des *Odds Ratios* (Vergleich mit Risperidon: OR: 0,46 (95 %-KI [0,28; 0,77]), p = 0,003; Vergleich mit Olanzapin: OR: 0,12 (95 %-KI [0,06; 0,23]), p < 0,001; Vergleich mit Quetiapin: OR: 0,25 (95 %-KI [0,09; 0,72]), p < 0,001).

Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch die kontinuierliche Auswertung des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichts“. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lurasidon gegenüber den Wirkstoffen Risperidon (SMD: -0,49 (95 %-KI [-0,64; -0,35]), p < 0,00001), Olanzapin (SMD: -0,97 (95 %-KI [-1,20; -0,74]), p < 0,001) und Quetiapin (SMD: -0,49 (95 %-KI [-0,72; -0,26]), p < 0,001), der auch jeweils eine klinische Relevanz besitzt (Irrelevanzschwelle < -0,20).

Die absoluten Unterschiede in der Gewichtsveränderung lagen in den Studien zwischen 1,2 kg (Risperidon) und über 3 kg (Olanzapin) im Beobachtungszeitraum von 6 Wochen bzw. 2,4 kg (Risperidon) im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Gemäß §5 Abs. 7 VerfO entspricht dies einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und damit einem beträchtlichen Zusatznutzen. 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 Vergleichstherapien.

Für die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (SMD: -0,43 (95 %-KI [-0,66; -0,19]), p = 0,0003) sowie für die Veränderung des Nüchternglukose-Wertes (SMD: -0,33 (95 %-KI [-0,56; -0,09]), p = 0,006) gegenüber Studienbeginn ergab sich ein Vorteil zugunsten von Lurasidon gegenüber Olanzapin. Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lurasidon in Bezug auf den Endpunkt „Nüchternglukose", zeigte sich auch gegenüber Quetiapin (SMD: -0,31 (95 %-KI [0,55; -0,06]), p = 0,01). Die Effekte liegen jedoch unterhalb der Irrelevanzschwelle.

Ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber Risperidon fand sich auch bei Prolaktin-bezogenen unerwünschten Ereignisse mit einer ARR von 5 % (-0,05 (95 %-KI [-0,08; -0,01]), p = 0,01).

Unter der Behandlung mit Lurasidon traten bei 35,4 % (84/237) der Patienten im Vergleich zu 21,3 % (26/122) der Patienten unter der Behandlung mit Olanzapin EPS auf (RR: 1,66 (95 %-KI [1,14; 2,44]), p = 0,009; OR: 2,03 (95 %-KI [1,22; 3,37]), p = 0,006; ARR: 0,14 (95 %-KI [0,04; 0,24]), p = 0,005). 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 Endpunkts EPS.

In der Langzeitstudie gegenüber Quetiapin zeigte sich in Bezug auf den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)" für die Patienten in der Lurasidongruppe ein um 8 % erhöhtes Risiko (RR: 3,38 (95 %-KI [1,02; 11,14]), p = 0,05; OR: 3,70 (95 %-KI [1,06; 12,95]), p = 0,04; ARR: 0,08 (95 %-KI [0,01; 0,16]), p = 0,02). In der Kurzzeitstudie fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Veränderung der *Simpson-Angus Scale* zeigte sich in Woche 6 mit einer LS-MD von 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,07]), p = 0,02) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Quetiapin gegenüber Lurasidon. Die Berechnung der SMD (0,34 (95 %-KI [0,12; 0,56]), p = 0,003) ergab, dass dieser Effekt nicht von klinischer Relevanz ist.

Eine Übersicht über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lurasidon bietet Tabelle 4-2.

Alle berichteten relevanten Endpunkte wurden anhand von *post hoc* definierten Subgruppenanalysen näher untersucht. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet, und beim Auftreten von Hinweisen auf oder Belegen für eine Interaktion wurden Subgruppenergebnisse im Detail im vorliegenden Modul 4 berichtet.

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen waren eher zufällige und eher systematisch auftretende Effekte zu erkennen.

Die zufälligen Effekte traten in den jeweiligen Vergleichen mit den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin nur in einzelnen Subgruppen auf. Zudem waren sie gekennzeichnet durch mehrheitlich gleichgerichtete Effekte oder vereinzelte Interaktionen, die nicht über alle Schätzer hinweg auftraten, weshalb bei diesen Effekten von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen wird.

Für den Vergleich von Lurasidon gegenüber Risperidon zeigten sich systematisch auftretende Effekte für die Subgruppen „Alter“ und „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95). Während die Subgruppe der ≥ 55-Jährigen unter Lurasidon einen Trend zeigte besser abzuschneiden als die Subgruppe der < 55-Jährigen, konnte für die Subgruppen PANSS ≤ 95 und PANSS > 95 kein Unterschied festgestellt werden.

Beim Vergleich von Lurasidon und Quetiapin zeigte sich eine Systematik in den Interaktionen bei der Subgruppe „Region“ und „Dauer der Erkrankung“. So schnitten die Lurasidon-Patienten in den Subgruppen Nicht-Europa und Dauer der Erkrankung < 5 Jahre tendenziell besser ab als in den Subgruppen Europa und Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre.

Da sich die Interaktionen nicht bei allen Vergleichen der Wirkstoffe beobachten ließen, wird auch hier von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Lurasidon

Endpunkt	Komparator			
	Risperidon Meta-Analyse	**Olanzapin**	**Quetiapin**	
	D1001002 D1050237	D1050231	D1050233	D1050234
Wirksamkeit				
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden HR: 0,97 (95%-KI [0,50; 1,89]),p=0,92[a]	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 0,86 (95%-KI [0,61; 1,20]), p=0,38; OR: 0,81 (95%-KI [0,50; 1,31]), p=0,38; ARR: -0,05 (95%-KI [-0,15; 0,06]), p=0,46	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 0,90 (95%-KI [0,61; 1,33]), p=0,60; OR: 0,87 (95%-KI [0,52; 1,46]), p=0,60; ARR: -0,03 (95%-KI [-0,13; 0,08]), p=0,70	Hinweis auf einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **gering** HR 0,43 (95%-KI [0,19; 1,00]),p=0,05[b]
Verträglichkeit				
Schwerwiegende UE	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 1,17 (95%-KI [0,73; 1,88]), p=0,51, OR: 1,20 (95%-KI [0,71; 2,02]), p=0,49; ARR: 0,02 (95%-KI [-0,02; 0,06]), p=0,30	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 0,82 (95%-KI [0,28; 2,46]), p=0,73; OR: 0,82 (95%-KI [0,26; 2,55]), p=0,73; ARR: -0,01 (95%-KI [-0,06; 0,04]), p=0,96	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 0,81 (95%-KI [0,20; 3,32]), p=0,77; OR: 0,80 (95%-KI [0,19; 3,41]), p=0,77; ARR: -0,01 (95%-KI [-0,04; 0,04]), p=0,94)	Hinweis auf einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **gering** RR: 0,50 (95%-KI [0,26; 0,94]), p=0,03; OR: 0,44 (95%-KI [0,21; 0,94]), p=0,03; ARR: -0,10 [-0,21; 0,01]; p=0,07
Therapieabbruch aufgrund UE	Beleg für **Zusatzschaden** Ausmaß: **gering**	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden	Hinweis auf einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **gering**

Endpunkt	Komparator			
	Risperidon Meta-Analyse	**Olanzapin**	**Quetiapin**	
	D1001002 D1050237	D1050231	D1050233	D1050234
	RR: 1,45 (95%-KI [1,03; 2,05]), p=0,03; OR: 1,56 (95%-KI [1,04; 2,34]), p=0,03; ARR: 0,06 (95%-KI [0,01; 0,11]), p=0,03	RR: 1,12 (95%-KI [0,57; 2,22]), p=0,74; OR: 1,14 (95%-KI [0,54; 2,41]), p=0,74; ARR: 0,01 (95%-KI [-0,06; 0,08]), p=0,88	RR: 1,57 (95%-KI [0,52; 4,72]), p=0,42; OR: 1,60 (95%-KI [0,51; 5,03]), p= 0,42; ARR: 0,02 (95%-KI [-0,03; 0,07]), p=0,55	RR: 0,54 (95%-KI [0,30; 0,95]), p=0,03; OR: 0,47 (95%-KI [0,23; 0,94]), p=0,03; ARR:-0,11 (95%-KI [-0,22; 0,00]), p=0,06
Gewichts-zunahme ≥ 7 %	Beleg für einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **beträchtlich** RR: 0,50 (95%-KI [0,32; 0,79]), p=0,003; OR: 0,46 (95%-KI [0,28; 0,77]), p=0,003; ARR: -0,05 (95%-KI [-0,09; -0,01]), p=0,009	Hinweis auf einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **beträchtlich** RR: 0,17 (95%-KI [0,10; 0,30]), p< 0,001; OR: 0,12 (95%-KI [0,06; 0,23]), p< 0,001; ARR: -0,29 (95%-KI [-0,38; -0,19]), p< 0,001	Hinweis auf einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **beträchtlich** RR: 0,29 (95%-KI [0,14; 0,60]), p= 0,001; OR: 0,25 (95%-KI [0,09; 0,72]), p< 0,001; ARR: -0,11 (95%-KI [-0,19; -0,03]), p=0,005	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 1,21 (95%KI [0,48; 3,04]), p=0,69; OR: 1,23 (95%KI [0,45; 3,39]), p=0,69; ARR: 0,02 (95%KI [-0,08; 0,11]), p=0,88
Veränderung des Körpergewichts	Beleg für einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **gering** SMD -0,49 (95%-KI [-0,64; -0,35]), p< 0,00001	Hinweis auf einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **beträchtlich** SMD: -0,97 (95%-KI [-1,20; -0,74]), p < 0,001	Hinweis auf einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **gering** SMD: -0,49 (95%-KI [-0,72; -0,26]), p< 0,001	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden SMD: 0,03 (95%-KI [-0,24; 0,30]), p=0,82
Prolaktin-bezogene UE	Beleg für einen **Zusatznutzen** Ausmaß: **gering** ARR: -0,05 (95%-KI [-0,08; -0,01]), p=0,01	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 1,03 (95%-KI [0,09; 11,24]), p=0,98; OR: 1,03 (95%-KI [0,09; 11,47]), p=0,98; ARR: 0,00 (95%-KI [-0,03; 0,03]), p=0,56	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 0,97 (95%-KI [0,09; 10,56]), p=0,98; OR: 0,97 (95%-KI [0,09; 10,77]), p=0,98; ARR: 0,00 (95%-KI [-0,03; 0,03]), p=0,56	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden n. b.
Extrapyramidal-motorische Störungen (EPS)	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 0,77 (95%-KI [0,57; 1,03]), p=0,08; OR: 0,73 (95%-KI [0,50; 1,05]), p=0,09; ARR: -0,04 (95%-KI [-0,09; 0,01]), p=0,14	Hinweis auf einen **Zusatzschaden** Ausmaß: **beträchtlich** RR: 1,66 (95%-KI [1,14; 2,44]), p=0,009; OR: 2,03 (95%-KI [1,22; 3,37]), p=0,006; ARR: 0,14 (95%-KI [0,04; 0,24]), p=0,005	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden RR: 2,07 (95%-KI [0,94; 4,58]), p=0,07; OR: 2,22 (95%-KI [0,95; 5,22]), p=0,07; ARR: 0,06 (95%-KI [-0,00; 0,13]), p=0,06	Hinweis auf einen **Zusatzschaden** Ausmaß: **gering** RR: 3,38 (95%-KI [1,02; 11,14]), p=0,05; OR: 3,70 (95%-KI [1,06; 12,95]), p=0,04; ARR: 0,08 (95%-KI [0,01; 0,16]), p=0,02

Tabelle 4-3: Lurasidon vs. Vergleichstherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studien

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose						
N	**Tage [95 %-KI]**	**N**	**Tage [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050234						
139	n. e. [n. e.; n. e.]	79	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,19; 1,00]	0,05	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering[a]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050234						
151	15 (9,9)	85	17 (20,0)	0,50 [0,26; 0,94] 0,44 [0,21; 0,94] -0,10 [-0,21; 0,01]	0,03 0,03 0,07	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 1.00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
258	36 (14,0)	65	7 (10,8)	1,30 [0,60; 2,78] 1,34 [0,57; 3,17] 0,03 [-0,06; 0,13]	0,51 0,50 0,61	
Studie D1050237						
419	90 (21,5)	202	29 (14,4)	1,50 [1,02; 2,20] 1,63 [1,03; 2,58] 0,07 [0,01; 0,14]	0,04 0,04 0,03	
Meta-Analyse				1,45 [1,03; 2,05] 1,56 [1,04; 2,34] 0,06 [0,01; 0,11]	0,03 0,03 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen KI > 1,00 Beleg für Zusatzschaden Ausmaß: gering

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050234						
151	19 (12,6)	85	20 (23,50)	0,54 [0,30; 0,95] 0,47 [0,23; 0,94] -0,11 [-0,22; 0,00]	0,03 0,03 0,06	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 1.00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Gewichtzunahme ≥ 7 %						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
257	5 (1,9)	65	4 (6,2)	0,32 [0,09; 1,14] 0,30 [0,08; 1,16] -0,04 [-0,11; 0,03]	0,08 0,08 0,30	
Studie D1050237						
410	30 (7,3)	197	27 (13,7)	0,53 [0,33; 0,87] 0,50 [0,29; 0,86] -0,06 [-0,12; -0,01]	0,01 0,01 0,03	
Meta-Analyse				0,50 [0,32; 0,79] 0,46 [0,28; 0,77] -0,05 [-0,09; -0,01]	0,003 0,003 0,009	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 0,80 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Gewichtzunahme ≥ 7 %						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
237	14 (5,9)	122	42 (34,4)	0,17 [0,10; 0,30] 0,12 [0,06; 0,23] -0,29 [-0,38; -0,19]	< 0,001 < 0,001 < 0,001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 0.80 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
229	10 (4,4)	111	17 (15,3)	0,29 [0,14; 0,60] 0,25 [0,09; 0,72] -0,11 [-0,19; -0,03]	0,001 < 0,001 0,005	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 0,80 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des Körpergewichts						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 61,24 (11,31) Mittelwert in Woche 6: 60,31 (11,14)	65	Mittelwert zu Studienbeginn: 61,98 (13,90) Mittelwert in Woche 6: 62,21 (13,29)	-1,17 [-1,79; -0,55]	< 0,001	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 82,96 (18,43) Mittelwert in Monat 12: 82,00 (18,81)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 80,99 (16,54) Mittelwert in Monat 12: 82,46 (16,45)	n. a.	< 0,001	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 KIs < -0,20 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Meta-Analyse				-0,49 [-0,64; -0,35]	< 0,00001	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des Körpergewichts						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 75,91 (18,89) Mittelwert in Woche 6: 76,92 (18,99)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 76,01 (20,07) Mittelwert in Woche 6: 80,16 (21,51)	n. a.	< 0,001	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 KIs < -0,20 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
				-0,97 [-1,20; -0,74]	< 0,001	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des Körpergewichts						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
229	Mittelwert zu Studienbeginn: 75,00 (17,17) Mittelwert in Woche 6: 75,60 (17,57)	111	Mittelwert zu Studienbeginn: 72,20 (16,91) Mittelwert in Woche 6: 74,28 (18,13)	n. a.	< 0,001	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 KIs < -0.20 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
				-0,49 [-0,72; -0,26]	< 0,001	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
258	4 (1,6)	65	6 (9,2)	0,17 [0,05; 0,58] 0,16 [0,04; 0,57] -0,08 [-0,16; 0,01]	0,005 0,005 0,07	
Studie D1050237						
419	14 (3,3)	202	14 (6,9)	0,48 [0,23; 0,99] 0,46 [0,22; 0,99] -0,04 [-0,08; 0,01]	0,05 0,05 0,11	
Meta-Analyse				n. b. n. b. -0,05 [-0,08; -0,01]	n. b. n. b. 0,01	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
237	84 (35,4)	122	26 (21,3)	1,66 [1,14; 2,44] 2,03 [1,22; 3,37] 0,14 [0,04; 0,24]	0,009 0,006 0,005	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatzschaden Ausmaß: beträchtlich
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050234						
151	18 (11,9)	85	3 (3,5)	3,38 [1,02; 11,14] 3,70 [1,06; 12,95] 0,08 [0,01; 0,16]	0,05 0,04 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatzschaden Ausmaß: gering

a = Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: HR = 0,433 (95 %-KI [0,188; 0,995]), p = 0,049.
N = Anzahl der Patienten in der Analyse
n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, KI = Konfidenzintervall, MD = *Mean Difference*, n. a. = nicht anwendbar, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, SD = Standardabweichung, SMD = *Standardized Mean Difference*

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Risperidon (D1001002 und D1050237), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 3,11 [0,41; 5,81], p = 0,02 MD = -5,45 [-12,20; 1,29], p = 0,11	p = 0,02 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 2,76 [0,76; 4,77], p = 0,007 MD = -4,50 [-10,75; 1,75], p = 0,16	p = 0,03 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 4,96 [-2,09; 12,02], p = 0,17 LS-MD = -6,92 [-18,93; 5,09], p = 0,26	p = 0,09 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 5,12 [-1,16; 11,41], p = 0,11 LS-MD = -5,74 [-16,11; 4,62], p = 0,28	p = 0,08 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Positivskala			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 1,11 [-0,22; 2,43], p = 0,10 MD = -2,45 [-4,62; -0,28], p = 0,03	p = 0,006 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,97 [-0,02; 1,96], p = 0,05 MD = -1,40 [-3,49; 0,68], p = 0,16	p = 0,04 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 2,22 [-0,00; 4,44], p = 0,05 LS-MD = -1,67 [-5,44; 2,10], p = 0,38	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 2,16 [0,18; 4,14], p = 0,03 LS-MD = -1,46 [-4,71; 1,80], p = 0,38	p = 0,06 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,50 [-0,39; 1,38], p = 0,27 MD = -2,06 [-4,09; -0,03], p = 0,05	p = 0,02 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,73 [0,06; 1,39], p = 0,03 MD = -1,88 [-3,81; 0,06], p = 0,06	p = 0,01 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,63 [-1,13; 2,39], p = 0,48 LS-MD = -1,97 [-4,98; 1,04], p = 0,20	p = 0,14 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,70 [-0,97; 2,38], p = 0,41 LS-MD = -1,49 [-4,25; 1,27], p = 0,29	p = 0,18 (Hinweis)
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)			
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,24 [-0,15; 0,62], p = 0,22 LS-MD = -0,44 [-1,10; 0,21], p = 0,19	p = 0,07 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,29 [-0,06; 0,65], p = 0,11 LS-MD = -0,49 [-1,08; 0,09], p = 0,10	p = 0,03 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,12 [-0,01; 0,25], p = 0,07 MD = -0,20 [-0,57; 0,18], p = 0,30	p = 0,12 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	MD = 0,33 [0,01; 0,64], p = 0,04 MD = 0,02 [-0,11; 0,14], p = 0,81	p = 0,07 (Hinweis)
Rückfallrate			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	HR = 1,52 [0,98; 2,36], p = 0,06 HR = 0,36 [0,11; 1,23], p = 0,10	p = 0,03 (Beleg)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	HR = 1,06 [0,61; 1,86], p = 0,84 HR = 1,88 [1,00; 3,53], p = 0,05	p = 0,19 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	HR = 2,74 [0,79; 9,50], p = 0,11 HR = 1,16 [0,75; 1,79], p = 0,51	p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose			
Geschlecht	Männer Frauen	HR = 1,56 [0,63; 3,89], p = 0,34 HR = 0,33 [0,08; 1,32], p = 0,12	p = 0,07 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	HR = 0,49 [0,19; 1,25], p = 0,14 HR = 2,59 [0,76; 8,82], p = 0,13	p = 0,03 (Beleg)
Unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,97 [0,89; 1,04], p = 0,38 OR = 0,83 [0,54; 1,30], p = 0,42 ARR = -0,03 [-0,09; 0,04], p = 0,38 RR = 1,16 [0,92; 1,45], p = 0,21 OR = 2,01 [0,87; 4,67], p = 0,10 ARR = 0,12 [-0,04; 0,28], p = 0,16	RR: p = 0,14 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 1,05 [0,96; 1,14], p = 0,31 OR = 1,33 [0,79; 2,24], p = 0,29 ARR = 0,04 [-0,04; 0,11], p = 0,37 RR = 0,86 [0,75; 0,98], p = 0,03 OR = 0,33 [0,11; 1,03], p = 0,06 ARR = -0,13 [-0,26; -0,00], p = 0,05	RR: p = 0,01 (Beleg) OR: p = 0,03 (Beleg) ARR: p = 0,01 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	RR = 0,92 [0,79; 1,08], p = 0,31 OR = 0,68 [0,30; 1,52], p = 0,35 ARR = -0,07 [-0,21; 0,08], p = 0,43 RR = 1,11 [0,87; 1,42], p = 0,40 OR = 2,15 [0,52; 9,01], p = 0,29 ARR = 0,09 [-0,15; 0,33], p = 0,60	RR: p = 0,21 OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Ethnizität	Weiß	RR = 0,67 [0,34; 1,35], p = 0,26 OR = 0,64 [0,29; 1,41], p = 0,26 ARR = -0,05 [-0,14; 0,04], p = 0,28	RR: p = 0,04 (Beleg) OR: p = 0,04 (Beleg) ARR: p = 0,07 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	RR = 1,89 [0,94; 3,77], p = 0,07 OR = 1,99 [0,95; 4,16], p = 0,07 ARR = 0,04 [0,00; 0,08], p = 0,05	
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 2,24 [0,59; 8,41], p = 0,23 OR = 2,40 [0,58; 9,87], p = 0,23 ARR = 0,07 [-0,01; 0,16], p = 0,09	RR: p = 0,29 OR: p = 0,28 ARR: p = 0,16 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 1,03 [0,63; 1,70], p = 0,90 OR = 1,04 [0,60; 1,81], p = 0,89 ARR = 0,01 [-0,04; 0,05], p = 0,76	
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	RR = 1,77 [1,12; 2,79], p = 0,01 OR = 2,00 [1,17; 3,42], p = 0,01 ARR = 0,10 [0,03; 0,18], p = 0,008	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
	> 75	RR = 0,86 [0,41; 1,82], p = 0,69 OR = 0,83 [0,34; 2,07], p = 0,70 ARR = -0,03 [-0,18; 0,12], p = 0,88	

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 2,58 [0,87; 7.67], p = 0,09 OR = 2,97 [0,89; 9,93], p = 0,08 ARR = 0,12 [0,02; 0,22], p = 0,01	RR: p = 0,25 OR: p = 0,24 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 1,31 [0,92; 1,88], p = 0,14 OR = 1,39 [0,90; 2,13], p = 0,13 ARR = 0,05 [-0,01; 0,10], p = 0,13	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre	RR = 0,44 [0,2; 0,72], p = 0,0009 OR = 0,40 [0,24; 0,69], p = 0,0009 ARR = -0,07 [-0,12; -0,02], p = 0,003	RR: p = 0,21 OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,03 (Beleg)
	≥ 55 Jahre	RR = 1,41 [0,25; 8,04], p = 0,70 OR = 1,43 [0,23; 8,92], p = 0,70 ARR = 0,02 [-0,05; 0,09], p = 0,51	

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Geschlecht	Männer	RR = 0,61 [0,33; 1,11], p = 0,10 OR = 0,58 [0,30; 1,13], p = 0,11 ARR = -0,03 [-0,08; 0,03], p = 0,37	RR: p = 0,38 OR: p = 0,36 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
	Frauen	RR = 0,31 [0,08; 1,24], p = 0,10 OR = 0,28 [0,07; 1,13], p = 0,07 ARR = -0,09 [-0,16; -0,01], p = 0,02	
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	RR = 0,43 [0,25; 0,74], p = 0,002 OR = 0,39 [0,21; 0,71], p = 0,002 ARR = -0,09 [-0,16; -0,02], p = 0,009	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,09 (Hinweis) ARR: p = 0,04 (Beleg)
	> 75	RR = 1,41 [0,39; 5,06], p = 0,60 OR = 1,45 [0,37; 5,72], p = 0,60 ARR = 0,03 [-0,08; 0,13], p = 0,84	
Veränderung des Köpergewichts gegenüber Studienbeginn			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	SMD = -0,55 [-0,75; -0,35], p < 0,00001	p = 0,19 (Hinweis)
	> 75	SMD = -0,27 [-0,63; 0,08], p = 0,13	
Glukosestoffwechsel (HbA1c)			
Geschlecht	Männer	SMD = 0,07 [-0,23; 0,38], p = 0,64	p = 0,13 (Hinweis)
	Frauen	SMD = -0,23 [-0,48; 0,02], p = 0,07	
Nüchternglukose			
Ethnizität	Weiß	SMD = -0,32 [-0,63; -0,01], p = 0,04	p = 0,09 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	SMD = -0,01 [-0,20; 0,17], p = 0,88	
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95	LS-MD = 2,50 [-2,75; 7,75], p = 0,35	p = 0,16 (Hinweis)
	> 95	LS-MD = -1,50 [-7,20; 4,20], p = 0,60	

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,29 [0,08; 1,04], p = 0,06 OR = 0,27 [0,07; 1,04], p = 0,06 ARR = -0,06 [-0,12; 0,00], p = 0,07 RR = 0,68 [0,03; 16,10], p = 0,81 OR = 0,68 [0,03; 17,34], p = 0,81 ARR = 0,01 [-0,05; 0,06], p = 0,84	RR: p = 0,63 OR: p = 0,61 ARR: p = 0,12 (Hinweis)
Geschlecht	Männer Frauen	RR = 0,50 [0,16; 1,58], p = 0,24 OR = 0,50 [0,15; 1,60], p = 0,24 ARR = -0,02 [-0,04; 0,01], p = 0,30 RR = 0,30 [0,06; 1,42], p = 0,13 OR = 0,27 [0,05; 1,42], p = 0,12 ARR = -0,09 [-0,18; 0,00], p = 0,06	RR: p = 0,60 OR: p = 0,56 ARR: p = 0,13 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,15 [0,01; 2,58], p = 0,19 OR = 0,09 [0,00; 2,51], p = 0,16 ARR = -0,40 [-0,83; 0,03], p = 0,07 RR = 0,34 [0,11; 1,08], p = 0,07 OR = 0,32 [0,10; 1,09], p = 0,07 ARR = -0,04 [-0,09; 0,00], p = 0,07	RR: p = 0,60 OR: p = 0,49 ARR: p = 0,10 (Hinweis)
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = 0,04 [-0,15; 0,24], p = 0,66 LS-MD = -0,52 [-1,12; 0,08], p = 0,09	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	LS-MD = -0,05 [-0,26; 0,15], p = 0,61 LS-MD = 0,24 [-0,17; 0,64], p = 0,25	p = 0,19 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = 0,32 [-0,16; 0,80], p = 0,19 LS-MD = -0,10 [-0,30; 0,10], p = 0,33	p = 0,11 (Hinweis)
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = -0,02 [-0,08; 0,04], p = 0,55 LS-MD = 0,04 [0,00; 0,07], p = 0,03	p = 0,10 (Hinweis)
QT-Intervall-Verlängerung			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,63 [0,41; 0,96], p = 0,03 OR = 0,58 [0,36; 0,95], p = 0,03 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,04 RR = 5,77 [0,35; 96,39], p = 0,22 OR = 6,57 [0,36; 120,87], p = 0,20 ARR = 0,06 [-0,08; 0,21], p = 0,40	RR: p = 0,13 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 1,07 [0,50; 2,30], p = 0,86 OR = 1,08 [0,46; 2,55], p = 0,86 ARR = 0,01 [-0,08; 0,09], p = 0,86 RR = 0,58 [0,35; 0,94], p = 0,03 OR = 0,53 [0,30; 0,93], p = 0,03 ARR = -0,04 [-0,09; 0,00], p = 0,06	RR: p = 0,18 (Hinweis) OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,30 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 0,31 [0,11; 0,93], p = 0,04 OR = 0,27 [0,08; 0,92], p = 0,04 ARR = -0,10 [-0,21; 0,01], p = 0,08 RR = 0,86 [0,54; 1,37], p = 0,54 OR = 0,85 [0,50; 1,44], p = 0,54 ARR = -0,01 [-0,04; 0,03], p = 0,62	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,13 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, MD = *Mean Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko, SMD = *Standardized Mean Difference* n.b. = nicht berechenbar Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet			

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Olanzapin (D1050231), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 5,67 [0,35; 10,99], p = 0,04 LS-MD = -2,61 [-13,15; 7,92], p = 0,63	p = 0,17 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,16 [-3,73; 1,41], p = 0,37 LS-MD = 1,15 [-0,31; 2,62], p = 0,12	p = 0,13 (Hinweis)
Geschlecht (ANCOVA-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 1,03 [-0,15; 2,21], p = 0,09 LS-MD = -1,01 [-3,69; 1,67], p = 0,46	p = 0,17 (Beleg)
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 3,65 [-0,68; 7,98], p = 0,10 LS-MD = 0,69 [-0,39; 1,76], p = 0,21	p = 0,19 (Hinweis)
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,22 [-0,04; 0,49], p = 0,10 LS-MD = -0,25 [-0,78; 0,28], p = 0,35	p = 0,12 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,30 [-0,77; 0,17], p = 0,21 LS-MD = 0,24 [-0,03; 0,51], p = 0,08	p = 0,05 (Beleg)
Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,91 [0,64; 1,31], p = 0,62 OR = 0,88 [0,53; 1,46], p = 0,62 ARR = -0,03 [-0,14; 0,08], p = 0,72 RR = 0,40 [0,15; 1,10], p = 0,08 OR = 0,18 [0,02; 1,41], p = 0,10 ARR = -0,40 [-0,96; 0,16], p = 0,21	RR: p = 0,13 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 1,58 [0,45; 5,48], p = 0,47 OR = 1,69 [0,41; 6,96], p = 0,47 ARR = 0,06 [-0,12; 0,24], p = 0,68	RR: p = 0,29 OR: p = 0,25 ARR: p = 0,15 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,78 [0,56; 1,11], p = 0,16 OR = 0,69 [0,41; 1,17], p = 0,17 ARR = -0,08 [-0,21; 0,05], p = 0,23	
Unerwünschte Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 1,25 [0,95; 1,63], p = 0,11 OR = 2,76 [0,90; 8,48], p = 0,08 ARR = 0,17 [-0,05; 0,39], p = 0,15	RR: p = 0,03 (Beleg) OR: p = 0,02 (Beleg) ARR: p = 0,02 (Beleg)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,90 [0,80; 1,00], p = 0,06 OR = 0,54 [0,28; 1,07], p = 0,08 ARR = -0,09 [-0,19; 0,01], p = 0,08	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,19 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,50 [0,15; 1,68], p = 0,26 OR = 0,48 [0,14; 1,71], p = 0,26 ARR = -0,03 [-0,09; 0,03], p = 0,47	
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre	RR = 1,00 [0,50; 2,01], p = 1,00 OR = 1,00 [0,47; 2,19], p = 1,00 ARR = 0,00 [-0,07; 0,07], p = 0,85	RR: p = 0,48 OR: p = 0,46 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
	≥ 55 Jahre	RR = n. b. OR = n. b.	

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
		ARR = n. b.	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre	RR = 0,16 [0,09; 0,29], p < 0,001 OR = 0,11 [0,06; 0,22], p < 0,001 ARR = -0,30 [-0,40; -0,20], p < 0,001	RR: p = 0,20 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,004 (Beleg)
	≥ 55 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Geschlecht	Männer	RR = 0,15 [0,08; 0,28], p < 0,001 OR = 0,09 [0,05; 0,20], p < 0,001 ARR = -0,34 [-0,45; -0,23], p < 0,001	RR: p = 0,21 OR: p = 0,13 (Hinweis) ARR: p = 0,007 (Beleg)
	Frauen	RR = 0,40 [0,10; 1,65], p = 0,20 OR = 0,36 [0,07; 1,74], p = 0,20 ARR = -0,09 [-0,27; 0,09], p = 0,42	
Region	Europa	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,005 (Beleg)
	Nicht-Europa	RR = 0,17 [0,10; 0,30], p < 0,001 OR = 0,12 [0,06; 0,23], p < 0,001 ARR = -0,30 [-0,40; -0,20], p < 0,001	
Ethnizität	Weiß	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,05 (Beleg) OR: p = 0,05 (Beleg) ARR: p = 0,33
	Nicht-Weiß	RR = 0,28 [0,16; 0,50], p < 0,001 OR = 0,20 [0,10; 0,41], p < 0,001 ARR = -0,25 [-0,37; -0,13], p < 0,001	

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 0,29 [0,06; 1,49], p = 0,14 OR = 0,26 [0,05; 1,52], p = 0,14 ARR = -0,10 [-0,26; 0,07], p = 0,31 RR = 0,16 [0,09;0,29], p < 0,001 OR = 0,10 [0,05; 0,20], p < 0,001 ARR = -0,34 [-0,46; -0,23], p < 0,001	RR: p = 0,49 OR: p = 0,32 ARR: p = 0,005 (Beleg)
Veränderung des Köpergewichts (gegenüber Studienbeginn)			
Geschlecht	Männer Frauen	LS-MD = n. b., p < 0,001 LS-MD = n. b., p = 0,01	p = 0,08 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = n. b., p < 0,001 LS-MD = n. b., p < 0,001	p = 0,10 (Hinweis)
Glukosestoffwechsel (HbA1c)			
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = n. b., p = 0,70 LS-MD = n. b., p = 0,007	p = 0,10 (Hinweis)
Nüchternglukose			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = n. b., p = 0,009 LS-MD = n. b., p = 0,10	p = 0,15 (Hinweis)
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 1,83 [1,22; 2,74], p = 0,004 OR = 2,29 [1,35; 3,91], p = 0,002 ARR = 0,16 [0,06; 0,27], p = 0,001 RR = 0,50 [0,16; 1,61], p = 0,24 OR = 0,33 [0,05; 2,37], p = 0,27	RR: p = 0,04 (Beleg) OR: p = 0,06 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
		ARR = -0,25 [-0,82; 0,32], p = 0,56	
Region	Europa	RR = 0,50 [0,04; 6,86], p = 0,60 OR = 0,46 [0,03; 8,69], p = 0,61 ARR = -0,07 [-0,47; 0,33], p = 0,81	RR: p = 0,36 OR: p = 0,31 ARR: p = 0,15 (Hinweis)
	Nicht-Europa	RR = 1,71 [1,16; 2,52], p = 0,006 OR = 2,13 [1,27; 3,59], p = 0,004 ARR = 0,16 [0,05; 0,26], p = 0,003	
Ethnizität	Weiß	RR = 1,09 [0,60; 1,99], p = 0,77 OR = 1,13 [0,50; 2,58], p = 0,77 ARR = 0,03 [-0,16; 0,21], p = 0,93	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,09 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	RR = 2,12 [1,29; 3,50], p = 0,003 OR = 2,85 [1,49; 5,47], p = 0,002 ARR = 0,21 [0,08; 0,33], p < 0,001	
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Geschlecht	Männer	LS-MD = 0,08 [-0,08; 0,25], p = 0,33	p = 0,14 (Hinweis)
	Frauen	LS-MD = 0,36 [0,02; 0,70], p = 0,04	
Region	Europa	LS-MD = -0,33 [-0,82; 0,16], p = 0,18	p = 0,05 (Beleg)
	Nicht-Europa	LS-MD = 0,17 [0,02; 0,32], p = 0,02	
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95	LS-MD = 0,18 [-0,06; 0,42], p = 0,15	p = 0,19 (Hinweis)
	> 95	LS-MD = -0,24 [-0,83; 0,35], p = 0,43	

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = -0,02 [-0,10; 0,07], p = 0,68 LS-MD = 0,04 [0,00; 0,08], p = 0,08	p = 0,18 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	LS-MD = -0,02 [-0,08; 0,04], p = 0,48 LS-MD = 0,09 [0,02; 0,16], p = 0,01	p = 0,03 (Beleg)
ARR = Absolute Risikoreduktion, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko n.b. = nicht berechenbar Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet			

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050233), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,76 [-4,47; 5,99], p = 0,78 LS-MD = 8,41 [0,91; 15,91], p = 0,03	p = 0,10 (Hinweis)
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 7,01 [0,73; 13,29], p = 0,03 LS-MD = 0,54 [-5,35; 6,42], p = 0,86	p = 0,14 (Hinweis)
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 6,97 [1,11; 12,83], p = 0,02 LS-MD = 0,91 [-4,39; 6,22], p = 0,74	p = 0,13 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -3,28 [-11,35; 4,80], p = 0,43 LS-MD = 6,15 [1,13; 11,18], p = 0,02	p = 0,05 (Beleg)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -5,19 [-13,14; 2,76], p = 0,20 LS-MD = 6,76 [2,12; 11,41], p = 0,004	p = 0,01 (Beleg)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Positivskala			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,42 [-1,34; 2,18], p = 0,64 LS-MD = 2,61 [0,09; 5,13], p = 0,04	p = 0,16 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,16 [-3,87; 1,54], p = 0,40 LS-MD = 2,17 [0,49; 3,85], p = 0,01	p = 0,04 (Beleg)
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 2,40 [0,40; 4,41], p = 0,02 LS-MD = 0,38 [-1,44; 2,20], p = 0,68	p = 0,14 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 2,35 [0,55; 4,15], p = 0,01 LS-MD = 0,02 [-2,11; 2,14], p = 0,99	p = 0,10 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -2,36 [-5,06; 0,35], p = 0,09 LS-MD = 2,48 [0,89; 4,06], p = 0,002	p = 0,002 (Beleg)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,93 [-0,63; 2,49], p = 0,24 LS-MD = -0,51 [-1,97; 0,96], p = 0,50	p = 0,19 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,46 [-3,49; 0,57], p = 0,16 LS-MD = 0,75 [-0,52; 2,01], p = 0,25	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,80 [-3,65; 0,06], p = 0,06 LS-MD = 1,18 [0,10; 2,26], p = 0,03	p = 0,006 (Beleg)
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = 0,06 [-0,13; 0,25], p = 0,53 LS-MD = 0,69 [-0,03; 1,40], p = 0,06	p = 0,09 (Hinweis)
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = -0,03 [-0,32; 0,26], p = 0,83 LS-MD = 0,36 [-0,05; 0,77], p = 0,08	p = 0,13 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,33 [-0,01; 0,66], p = 0,06 LS-MD = -0,10 [-0,42; 0,22], p = 0,53	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,23 [-0,66; 0,21], p = 0,30 LS-MD = 0,23 [-0,04; 0,50], p = 0,09	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,41 [0,07; 0,74], p = 0,02 LS-MD = -0,04 [-0,36; 0,28], p = 0,80	p = 0,05 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,41 [-0,87; 0,05], p = 0,08 LS-MD = 0,36 [0,09; 0,63], p = 0,008	p = 0,004 (Beleg)
Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,81 [0,54; 1,22], p = 0,32 OR = 0,76 [0,45; 1,31], p = 0,32 ARR = -0,05 [-0,15; 0,06], p = 0,41 RR = 2,95 [0,45; 19,50], p = 0,26 OR = 4,36 [0,44; 43,72], p = 0,21 ARR = 0,28 [-0,16; 0,72], p = 0,30	RR: p = 0,19 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,07 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,67 [0,40; 1,11], p = 0,12 OR = 0,57 [0,27; 1,18], p = 0,13 ARR = -0,12 [-0,28; 0,05], p = 0,20 RR = 1,29 [0,69; 2,39], p = 0,43 OR = 1,37 [0,64; 2,94], p = 0,42 ARR = 0,05 [-0,08; 0,18], p = 0,52	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,09 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 1,59 [0,55; 4,57], p = 0,39 OR = 1,72 [0,51; 5,80], p = 0,38 ARR = 0,07 [-0,10; 0,23], p = 0,52 RR = 0,78 [0,52; 1,19], p = 0,25 OR = 0,71 [0,40; 1,28], p = 0,25 ARR = -0,07 [-0,20; 0,06], p = 0,33	RR: p = 0,22 OR: p = 0,20 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe (D1050233)	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Geschlecht	Männer	RR = 0,43 [0,09; 2,10], p = 0,30 OR = 0,42 [0,08; 2,14], p = 0,30 ARR = -0,02 [-0,08; 0,03], p = 0,608	RR: p = 0,26 OR: p = 0,25 ARR: p = 0,16 (Hinweis)
	Frauen	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 0,65 [0,19; 2,28], p = 0,50 OR = 0,63 [0,16; 2,49], p = 0,51 ARR = -0,04 [-0,18; 0,11], p = 0,78	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,20 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Region	Europa	RR = 0,25 [0,02; 2,72], p = 0,26 OR = 0,25 [0,02; 2,77], p = 0,26 ARR = -0,03 [-0,10; 0,04], p = 0,62	RR: p = 0,93 OR: p = 0,95 ARR: p = 0,02 (Beleg)
	Nicht-Europa	RR = 0,28 [0,13; 0,61], p = 0,001 OR = 0,23 [0,09; 0,55], p = 0,001 ARR = -0,18 [-032; -0,05], p = 0,005	
Glukosestoffwechsel (HbA1c)			
Geschlecht	Männer	LS-MD = n. b., p = 0,41	p = 0,18 (Hinweis)
	Frauen	LS-MD = n. b., p = 0,27	

Endpunkt Subgruppe (D1050233)	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Nüchternglukose			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = n. b., p = 0,03 LS-MD = n. b., p = 0,69	p = 0,06 (Hinweis)
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 1,38 [0,45; 4,16], p = 0,57 OR = 1,41 [0,43; 4,59], p = 0,57 ARR = 0,02 [-0,06; 0,10], p = 0,77 RR = 2,93 [0,91; 9,45], p = 0,07 OR = 3,35 [0,94; 11,89], p = 0,06 ARR = 0,12 [0,00; 0,23], p = 0,04	RR: p = 0,36 OR: p = 0,33 ARR: p = 0,13 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	RR = 1,08 [0,40; 2,92], p = 0,88 OR = 1,09 [0,37; 3,26], p = 0,88 ARR = 0,01 [-0,10; 0,11], p = 0,90 RR = 4,65 [1,11; 19,40], p = 0,04 OR = 5,26 [1,18; 23,45], p = 0,03 ARR = 0,11 [0,03; 0,20], p = 0,008	RR: p = 0,10 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Geschlecht	Männer Frauen	LS-MD = 0,02 [-0,12; 0,16], p = 0,77 LS-MD = 0,20 [-0,01; 0,42], p = 0,07	p = 0,17 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,17 [-0,02; 0,35], p = 0,08 LS-MD = 0,00 [-0,14; 0,13], p = 0,97	p = 0,14 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,17 [0,01; 0,33], p = 0,04 LS-MD = 0,01 [-0,15; 0,17], p = 0,90	p = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,01 [-0,05; 0,03], p = 0,66 LS-MD = 0,05 [0,01; 0,09], p = 0,03	p = 0,03 (Beleg)
QT-Intervall-Verlängerung			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b. RR = 0,66 [0,22; 1,98], p = 0,45 OR = 0,64 [0,19; 2,09], p = 0,46 ARR = -0,03 [-0,12; 0,07], p = 0,69	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko n.b. = nicht berechenbar Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet			

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050234), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe (D1050234)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Ethnizität (MMRM-Modell)	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = -5,83 [-11,78; 0,12], p = 0,06 LS-MD = -6,45 [-15,42; 2,52], p = 0,16	p = 0,15 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,30 [-1,00; 1,60], p = 0,65 LS-MD = -1,22 [-2,69; 0,25], p = 0,10	p = 0,13 (Hinweis)
Ethnizität (ANCOVA-Modell)	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,23 [-0,97; 1,44], p = 0,70 LS-MD = -1,37 [-3,14; 0,41], p = 0,13	p = 0,14 (Hinweis)
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,04 [-0,33; 0,40], p = 0,84 LS-MD = -0,53 [-1,02; -0,03], p = 0,04	p = 0,06 (Hinweis)
Geschlecht (ANCOVA-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = -0,04 [-0,37; 0,28], p = 0,80 LS-MD = -0,54 [-1,01; -0,06], p = 0,03	p = 0,08 (Hinweis)
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,01 [-0,35; 0,37], p = 0,95 LS-MD = -0,38 [-0,82; 0,07], p = 0,10	p = 0,17 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,54 [-1,06; -0,01], p = 0,04 LS-MD = 0,01 [-0,32; 0,34], p = 0,95	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,55 [-1,05; -0,05], p = 0,03 LS-MD = -0,08 [-0,38; 0,23], p = 0,63	p = 0,008 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe (D1050234)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	HR = 0,08 [0,01; 0,76], p = 0,03 HR = 0,58 [0,22; 1,53], p = 0,27	p = 0,11 (Hinweis)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 0,50 [0,23; 1,05], p = 0,07 OR = 0,43 [0,17; 1,06], p = 0,07 ARR = -0,12 [-0,26; 0,03], p = 0,12 RR = 0,57 [0,16; 1,96], p = 0,37 OR = 0,53 [0,13; 2,14], p = 0,37 ARR = -0,06 [-0,23; 0,11], p = 0,63	RR: p < 0,0001 (Beleg) OR: p < 0,001 (Beleg) ARR: p < 0,00001 (Beleg)
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 0,66 [0,32; 1,33], p = 0,24 OR = 0,61 [0,26; 1,41], p = 0,25 ARR = -0,07 [-0,19; 0,06], p = 0,36 RR = 0,35 [0,13; 0,95], p = 0,04 OR = 0,26 [0,07; 0,93], p = 0,04 ARR = -0,24 [-0,50; 0,03], p = 0,08	RR: p = 0,32 OR: p = 0,27 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Suizidalität			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b. RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = n. b. OR: p = n. b. ARR: p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe (D1050234)	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 1,46 [0,55; 3,93], p = 0,45 OR = 1,52 [0,52; 4,47], p = 0,45 ARR = 0,04 [-0,06; 0,13], p = 0,59 RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,20 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,24
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 0,82 [0,31; 2,18], p = 0,69 OR = 0,80 [0,27; 2,38], p = 0,69 ARR = -0,02 [-0,14; 0,10], p = 0,91 RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,47 OR: p = 0,38 ARR: p = 0,02 (Beleg)
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 1,93 [0,40; 9,23], p = 0,41 OR = 2,00 [0,39; 10,28], p = 0,41 ARR = 0,03 [-0,05; 0,12], p = 0,61 RR = 5,44 [0,74; 39,87], p = 0,10 OR = 6,46 [0,80; 52,30], p = 0,08 ARR = 0,15 [0,01; 0,29], p = 0,03	RR: p = 0,42 OR: p = 0,39 ARR: p = 0,09 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 1,88 [0,54; 6,56], p = 0,33 OR = 1,96 [0,52; 7,41], p = 0,32 ARR = 0,04 [-0,05; 0,13], p = 0,44 RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,29 OR: p = 0,26 ARR: p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe (D1050234)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,00 [-0,19; 0,19], p = 0,97 LS-MD = 0,19 [-0,03; 0,41], p = 0,10	p = 0,20 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,10 [-0,36; 0,17], p = 0,46 LS-MD = 0,13 [-0,05; 0,31], p = 0,16	p = 0,15 (Hinweis)
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko n.b. = nicht berechenbar Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Bericht wurde der Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zu den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin bei der Behandlung der Schizophrenie von erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) bewertet. Die Therapie mit Lurasidon in dieser Patientengruppe zeigt in den Studien in der Gesamtschau einen **geringen Zusatznutzen**.

Die Studien weisen sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mit Ausnahme der Endpunkte PANSS, CGI-S und Lebensqualität ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund der statistischen Homogenität der Studien und Gleichgerichtetheit der Effekte wurden der Vergleich mit Risperidon als Beleg und die Vergleiche mit Olanzapin und Quetiapin als Hinweis gewertet.

Da sich in den Subgruppenanalysen ermittelte Hinweise auf oder Belege für Interaktionen nicht bei allen Vergleichen der Wirkstoffe beobachten ließen, wird auch hier von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen.

In der Zusammenschau ergeben sich

- ein **Hinweis** 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,

- ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber Risperidon, der aus einem geringen Zusatznutzen bei Prolaktin-bezogenen Ereignissen, einem beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich Veränderungen des Körpergewichts und einem geringen Zusatzschaden bei Abbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse resultiert, und

- ein **Hinweis** 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 günstige Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil eine wertvolle neue Behandlungsoption der Schizophrenie darstellt. Das verbesserte Nebenwirkungsprofil kann somit zu einer höheren Therapieadhärenz führen und die Anzahl an Rezidiven, Krankenhauseinweisungen und Notaufnahmen reduzieren.

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.

Das Ziel dieses Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lurasidon (Latuda®) im Vergleich zu den Wirkstoffen Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) bei der Behandlung erwachsener Patienten (≥ 18 Jahre) mit Schizophrenie auf Basis direkt vergleichender, randomisierter und kontrollierter Studien (RCT).

Die Bewertung von Lurasidon erfolgte anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

- Mortalität;
- Morbidität (Schizophreniesymptomatik, Rückfallrate, Hospitalisierung);
- Lebensqualität;
- Sicherheit.

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 folgende Tabelle 4-8 stellt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienauswahl dar; zusätzlich erfolgen nähere Erläuterungen der einzelnen Punkte im weiteren Text.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patienten ab 18 Jahre mit Schizophrenie
E3	Intervention	Lurasidon (Tagesdosis 40-160 mg Lurasidonhydrochlorid)
E4	Vergleichstherapie	Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen **Morbidität** • Schizophreniesymptomatik (PANSS: Gesamt, Positivskala, Negativskala) • CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity Scale*) • Rückfallrate • Re-Hospitalisierung/Entlassung aus dem Krankenhaus (Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose, Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen) **Lebensqualität** • Lebensqualität nach QWB-SA **Sicherheit**: • Unerwünschte Ereignisse (Gesamt) • Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderer Relevanz: Suizidalität,

		Veränderung des Körpergewichts, Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}), Nüchternglukose, Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse, Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS), BAS (*Barnes Akathisia Scale*), AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Score*), SAS (*Simpson-Angus Scale*), QT-Intervall-Verlängerung
E6	Studiendauer	≥ 6 Wochen
E7	Publikationssprache	Keine Einschränkung
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht; Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus einem Studienregister)
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A = Ausschlusskriterium, E = Einschlusskriterium		

Studientyp

Für die hier untersuchte Indikation und Intervention sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) möglich und durchführbar. Da RCTs bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ausschließlich Studien mit diesem Design berücksichtigt (2).

Patientenpopulation

Lurasidon ist indiziert für die Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren (3).

Intervention

Die Prüfintervention ist eine orale medikamentöse Therapie mit Lurasidon in Dosierungen zwischen 37 und 148 mg einmal täglich, dies entspricht 40 bzw. 160 mg Lurasidon Hydrochlorid (HCl). In den für dieses Dossier herangezogenen Studienberichten und Publikationen sind die Dosierungen für Lurasidon HCl angegeben (4-11). Im vorliegenden Modul 4 beziehen sich daher die Angaben zu den Wirkstoffstärken auf Lurasidon HCl (40 bis 160 mg). Lurasidon wirkt in einem Dosisbereich von 40 bis 160 mg täglich (3): Als Anfangsdosis werden 40 mg als einmal tägliche Gabe empfohlen, eine initiale Dosistitration ist nicht erforderlich. Da es in der Fachinformation keine detaillierten Angaben zum Dosierungsregime (Modifikation der eingesetzten Dosierung) gibt, sondern sich dieses „nach ärztlichem Ermessen und dem klinischen Ansprechen richten“ soll, wurden alle in klinischen Studien geprüfte Dosierungsregime berücksichtigt, d. h. sowohl fixe als auch individuell adaptierte Dosierungen im zulassungsrelevanten Dosisbereich.

Vergleichstherapie

Als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden vom G-BA gemäß dem Revisionsschreiben des G-BA vom 29.08.2013 Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Quetiapin, Risperidon oder Ziprasidon benannt (12). Da alle Substanzen

unterschiedliche klinische Charakteristika aufweisen, erscheint eine Beschränkung auf nur eine dieser Substanzen in der Bewertung des Zusatznutzens arbiträr. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (im folgenden kurz TAKEDA) hat sich daher zur Darstellung der vorhandenen Evidenz gegenüber allen potenziellen Vergleichstherapien entschlossen; dieses ist durch das Einschlusskriterium E4 abgebildet.

Endpunkte

Gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses soll der Nachweis des Zusatznutzens auf Basis patientenrelevanter Endpunkte erfolgen, die den Kategorien Morbidität (Verbesserung des Gesundheitszustandes oder Verkürzung der Krankheitsdauer), Mortalität, Lebensqualität oder Sicherheit zugeordnet werden können (2).

Folgende Endpunkte wurden im vorliegenden Dossier bewertet: Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen), Morbidität (Schizophreniesymptomatik [PANSS: Gesamt, Positivskala, Negativskala], CGI-S [*Clinical Global Impression-Severity Scal*e], Rückfallrate, Re-Hospitalisierung/Entlassung aus dem Krankenhaus), Lebensqualität nach QWB-SA und Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse [Gesamt], Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* [SMQs], Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von besonderer Relevanz: Suizidalität, Veränderung des Körpergewichts, Glukosestoffwechsel [HbA_{1c}], Nüchternglukose, Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse, Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS), BAS [*Barnes Akathisia Scale*], AIMS [*Abnormal Involuntary Movement Score*], SAS [*Simpson-Angus Scale*], QT-Intervall-Verlängerung).

Um als Studie zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers berücksichtigt zu werden, musste mindestens einer dieser Endpunkte berichtet worden sein.

Studiendauer

Als Mindeststudiendauer wurden 6 Wochen festgelegt, um Arzneimitteleffekte mit ausreichender Zuverlässigkeit identifizieren zu können. Bei kürzeren Studiendauern bestünde insbesondere die Gefahr, dass unerwünschte Wirkungen, die erst mit gewisser Latenz nach Beginn der Arzneimitteltherapie auftreten, nicht erfasst werden können. In der Guideline der Europäischen Arzneimittelbehörde werden 6 Wochen als Studiendauer zur Untersuchung der akuten (Kurzzeit) Wirksamkeit von Antipsychotika explizit als bevorzugte Studiendauer empfohlen (13).

Publikationssprache

Bezüglich der Publikationssprache gab es keine Einschränkungen.

Vollpublikation verfügbar

Als Vollpublikation gelten Studienberichte oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

Doppelpublikation

Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden ausgeschlossen.

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 wurde am 26.09.2014 in MEDLINE®, der Cochrane-, der EMBASE®- und EMBASE®-Alert-Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zunächst wurde in MEDLINE®, EMBASE® und EMBASE®-Alert eine systematische Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Lurasidon durchgeführt. Die Suche in der Cochrane-Datenbank war auf *Trials* beschränkt.

Für die bibliografische Literaturrecherche erfolgte keine zeitliche Einschränkung. Detaillierte Angaben zur Suche finden sich in Anhang 4-A.

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 (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 Unternehmer 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.

Durchsucht wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (http://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) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP, http://apps.who.int/trialsearch/) der *World Health Organization* (WHO).

Die Suchstrategie richtete sich nach den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurde eine Suche zu klinischen Studien mit Lurasidon durchgeführt. In den Datenbanken *clinicaltrials.gov* und ICTRP war zudem eine Einschränkung auf die Erkrankung (Schizophrenie) möglich. Detaillierte Angaben zu den Recherchen finden sich in Anhang 4-B. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Die Studienregisterrecherche in den o. g. Registern erfolgte am 21.07.2014. Ein Update der Recherche wurde am 24.09.2014 durchgeführt. Darüber hinaus wurde firmenintern nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der geeigneten Studien aus den in medizinischen Datenbanken und Studienregistern identifizierten Studien fand nach Entfernung der Duplikate anhand der vorher festgelegten Einschluss- und Ausschlusskriterien statt. Das Vorgehen erfolgte in zwei Schritten und wurde von zwei voneinander unabhängigen Personen vollzogen. Im ersten Schritt wurde ein Titel-/Abstract-Screening durchgeführt, im zweiten Schritt ein Volltextscreening. Die Gründe für den Ausschluss im Volltextscreening wurden dokumentiert. Abweichende Beurteilungen der Reviewer wurden im Konsensverfahren durch beide Personen geklärt und entsprechend dokumentiert.

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.

Ausgehend von den Studienberichten bzw. Publikationen der Studienergebnisse erfolgte die Bewertung der eingeschlossenen Studien bezüglich Verzerrungsaspekten und Verzerrungspotenzial auf Basis der Vorgaben des IQWiG (14) und der Verfahrensordnung des G-BA (2). Dabei wurde sowohl jede Studie als auch jeder patientenrelevante Endpunkt separat bewertet.

Für die Bewertung wurden die folgenden, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden endpunktübergreifenden Aspekte (A) und endpunktspezifischen Aspekte (B) systematisch extrahiert und bewertet:

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Bewertung wurde auf den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene durchgeführt und ist im Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation weniger als 70 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Zunächst erfolgte für jede Studie die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene anhand der unter „A“ aufgeführten Aspekte. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial

auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat anhand der unter „B“ aufgeführten Aspekte bewertet. Auch wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „hoch“ bewertet wurde, erfolgte eine separate Bewertung aller patientenrelevanten Endpunkte.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotenzial wurde jedoch als Diskussionsgrundlage herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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.

Aus den Studienberichten bzw. Vollpublikationen wurden alle relevanten Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen extrahiert und in den entsprechenden Abschnitten im Dossier dargestellt. Die Angaben gemäß CONSORT-Vorgaben (Item 2b-14b) zu den randomisierten Studien wurden dokumentiert und sind im Anhang 4-E des Dossiers hinterlegt.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] 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.

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.

Die relevanten Studien wurden anhand des Studiendesigns, der Patientenpopulation, der Interventionen, der Studiendauer, dem Ort und Zeitraum der Durchführung sowie auf Basis der primären und sekundären Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) dargestellt. Des Weiteren wurden die Interventionen pro Studienarm tabellarisch aufgeführt (siehe Tabelle 4-15).

Patientencharakteristika

Für die Beschreibung der jeweiligen Studienpopulation wurden demografische Charakteristika aus den Studien extrahiert und tabellarisch dargestellt (Anzahl der Patienten, Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung [Jahre], PANSS-Mittelwert, Anzahl vorheriger Hospitalisierungen). Die Darstellung dieser Charakteristika erfolgte auch für die analysierten Subgruppen stratifiziert nach Alter (< 55 vs. ≥ 55 Jahre), Geschlecht (Frauen vs. Männer), Dauer der Erkrankung (< 5 vs. ≥ 5 Jahre), Region (Europa vs. Nicht-Europa), Abstammung (Weiß vs. Nicht-Weiß) und PANSS (≤ 95 vs. > 95 für Kurzzeitstudien und ≤ 75 vs. > 75 für Langzeitstudien). Stetige Variablen wurden anhand des Mittelwertes und (soweit verfügbar) der Standardabweichung dargestellt; für kategorische Variablen wurden Häufigkeiten in Bezug auf den jeweiligen Nenner (Personen unter Risiko) berichtet. Es erfolgte ein deskriptiver Vergleich der Studienpopulationen und Behandlungsgruppen. Die Studienpopulation wurde anhand der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben. Des Weiteren wurde der Anteil an Patienten je Behandlungsgruppe mit den Komedikationen Anxiolytika, Sedativa/Hypnotika, Antihistaminika, Antipsychotika und Anticholinergika dargestellt (siehe Tabelle 4-17).

Patientenrelevante Endpunkte

Im Rahmen des Beratungsgespräches vom 24. April 2013 (15) wurde von der Geschäftsstelle des G-BA dargestellt, „*…dass patientenrelevante Endpunkte die folgenden sind*

- *Mortalität*
- *Morbidität z.B.*
  - *Symptome der Psychose (Positiv- und Negativsymptomatik),*
  - *Hospitalisierung aufgrund der schizophrenen Psychose […]*
  - *Dauer bis zum Wiederauftreten von Symptomen der Psychose*
- *(gesundheitsbezogene) Lebensqualität*
- *Nebenwirkungen*".

Für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte wurde für jede Studie die Operationalisierung beschrieben und in Tabellenform zu Beginn des jeweiligen Endpunkt-Abschnittes angegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Die Darstellung und der Vergleich der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte erfolgten pro Studie und Behandlungsarm. Die Darstellung der Ergebnisse pro Endpunkt und die jeweiligen Auswertungen befinden sich in Abschnitt 4.3.1.3.

Gemäß der Fragestellung der Nutzenbewertung wurden im vorliegenden Dossier folgende Endpunkte berücksichtigt:

Mortalität

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen

Die Mortalität ist eine abgeleitete Erhebung aus unerwünschten Ereignissen mit fatalem Ausgang. Dieser Endpunkt ist klar definiert und wurde im Rahmen des Beratungsgespräches als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt.

Operationalisierung: Der Endpunkt Mortalität entspricht der Gesamtrate der Todesfälle im Beobachtungszeitraum basierend auf der Safety-Population.

Morbidität

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS)

Im Rahmen des Beratungsgespräches wurden Symptome der Psychose (Positiv- und Negativsymptomatik) als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Daher wurde im vorliegenden Dossier der *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS, Gesamt, Positivskala und Negativskala) zur Erfassung der Schizophreniesymptomatik herangezogen.

International gilt die weltweit etablierte PANSS-Skala seit Jahren unumstritten als Goldstandard zur Erfassung der Schwere der Schizophreniesymptomatik im Rahmen klinischer Studien (16). Das Verfahren wurde einer sehr ausführlichen Standardisierung und Validierung unterzogen. In weiterführenden Studien wurden gute Reliabilitäts- und

Validitätskennwerte bestätigt (13, 17-19). Die EMA empfiehlt die Erhebung der Schizophreniesymptomatik u. a. anhand des PANSS als primären Wirksamkeitsendpunkt (13).

Operationalisierung: Die Operationalisierung des Endpunktes war innerhalb und zwischen den Studien identisch. Im Rahmen der im vorliegenden Dossier dargestellten Studien erfolgte die Erhebung des PANSS durch einen zertifizierten Beurteiler. Der PANSS wurde bei den Kurzzeitstudien D1001002, D1050231 und D1050233 jeweils beim Screening, zu Studienbeginn und anschließend einmal wöchentlich erfasst, mit Ausnahme der Woche 5 in Studie D1001002 und zusätzlich an Tag 4 in den Studien D1050231 und D1050233. Im Rahmen der Langzeitstudie D1050234 wurde der PANSS zu Studienbeginn (Woche 6 der Studie D1050233) erhoben und anschließend nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. In der Langzeitstudie D1050237 wurde der PANSS beim Screening, zu Studienbeginn, an Tag 7 und 21, nach 6 Wochen, sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erfasst.

Die Beurteilung des PANSS basiert auf dem Befinden des Patienten in den letzten sieben Tagen. In einem insgesamt 30- bis 40-minütigen, strukturierten Interview werden 30 Symptome anhand einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) bewertet. Die Symptome sind drei Skalen zugeordnet: der Positivskala, der Negativskala und der allgemeinen Psychopathologieskala. Zur Positivskala zählen die Symptome Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit und Misstrauen bzw. Verfolgungswahn. Die Negativskala umfasst Affektverarmung, emotionale Isolation, mangelnde Beziehungsfähigkeit, passiv-apathische soziale Isolation, erschwertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontaneität und Gesprächsfähigkeit sowie stereotypes Denken. Die Allgemeinskala (engl. *general* oder *global psychopathology scale*) enthält Symptome wie Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Maniriertheit und Posieren, Depression, verlangsamte Motorik, Unkooperativität, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, Aufmerksamkeitsschwäche, mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit, Störung der Willensbildung, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktive soziale Meidung und leibliche Befindlichkeitsstörung. Informationen aus dem Umfeld des Patienten fließen in die Beurteilung ein. Weiterhin sind während des Interviews direkte Beobachtungen der affektiven, kognitiven und psychomotorischen Funktionen sowie der Aufnahme- und Interaktionsfähigkeiten des Probanden möglich.

In der ersten Phase des Tests wird nach Möglichkeit eine Beziehung zum Patienten aufgebaut. Dabei wird dieser gebeten, die Begleitumstände seiner Einlieferung, seine Vorgeschichte, seine Lebensverhältnisse und seine Symptome zu beschreiben. In einer zweiten Phase wird der Schweregrad von Symptomen erhoben. Der dritte Abschnitt enthält spezifische Fragen über Stimmungslage, Orientierung und abstraktes Denkvermögen sowie eine Prüfung von Belastungsgrenzen und Stressreaktionen.

Endpunkt: CGI-S (Clinical Global Impression Scale-Severity Scale)

Kognitions- und Funktionstests sind für die Beurteilung der schizophrenen Erkrankung von besonderer Bedeutung. Diese Testverfahren sind jedoch aufwendig und bilden nur Teilaspekte des komplexen Krankheitsbildes ab. Der klinische Gesamteindruck, den der schizophrene Patient auf den behandelnden Therapeuten macht, ist hingegen einfach zu erfassen und lässt Rückschlüsse auf den Allgemeinzustand des Patienten und seine Fähigkeit, den Alltag zu bewältigen, zu. Eine Änderung dieses Gesamteindruckes ist zudem geeignet, die Wirksamkeit der Therapie, unter der sich der Patient momentan befindet, zu beurteilen und wird daher als patientenrelevant angesehen (20).

Dieser Gesamteindruck wird in klinischen Studien und in der Praxis weltweit durch die „Skala für den klinischen Gesamteindruck“ (*Clinical Global Impression Scale*, CGI-Skala) erhoben. Die CGI-Skala ist ein einfaches, international validiertes und zuverlässiges Instrument, das auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen als Standard gilt (21). Zudem empfiehlt die EMA, den klinischen Gesamteindruck als sekundären Wirksamkeitsendpunkt heranzuziehen (13). Die CGI-Skala setzt sich aus zwei Komponenten zusammen, der CGI-*Improvement* (CGI-I) und der CGI-*Severity* (CGI-S). Die CGI-I bewertet die Veränderung seit Behandlungsbeginn, während die CGI-S die Krankheitsschwere erfasst (20). Im Rahmen der im Dossier berichteten klinischen Studien wurde ausschließlich der Score auf der CGI-S erhoben. Anhand dieser Skala war ein statistischer Gruppenvergleich zu Studienbeginn möglich.

Operationalisierung: Die Operationalisierung des Endpunktes war innerhalb der und zwischen den Studien identisch. Im Rahmen der im vorliegenden Dossier dargestellten Studien erfolgte die Erhebung des Scores auf der CGI-S-Skala durch einen zertifizierten Beurteiler. Der klinische Gesamteindruck (Schwere der Erkrankung) wurde anhand der CGI-S-Skala bei den Kurzzeitstudien D1001002, D1050231 und D1050233 jeweils beim Screening, zu Studienbeginn und anschließend einmal wöchentlich erfasst, mit Ausnahme des Zeitpunktes des Screenings und der Woche 5 in Studie D1001002 und zusätzlich an Tag 4 in den Studien D1050231 und D1050233. Im Rahmen der Langzeitstudie D1050234 wurde die CGI-S zu Studienbeginn (Woche 6 der Studie D1050233) und anschließend nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erhoben. In der Langzeitstudie D1050237 wurde der Score auf der CGI-S beim Screening, zu Studienbeginn, an Tag 7 und 21, nach 6 Wochen, sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erfasst.

Im Anschluss an ein klinisches Interview kann die CGI-S innerhalb von 1-2 Minuten ausgefüllt werden. Die aktuelle Schwere der Erkrankung (*Severity*) wird in 8 Stufen wie folgt kategorisiert (0 = nicht beurteilbar, 1 = überhaupt nicht krank, 2 = Grenzfall, 3 = leicht krank, 4 = mäßig krank, 5 = deutlich krank, 6 = schwer krank, 7 = extrem krank).

Endpunkt: Rückfallrate

Schizophrenie ist in der Regel eine chronische Erkrankung. Die Rückfallprävention stellt das wichtigste Ziel in der Langzeittherapie der Schizophrenie dar und wird aus diesem Grund als patientenrelevant eingestuft (22). Daher wurde untersucht, inwieweit die Behandlung mit

Lurasidon einen weiteren Rückfall von klinisch stabilen Patienten mit chronischer Schizophrenie verhindern kann.

In den Kurzzeitstudien D1001002, D1050231 und D1050233 wurde die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls nicht erhoben, da die Patienten zum einen nicht in einer klinisch stabilen Situation waren, sondern zur Behandlung eines akuten Schubs in die Studie aufgenommen wurden, und zum anderen die Beobachtungsdauer von sechs Wochen für relevante Aussagen zu kurz war. Für Studie D1050237 wurden nur Patienten rekrutiert, die sich in einer stabilen Krankheitsphase befanden. In Studie D1050234 wurden Patienten beobachtet, die zuvor im Rahmen einer Akuttherapie (Studie D1050233) wegen eines akuten Schubes mit Lurasidon oder Quetiapin erfolgreich behandelt worden waren.

Operationalisierung: Ein psychotischer Rückfall wurde definiert als:

- Verschlechterung des PANSS-Gesamt um ≥ 30 % seit Tag 0 bei einem CGI-S ≥ 3;
- stationäre Aufnahme aufgrund einer Verschlechterung der Psychose;
- Aufkommen suizidaler Gedanken oder Mordgedanken sowie Risiko der Selbstverletzung oder der Verletzung anderer.

Der PANSS-Score wurde im Rahmen von Visiten im Prüfzentrum erhoben. Zusätzlich wurden alle Patienten einmal wöchentlich telefonisch kontaktiert, um Unerwünschte Ereignisse, Compliance und Befinden zu erfassen. Wurde während oder zwischen diesen Kontakten eine Hospitalisierung des Patienten wegen Verschlechterung der Psychose bekannt bzw. notwendig, so musste dies im Patientenerhebungsbogen (engl. *Case Report Form*, CRF; inkl. Aufnahme- und ggf. Entlassungsdatum) dokumentiert werden. Die Entscheidung zur Hospitalisierung wurde im Rahmen der Routineversorgung getroffen und war nicht durch Studienvorgaben geregelt. Ein Grenzwert für die Verschlechterung des PANSS von ≥ 30 % seit Tag 0 wurde gewählt, da gemäß der Leitlinien der EMA ein Ansprechen auf die Therapie definiert ist als 30 % Reduktion des PANSS (13).

Endpunkt: Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus

Ein akuter Schub bei zuvor klinisch stabilen Patienten mit Schizophrenie ist durch ein Wiederaufflammen der Symptomatik gekennzeichnet. Je nach Ausmaß von Symptomen wie Wahnvorstellungen, Wahrnehmungsstörungen oder formalen Denkstörungen ist die Bewältigung des Alltags nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr möglich; teilweise kann es sogar zu selbst- oder fremdgefährdendem Verhalten kommen. Selbst die Verrichtung von sonstigen Routinetätigkeiten (z. B. Zähneputzen) kann eingeschränkt oder unmöglich sein.

In solchen Fällen ist es häufig sinnvoll, den Patienten bis zur erfolgreichen Behandlung der akuten Erkrankungssymptome stationär in einem Krankenhaus aufzunehmen. Damit stellt die Notwendigkeit bzw. Häufigkeit einer stationären Aufnahme (Hospitalisierung) einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der die Morbidität (hier: Schweregrad der Erkrankung/Schweregrad des Rückfalls) abbildet.

Im Rahmen des Beratungsgespräches wurde die Hospitalisierung aufgrund der schizophrenen Psychose als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft (15).

Operationalisierung: Unter den Endpunkt „Re-Hospitalisierung/Entlassung aus dem Krankenhaus“ fallen für die Kurzzeitstudien (D1050231 und D1050233) „Entlassung aus dem Krankenhaus“ und für die Langzeitstudien (D1050234 und D1050237) „Re-Hospitalisierung“. Somit unterscheidet sich die Operationalisierung für diesen Endpunkt zwischen den Kurzzeitstudien und den Langzeitstudien.

In der Studie D1001002 waren die Patienten während der gesamten sechswöchigen Behandlungsphase hospitalisiert, aus diesem Grund wird die Studie D1001002 für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt. Verblieb ein Patient nach Abschluss der sechs Wochen in Hospitalisierung, so wurde dies dokumentiert. In den Studien D1050231 und D1050233 waren alle Patienten in den ersten drei Behandlungswochen hospitalisiert. Erfüllten die Patienten die Kriterien für eine Entlassung aus der Hospitalisierung, so konnte diese nach Abschluss der ersten drei Behandlungswochen erfolgen. Im CRF wurde, wenn zutreffend, das Entlassungsdatum dokumentiert und angegeben, ob ein Patient nach Ablauf der sechs Behandlungswochen weiterhin in Hospitalisierung verblieb.

Die Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgte in den Studien D1050231 und D1050233, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Patient war nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch stabil und eignete sich für die Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung;
- das Bestehen einer relevanten klinische Verbesserung basierend auf einem CGI-S Score ≤ 3;
- kein drohendes Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung;
- Vorliegen von Lebensumständen, welche ein Fortbestehen der Sicherheit für den Patienten gewährleisteten sowie den Kontakt mit dem Behandlungsteam für die restliche Studiendauer ermöglichten;
- Vorhandensein einer zuverlässigen Kontaktperson (Familienmitglied oder Betreuungsperson), welche sich für die Überwachung der Einhaltung des Studienprotokolls während der Zeit außerhalb der stationären Behandlung bereit erklärte.

Im Rahmen der Langzeitstudien D1050234 und D1050237 wurde dokumentiert, wenn ein Patient wegen Verschlechterung der Psychose hospitalisiert wurde.

Lebensqualität

Endpunkt: Lebensqualität nach QWB-SA

Die Schizophrenie kann zu Krankheitssymptomen führen, die mit erheblichen Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und das soziale Funktionsniveau einhergehen und somit auch zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Ziel der pharmakologischen Therapie ist deshalb neben der Besserung der Positiv- und Negativsymptomatik auch eine Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Rahmen des Beratungsgespräches wurde die (gesundheitsbezogene) Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt festgelegt (15).

Der *Quality of Well-Being, Self Administered* Fragebogen (QWB-SA) ist die Selbstausfüllversion des QWB (23, 24). Der QWB wurde bereits zur Bewertung von verschiedenen Behandlungsinterventionen herangezogen, da er mit der *Quality Adjusted Life Years* (QALYs) oder *„well years" of life* vergleichbar ist (25). Der QWB wurde auch zur Verwendung bei schizophrenen Patienten validiert (26). Aufgrund erheblicher Schwierigkeiten bezüglich der Ausführung des QWB in einem klinischen Forschungsumfeld wurde der QWB-SA entwickelt. Inhaltlich sind der QWB und der QWB-SA vergleichbar. Die beiden Fragebögen unterscheiden sich lediglich bezüglich der Ausführungsart und einem erweiterten Abschnitt Symptom/Problemkomplex mit zusätzlichen Items zur psychischen Gesundheit. Die beiden Skalen weisen eine hohe Korrelation auf (24, 27).

Operationalisierung: In zwei Studien mit Lurasidon (Akuttherapie-Studie D1050233 und Langzeitbeobachtung über 12 Monate D1050234) wurde als Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität der QWB-SA verwendet. In den Studien D1001002 (Dauer 6 Wochen), D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050237 (Dauer 12 Monate) wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Der Interview-gestützte Fragebogen umfasste Items zur Messung der Mobilität (z. B. Fährt die Person ein Auto oder verwendet sie öffentliche Verkehrsmittel?), der körperlichen Aktivität (z. B. Kann die Person genauso schnell und weit gehen wie andere Personen im gleichen Alter?), der sozialen Aktivität (z. B. Nimmt die Person ohne Hilfe an sozialen Aktivitäten teil?) und der subjektiven Symptome einschließlich somatischer, kognitiver und emotionaler Symptome. Die Lebensqualität des Patienten nach QWB-SA wurde in Studie D1050233 zu Studienbeginn (Tag 0) und in Woche 6 durch einen geschulten Interviewer im Prüfzentrum erfasst. Der Patient füllte den Fragebogen nicht selber aus. In Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) wurde die Lebensqualität nach QWB-SA ebenfalls durch einen geschulten Interviewer zu Studienbeginn (=Tag 42 der Studie D1050233) und nach 3, 6 und 12 Monaten (zum Studienende bzw. bei einem vorzeitigen Ausscheiden) erhoben.

Sicherheit

Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (gesamt), Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Das IQWiG bezeichnet unerwünschte Wirkungen als *„all diejenigen Ereignisse und Wirkungen, die einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden darstellen, der zu einer mehr oder weniger starken kurz- oder langfristigen Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann.“* (14). Basierend auf dieser Definition werden unerwünschte Ereignisse als patientenrelevant angesehen. Im Rahmen des Beratungsgespräches wurde festgelegt, dass unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse anhand der Gesamtraten, differenziert nach Krankheitskonzepten/Organsystemen und nach Schweregrad, sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs darzustellen sind (15).

Operationalisierung: Als unerwünschtes Ereignis wurde jegliches außergewöhnliche medizinische Ereignis bei Patienten definiert, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Das Ereignis musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen. Ein UE konnte daher jegliches nachteilige oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich klinisch relevanter abnormaler Laborbefunde) oder Symptom bzw. jede Erkrankung sein, welche(s) temporär mit der Anwendung eines Prüfproduktes assoziiert wurde, und zwar unabhängig davon, ob zusammenhängend mit dem Prüfprodukt oder nicht. UEs umfassten das Auftreten einer neuen Erkrankung und die Verschlechterung eines existierenden Zustandes.

Sonstige außergewöhnliche Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Studie auftraten, wurden ebenfalls als UEs dokumentiert, z. B. UEs, die während der behandlungsfreien Zeit (einschließlich des Screenings oder während der Nachbeobachtungszeit) auftraten, in Zusammenhang mit Studienabläufen und –Bewertungen standen oder unter Placebo stattfanden. Mangelnde Wirksamkeit war ein zu erwartendes Ergebnis und wurde nicht als UE gemeldet, es sei denn, das Ereignis war ungewöhnlich, z. B sehr viel schwerer als erwartet.

Veränderungen, die auf normale Wachstums- und Entwicklungsprozesse zurückzuführen waren und bezüglich Vorkommen und Schwere nicht als signifikant einzustufen waren – zum Beispiel das Eintreten der Menopause zum physiologisch angemessenen Zeitpunkt – wurden nicht als UE angesehen.

Unerwünschte Ereignisse wurden für jeden Patienten ab dem Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme – d. h. dem Zeitpunkt, zu dem der Patient die Studie abgebrochen oder abgeschlossen hatte – erfasst und gemeldet. Nach Beendigung der Studienteilnahme eines Patienten meldete der Prüfarzt oder sein Vertreter unaufgefordert ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), wenn es mindestens als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet wurde.

Unerwünschte Ereignisse wurden entweder freiwillig durch den Patienten, durch das Studienpersonal im Rahmen der körperlichen Untersuchungen, oder anhand der Frage „Wie haben Sie sich seit der letzten Befragung gefühlt?“ aufgedeckt. Alle UEs sowie die notwendigen medizinischen Maßnahmen wurden in der Patientenakte erfasst. Aufgezeichnet wurden alle Angaben zum UE, Anfangsdatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Enddatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), zur Schwere und den ergriffenen Maßnahmen sowie die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich Schweregrad und Zusammenhang zur Studienmedikation und/oder den Studienabläufen (zum Zeitpunkt der Erfassung).

Alle UEs wurden einzeln und in den Worten des Patienten (wörtlich) erfasst, es sei denn, das UE spiegelte nach Einschätzung des Prüfarztes einen anerkannten medizinischen Zustand, eine Krankheit oder ein Syndrom wider. In diesem Fall wurde der Zustand, die Erkrankung oder das Syndrom anstelle des einzelnen Symptoms benannt. Die UEs wurden anschließend gemäß MedDRA Version 11.1 kodiert und einem *Preferred Term* (PT) und einer Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) zugeordnet (28).

Der Prüfarzt bewertete alle UEs bezüglich des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation und der Frage, ob die Kriterien für ein SUE erfüllt wurden. Handelte es sich um ein SUE, so musste der Sponsor sofort informiert werden. Die Bewertungen erfolgten im Einklang mit den ICH-Leitlinien:

- Gering: Für gewöhnlich vorübergehende Symptome, kein Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; für gewöhnlich kein Behandlungsbedarf.
- Moderat: Ausgeprägte Symptome, die zu Beschwerden beim Patienten führen; moderater Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; möglicherweise besteht ein Behandlungsbedarf.
- Schwerwiegend: Starke Beschwerden beim Patienten; beträchtlicher Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; eine Behandlung ist möglicherweise notwendig, und möglicherweise kann der Patient nicht weiter an der Studie teilnehmen.

Sollte sich die Intensität eines UE mehrmals täglich verändern, so wurde die maximale Intensität pro Tag erfasst. Jegliche Veränderung bezüglich der Schwere der Anzeichen und Symptome über einen Zeitraum von mehreren Tagen wurde als neues UE erfasst, wobei der Schweregrad abgeändert und das Datum (und, wenn bekannt, die Uhrzeit) der Veränderung erfasst wurde(n).

Falls aufgrund des auftretens eines UE eine Entblindung in Erwägung gezogen wurde, so wurde die Bewertung des Zusammenhangs zur Studienmedikation vor der Entblindung durchgeführt, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Durch den Prüfarzt wurde im Einklang mit den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation und aller weiteren Faktoren eine der folgenden Kategorien ausgewählt:

- *Zusammenhängend:* Ein klinisches Ereignis (einschließlich abnormaler Laborparameter), welches weder durch Begleiterkrankungen noch durch andere

Medikamente oder Chemikalien begründet werden kann, findet in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung statt. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Das Ereignis sollte pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein, wobei auch eine erneute Verabreichung der Behandlung in Betracht gezogen werden sollte (*rechallenge*).

- *Wahrscheinlich zusammenhängend:* Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Das Ereignis kann weder durch Begleiterkrankungen noch durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Informationen bezüglich einer erneuten Gabe der Studienmedikation sind für diese Definition nicht notwendig (*rechallenge*).
- *Möglicherweise zusammenhängend:* Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt; das Ereignis könnte jedoch auch durch Begleiterkrankungen oder durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Informationen bezüglich der Reaktion nach einem Behandlungsabbruch fehlen oder sind unklar.
- *Wahrscheinlich nicht zusammenhängend:* Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, tritt in einem temporären Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung auf, sodass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist. Das Ereignis könnte durch andere Medikamente, Chemikalien oder Begleiterkrankungen plausibel begründet werden.
- *Nicht zusammenhängend:* Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, tritt mit keinem oder nur geringem temporären Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung auf. Mögliche Testergebnisse bezüglich eines Absetzens der Studienmedikation und einer erneuten Gabe sind negativ. Es besteht Zusammenhang zu äußeren Faktoren, wie Begleiterkrankungen, Umweltfaktoren oder andere Medikamente oder Chemikalien.

Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien (gemäß ICH E2A) erfüllte:

- Es führte zum Tode;
- es war lebensbedrohlich (d. h. es bestand für den Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses Lebensgefahr und nicht ein Ereignis, welches in einer schwereren Form hätte zum Tode führen können);
- es wurde eine Hospitalisierung oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich;
- es führte zu einer anhaltenden oder relevanten Behinderung/Einschränkung;

- es führte zu Fehlbildungen/Geburtsfehlern;
- es wurde als wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft.

Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führten, nicht lebensbedrohlich waren und keine Hospitalisierung erforderten, wurden trotzdem als SUEs angesehen, wenn sie aus medizinischer Sicht den Patienten gefährdeten und einen medikamentösen oder operativen Eingriff erforderten, um den Eintritt eines der Kriterien für ein SUE zu verhindern. Beispiele sind allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder in einer Arztpraxis erforderten, Blutbildveränderungen, oder Anfälle, welche nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten führten sowie die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder –missbrauch.

Es wurde zwischen schwerwiegenden und schweren UEs unterschieden. Schwerwiegend war ein Maß für die Intensität, während die Schwere durch die SUE-Kriterien definiert wurde. Zum Beispiel würde die Übernacht-Einweisung in ein Krankenhaus zur Beobachtung leichter gastrointestinaler Blutungen als SUE eingestuft werden, jedoch nicht unbedingt als schwer. Vergleichsweise wurde ein schweres UE nicht unbedingt als SUE eingestuft: Zum Beispiel konnte ein schwerer Haarausfall festgestellt werden, jedoch würde dieser nicht als SUE angesehen werden.

Darüber hinaus werden erggänzend unerwünschte Ereignisse differenziert nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) auf Studienebene dargestellt. Für die Selektion der individuellen unerwünschten Ereignisse wurde die Tabelle 1 der aktuellen Fachinformation herangezogen (3). Dabei wurden die in den klinischen Studien identifizierten sehr häufigen und häufigen Nebenwirkungen für eine weitere Analyse ausgewählt. Die häufigen unerwünschten Ereignisse des Gastrointestinaltraktes „Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie und weitere“ wurden in der übergeordneten Systemorganklasse (*high level term*) „Gastrointestinale Störungen“ zusammengefasst. Die ebenfalls häufigen Nebenwirkungen Fatigue, Serumkreatinin-Erhöhung sowie die Erhöhung der Kreatinin-Kinase wurden aufgrund ihres geringen Schweregrades nicht berücksichtigt. Die im Dossier berichteten Skalen BAS, AIMS und SAS bilden zudem die Symptome der häufig auftretenden Nebenwirkungen des Nervensystems (Parkinsonismus, Dyskinesie und Dystonie), Steifheit des Bewegungsapparates sowie die sehr häufig auftretende Akathisie ab, weshalb diese nicht mehr separat nach SMQ dargestellt werden.

Endpunkt: Suizidalität

Die Suizidgefährdung bei schizophrenen Patienten ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um mehr als das 8-fache höher, und das Lebenszeitrisiko für einen Suizidversuch schizophrener Patienten beträgt 20 - 40 % (29, 30). Tatsächlich versterben etwa 5 % der Patienten mit Schizophrenie aufgrund eines Suizids (30). Die Lebenszeit-Suizidrate variiert dabei von Land zu Land: Sie beträgt für Dänemark etwa 20-30/100.000 und für China 67/100.000 (31, 32).

Aufgrund des erhöhten krankheitsspezifischen Suizidrisikos bei schizophrenen Patienten war die Erfassung der Suizidalität (Suizidgedanken und suizidales Verhalten) in den Studien von

besonderer Bedeutung und ist daher als patientenrelevant zu bewerten. Insbesondere galt es, möglicherweise unter der Behandlung auftretende (*treatment-emergent*) und behandlungsbezogene (*drug-related*) suizidale Ereignisse zu identifizieren und die Inzidenzen unter Lurasidon und den jeweiligen Vergleichstherapien gegenüberzustellen.

Operationalisierung: In allen fünf Studien wurden auftretende suizidale Ereignisse im Rahmen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst.

In den Kurzzeitstudien D1050231 und D1050233 sowie in den beiden Langzeitstudien D1050234 und D1050237 wurde die Suizidalität zusätzlich mittels des validierten Fragebogens *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) systematisch und prospektiv erhoben. Da der Fragebogen nachträglich in die bereits laufenden Studien eingeführt wurde, liegen hierzu jedoch nicht von allen Patienten Daten vor. Der Fragebogen bewertet die verschiedenen Aspekte der Suizidalität (Suizidgedanken, suizidales Verhalten) nach Art, schwerwiegendstem suizidalem Ereignis, Häufigkeit, Intensität, Kontrollierbarkeit, Abschreckung und Gründen (33). Daraus ergibt sich ein Gesamtwert für Suizidgedanken und suizidales Verhalten.

In den Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050237 (Dauer 12 Monate) wurde die Suizidalität retrospektiv mittels des standardisierten *Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment* (C-CASA) kategorisiert (vollendeter Suizid, Suizidversuch, vorbereitende Maßnahmen für einen bevorstehenden Suizid, Suizidgedanken, selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht, andere nicht-beabsichtigte Selbstverletzung, selbstverletzendes Verhalten mit unbekannter suizidaler Absicht, ungenügende Information) (34). Um auch suizidale Ereignisse zu erfassen, die nicht als solche dokumentiert wurden, wurde in der Studie D1050233 zusätzlich die klinische Datenbank nach Schlüsselbegriffen durchsucht, die auf suizidale unerwünschte Ereignisse hinweisen könnten (z. B. „Überdosis“). Die so ermittelten Ereignisse wurden wiederum nach C-CASA kategorisiert. Die Verwendung der C-CASA-Skala ersetzte eine weitere Kodierung durch das *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA).

Eine vermutete akute Suizidgefährdung zum Zeitpunkt des Screenings galt in jeder der fünf Studien als Ausschlusskriterium.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

Übergewicht ist bei Patienten mit Schizophrenie eines der häufigsten physischen Gesundheitsprobleme. Es besteht nicht nur ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für diverse Folgekrankheiten wie *Diabetes mellitus* Typ 2, koronare Herzkrankheit, Osteoarthritis und Hypertonie, Übergewicht ist auch mitverantwortlich für die um 20 % geringere Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Daher wird die „Veränderung des Körpergewichts“ grundsätzlich als patientenrelevant angesehen; nach der Definition der FDA ist eine klinische Relevanz ab einer Erhöhung des Körpergewichts um 7 % gegeben (35). Eine ausführliche Begründung für die Validität dieses Surrogatendpunktes findet sich ferner in Abschnitt. 4.5.4.

Die Bedeutung der Gewichtszunahme als Nebenwirkung ergibt sich klar aus den folgenden Punkten:

- Eine signifikante Gewichtszunahme kann die Therapietreue beeinträchtigen, wenn zu dem Stigma der Schizophrenie noch das Stigma der Fettleibigkeit hinzukommt. So kann die Gewichtszunahme indirekt einen Rückfall der Psychose auslösen.
- Gewichtszunahme kann das Risiko für Typ-2-Diabetes erhöhen.
- Gewichtszunahme kann ein Symptom des metabolischen Syndroms sein, einer sehr schwerwiegenden Erkrankung mit massiven Auswirkungen auf die Gesundheit und die Lebenserwartung aufgrund eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre und maligne Erkrankungen“ (36-39).

Dementsprechend werden in der S3-Praxisleitlinie der DGPPN (in Anlehnung an das Consensus Statement der *American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity* 2004) regelmäßige Kontrolluntersuchungen des Körpergewichts nach den ersten vier Therapiewochen und zumindest alle drei Monate empfohlen (40). Auch die Therapierelevanz der antipsychotikainduzierten Gewichtszunahme wird in der deutschen S3 Leitlinie der DGPPN diskutiert. Die Leitlinie führt dazu in Empfehlung 63 aus: „Bei dem Auftreten einer antipsychotikainduzierten stärkeren Gewichtszunahme, die mit dem Risiko weiterer gesundheitlicher Beeinträchtigungen verknüpft ist, sollte ein Umsetzen auf ein atypisches Antipsychotikum mit diesbezüglich besserem Nebenwirkungsprofil erfolgen, wenn dies vom psychopathologischen Befund her vertretbar ist.“ (40) Nachfolgend wird in der nächstgenannten Empfehlung (No. 64) bei einer antipsychotikainduzierten Gewichtszunahme noch eine mehrwöchige Ernährungsedukation (psychoedukative Intervention) angeraten.

Die Empfänglichkeit für eine und das Ausmaß einer Gewichtszunahme unter Antipsychotika-Therapie können bei den behandelten Patienten individuell stark unterschiedlich sein und sich damit auch auf unterschiedlichen Relevanzebenen auswirken. Eine relativ geringe Gewichtszunahme hat in der Regel weniger Patientenrelevanz als eine massive Gewichtszunahme mit sowohl optischen als auch psychischen und medizinisch schwerwiegenderen Konsequenzen, inklusive Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität. Der Mittelwert einer Gruppe kann dabei nur bedingt Aufschluss über Veränderungen eines Parameters innerhalb einer Gruppe geben, da entgegengesetzt gerichtete Veränderungen gleichen Ausmaßes keinen Einfluss auf den Mittelwert haben.

Operationalisierung: Das Körpergewicht wurde im Rahmen der körperlichen Untersuchungen bestimmt. Dies erfolgte in Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) beim Screening, zu Studienbeginn und in den Wochen 2, 4, und 6. In Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen) wurde das Körpergewicht beim Screening, während der *Wash-out*-Phase, zu Studienbeginn, an Tag 4 und anschließend in den Wochen 1, 2, 4 und 6 erfasst. Im Rahmen der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) wurde das Körpergewicht beim Screening, zu Studienbeginn und in Wochen 1, 2, 4 und 6 ermittelt. In der Langzeitstudie D1050234 (Dauer 12 Monate) wurde das Körpergewicht zu Studienbeginn und in den Monaten 3, 6, 9 und 12 erfasst. In der

Langzeitstudie D1050237 (Dauer 12 Monate) erfolgte die Erfassungbeim Screening, zu Studienbeginn, in Woche 6 und in den Monaten 3, 6, 9 und 12.

Um das Ausmaß der Gewichtszunahme unter Lurasidon zu evaluieren, wurden einerseits die durchschnittlichen Gewichtszunahmen berechnet und andererseits die Anteile der Patienten mit starker Gewichtszunahme (≥ 7 % Körpergewicht) unter Therapie und mit den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien verglichen. Dabei wird angesichts der therapeutischen Relevanz die Endpunktdarstellung primär auf den Anteil der Patienten mit starker Gewichtszunahme (d. h. um mindestens 7 % des Ausgangsgewichtes) bezogen. Dieser Grenzwert wurde ausgewählt, da die *Food and Drug Administration* (FDA) eine Zunahme von ≥ 7 % Körpergewicht für klinisch relevant hält und dessen Verwendung in klinischen Studien empfiehlt (35). Die durchschnittliche Gewichtszunahme der jeweiligen Behandlungsgruppen sowie die dokumentierte Erfassung im Rahmen der Studien als unerwünschtes Ereignis oder als auffällige Veränderung der Vitalzeichen werden im Sinne von Sensitivitätsanalysen hinzu gestellt.

Endpunkt: Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})

Schizophrene Patienten weisen bereits unabhängig von der Medikation eine erhöhte Prävalenz für metabolische Störungen und das metabolische Syndrom auf (41, 42). Darüber hinaus komplizieren metabolische Nebenwirkungen von typischen, aber auch atypischen Antipsychotika die pharmazeutische Behandlung der schizophrenen Patienten (43). Bei der Pharmakotherapie der Schizophrenie können also nicht unerhebliche metabolische Risiken für den Patienten entstehen, daher ist der Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ patientenrelevant.
Eine ausführliche Begründung für die Validität dieses Surrogatendpunktes findet sich ferner in Abschnitt. 4.5.4.

Eine erhöhte Prävalenz für einen gestörten Glukosestoffwechsel bei schizophrenen Patienten (krankheits- oder medikamentenbedingt) kann durch einen veränderten Glykohämoglobin (HbA_{1c})-Wert abgebildet werden. Da der HbA_{1c}-Wert ein Maß für den mittleren Blutzuckerwert der letzten 8 Wochen ist, können nur längerfristige und anhaltende Änderungen mit diesem Endpunkt erfasst werden. Eine anhaltende Erhöhung des HbA_{1c} führt zu einer deutlichen Risikoerhöhung für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen und ist somit auch für Patienten mit Schizophrenie klinisch relevant. Zudem ist der HbA_{1c} ein gut untersuchter und zuverlässiger Parameter, der weltweit von Fachgesellschaften anerkannt ist (44). Da die Behandlung mit atypischen Antipsychotika zu Störungen im Glukosestoffwechsel führen kann, sollten deswegen Patienten mit *Diabetes mellitus* oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes regelmäßig bezüglich einer Verschlechterung der Glukoseeinstellung (z. B. mittels Nüchternblutzucker- und HbA_{1c}-Messung) überwacht werden (45-47).

Operationalisierung: In der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) wurde der HbA_{1c} beim Screening, zu Studienbeginn sowie in den Wochen 2, 4 und 6 erfasst. Im Rahmen der Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) wurde der HbA_{1c} beim

Screening und am Studienende nach 6 Wochen erhoben. In den Langzeitstudien D1050234 (Dauer 12 Monate) und D1050237 (Dauer 12 Monate) wurde der HbA_{1c} beim Screening (nur Studie D1050237), zu Studienbeginn und in den Monaten 3, 6, 9 und 12 ermittelt.

Endpunkt: Nüchternglukose

Unter den atypischen Antipsychotika scheint vor allem die Gabe von Olanzapin mit einer erhöhten Inzidenz von Störungen im Glukosestoffwechsel und anderen metabolischen Störungen verbunden zu sein. Dementsprechend sind erhöhte Blutglukosespiegel unter Olanzapin häufig zu beobachten (47). Auch Quetiapin und Risperidon können, wenn auch moderat, Nebenwirkungen auf den Glukosestoffwechsel haben (45, 46). Eine angemessene ärztliche Überwachung in Übereinstimmung mit den gebräuchlichen Therapierichtlinien für Antipsychotika ist deswegen für alle drei genannten atypischen Antipsychotika ratsam, z. B. eine Bestimmung der Blutglukose zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Therapie. Patienten, die mit antipsychotischen Arzneimitteln behandelt werden, sollten zudem auf Zeichen und Symptome einer Hyperglykämie (zum Beispiel Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. Vor allem Patienten mit *Diabetes mellitus* oder Risikofaktoren für *Diabetes mellitus* sollten regelmäßig auf eine Verschlechterung der glykämischen Regulation untersucht werden (48, 49).
Eine ausführliche Begründung für die Validität dieses Surrogatendpunktes findet sich ferner in Abschnitt. 4.5.4.

Operationalisierung: Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung erfasst. Dies erfolgte in der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) beim Screening, zu Studienbeginn und in den Wochen 2, 4 und 6. In der Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen) wurde der Nüchternglukosewert beim Screening, zu Studienbeginn sowie nach einer, 4 und 6 Wochen erhoben. Die Bestimmung der Nüchternglukose erfolgte in Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) beim Screening, zu Studienbeginn und nach 6 Wochen. Im Rahmen der Erweiterungsstudie (D1050234) wurde dieser Parameter in den Monaten 3, 6, 9 und 12 erhoben. Gleiches galt für die Langzeitstudie D1050237 (Dauer 12 Monate), wobei zusätzlich eine Erhebung beim Screening und zu Studienbeginn stattfand.

Endpunkt: Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse

Neuroleptika binden nicht nur an die D_2-Rezeptoren des limbischen Systems, die für die antipsychotische Wirkung bedeutsam sind, sondern greifen auch in die Signalübertragung anderer dopaminerger Systeme ein, die u. a. für die Regulation der Prolaktinfreisetzung verantwortlich sind. Deswegen ist unter der Behandlung mit Antipsychotika (auch den atypischen Antipsychotika) häufig ein Anstieg des Prolaktinspiegels zu verzeichnen. Folgen einer dauerhaften Prolaktinerhöhung können Amenorrhoe und Galaktorrhoe, sexuelle Dysfunktion, Osteoporose und eine diskrete Erhöhung des Brustkrebsrisikos sein. Der Prolaktinwert gilt deswegen u. a. auch als Marker für Knochenabbauprozesse. Bei den Auswirkungen auf den Prolaktinspiegel spielt auch das Geschlecht eine große Rolle, da Sexualhormone (Östrogene) modulierend auf die Funktion der Dopamin-Rezeptoren eingreifen: Frauen entwickeln bereits unter geringeren Antipsychotika-Dosen häufiger

Prolaktinerhöhungen als Männer. Dass die Schizophrenie per se den Prolaktin-Haushalt beeinflusst, gilt als sehr unwahrscheinlich (50).
Eine ausführliche Begründung für die Validität dieses Surrogatendpunktes findet sich ferner in Abschnitt. 4.5.4.

Operationalisierung: Der Prolaktinwert wurde im Nüchternzustand in der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) beim Screening, zu Studienbeginn sowie nach 4 und 6 Wochen erfasst. In Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen) erfolgte die Erhebung dieses Parameters ebenfalls morgens im Nüchternzustand zum Screening, zu Studienbeginn und in den Wochen 1, 2 und 6. Der Prolaktinwert wurde in Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) morgens beim Screening, zu Studienbeginn und in Woche 6 erhoben. In der Verlängerungsstudie D1050234 wurde dieser Wert in den Monaten 3, 6 und 12 ermittelt. Dies erfolgte ebenfalls in den Monaten 3, 6 und 12 sowie in Woche 6, zu Studienbeginn und beim Screening in der Studie D1050237. Generell waren die Prolaktinergebnisse nach der Randomisierung verblindet, da antipsychotische Medikamente häufig den Prolaktinspiegel erhöhen. In den Studien D1050231, D1050233, D1050234 und D1050237 wurden der Prüfarzt und der Patient jedoch informiert, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100 ng/ml überschritt.

Endpunkt: Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)

Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) können besonders unter der Behandlung mit hochpotenten typischen Neuroleptika auftreten - weniger unter atypischen Neuroleptika, was einen wesentlichen Vorteil dieser Substanzklasse ausmacht (51-54). Die EPS werden von den Patienten als sehr quälend und destabilisierend erlebt und haben nicht zuletzt eine entsprechend negative Auswirkung auf die Medikamenten-Compliance (55).

Bei den EPS unterscheidet man akute EPS (Frühdyskinesien, Parkinsonoid und Akathasie), die meist zu Beginn der Behandlung auftreten und deutlich dosisabhängig sind, von den EPS, die oft erst nach vielen Jahren der Behandlung auftreten (Spätdyskinesien). Unter dem Begriff Frühdyskinesien werden akute hyperkinetische, dyskinetische und dystone Syndrome zusammengefasst, die sich z. B. durch Dyskinesien der Mimik, Nackensteifigkeit oder tortikollisartige choreatische Bewegungsabläufe des Halses, der oberen Extremitäten oder des Rumpfes äußern. Das neuroleptische Parkinsonoid ist durch die drei Syndrome Akinese/Hypokinese (Bewegungsarmut, Maskengesicht, Amimie, etc.), Rigidität (erhöhter Muskeltonus der Arme und Beine, Zahnradphänomen) und Tremor (hochfrequente Rhythmizität) gekennzeichnet. Als Akathisie bezeichnet man eine motorische Unruhe, die auch subjektiv von den Patienten als innere Unruhe und als äußerst unangenehm empfunden wird, und zudem oft von starken Angstgefühlen begleitet ist.

Operationalisierung: In allen fünf Studien erfolgte die Erhebung von EPS im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse wurden zu jeder Visite erfasst. Im Rahmen der Kurzzeitstudien (D1001002, D1050231, D1050233) erfolgte dies zu den Visiten in Wochen 1 bis 6 und bei den Langzeitstudien (D1050234 und D1050237) von Monat 1 bis 12.

Angesichts der Dopaminrezeptor-antagonistischen Eigenschaften von Lurasidon wurde das potenzielle Auftreten von EPS mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet. Neben den gemeldeten Inzidenzen als unerwünschtes Ereignis wurden drei validierte standardisierte Fragebögen (BAS [*Barnes Akathisia Scale*], AIMS [*Abnormal Involuntary Movement Score*] und SAS [*Simpson-Angus Scale*]) eingesetzt und im vorliegenden Dossier als separate Endpunkte dargestellt, um nicht gemeldete EPS selbst in geringer Ausprägung zu erfassen.

Endpunkt: BAS (Barnes Akathisia Scale)

Die BAS ist eine Bewertungsskala zur Erhebung von durch Neuroleptika induzierter Akathisie, wobei die Skala auch zur Bestimmung der Akathisie bedingt durch andere Medikamente herangezogen werden kann. Die BAS besteht aus 4 Items und umfasst ein Item zur Bewertung der objektiven Unruhe, zwei Items zur Bewertung der subjektiven Unruhe (Bewusstsein und verwandte Unruhe) und ein Item zur globalen klinischen Bewertung. Alle Items sind verankert und bestehen mit Ausnahme der globalen Skala aus einer 4-Punkte-Skala. Die globale Skala besteht aus 6 Punkten (von „keiner“ bis „schwerer“ Akathisie). Die subjektiven und objektiven Items bilden nach Aufsummierung einen Gesamtscore. Die BAS kann innerhalb von etwa 10 Minuten durchgeführt werden. Die Beurteiler der BAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen der Studien als zertifizierter Beurteiler tätig zu sein.

Die Skala beruht auf den Ergebnissen von Studien, welche die klinischen Eigenschaften der durch Antipsychotika verursachten Akathisie untersuchten. Die Validität und Zuverlässigkeit der BAS wurde weltweit in verschiedenen klinischen Studien bestätigt (56).

Operationalisierung: Die BAS wurde im Rahmen der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) nicht erfasst. In den Kurzzeitstudien D1050231 und D1050233 (Dauer 6 Wochen) erfolgte die Erhebung der BAS zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 sowie in den Wochen 1 bis 6. Im Rahmen der Langzeitstudien (D1050234 und D1050237) wurde der Score auf der BAS zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten in den Monaten 3, 6, 9 und 12 erfasst. Zudem erfolgte die Ermittlung der BAS in Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) zusätzlich beim Screening, an Tag 7 und 21 sowie in Woche 6. Die BAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.

Endpunkt: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Score)

Der AIMS ist eine klinische Bewertung von abnormalen Bewegungen. Diese besteht aus der unauffälligen Beobachtung des Patienten im Ruhezustand (mit ausgezogenen Schuhen) und aus zwölf Fragen oder Anweisungen für den Patienten. Anhand einer Schweregrad-Skala von 0 (keine) bis 4 (schwer) bewertet der Beurteiler die Dyskinesie in mehreren Körperregionen einschließlich des Gesichtes, der Extremitäten und des Rumpfes. Es gibt zwei Items bezüglich des Zustandes der Zähne und drei Items bezüglich des Gesamteindrucks, welche die allgemeine Schwere, die Beeinträchtigung und das Bewusstsein des Patienten bezüglich abnormaler Bewegungen erfassen (21, 57). Die Beurteiler des AIMS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen der Studien als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Die Validität des AIMS wurde durch frühere Studien bestätigt (58).

Operationalisierung: Der AIMS wurde im Rahmen der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) nicht erfasst. In den Kurzzeitstudien D1050231 und D1050233 (Dauer 6 Wochen) erfolgte die Erhebung der AIMS zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 und in den Wochen 1 bis 6. Im Rahmen der Langzeitstudien (D1050234 und D1050237) wurde die AIMS zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten in den Monaten 3, 6, 9 und 12 erfasst. Zudem erfolgte die Ermittlung des AIMS in Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) zusätzlich beim Screening, an Tag 7 und 21 sowie in Woche 6. Die AIMS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.

Endpunkt: SAS (Simpson-Angus Scale)

Die SAS ist eine klinische Bewertungsskala von durch Neuroleptika induziertem Parkinsonismus, welche aus 10 Items besteht. Die Items sind verankert und bestehen aus einer 5-Punkte-Skala. Sie bewerten die Rigidität, Gangart (Bradykinese), Zittern, Glabellareflex und Speichelfluss. Die Validität der SAS konnte bei Patienten mit Schizophrenie bestätigt werden (59).

Operationalisierung: Die SAS wurde im Rahmen der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) nicht erfasst. In den Kurzzeitstudien D1050231 und D1050233 (Dauer 6 Wochen) erfolgte die Erhebung der SAS zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 und in den Wochen 1 bis 6. Im Rahmen der Langzeitstudien (D1050234 und D1050237) wurde die SAS zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten in den Monaten 3, 6, 9 und 12 erfasst. Zudem erfolgte die Ermittlung der SAS in Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) zusätzlich beim Screening, an Tag 7 und 21 sowie in Woche 6. Die Beurteiler der SAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Die SAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.

Endpunkt: QT-Intervall-Verlängerung

Verlängerungen des QT-Intervalls im EKG gelten als etablierter Frühindikator für ein erhöhtes Risiko von Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes, und infolgedessen einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität. QT-Intervall-Verlängerungen werden lange vor Auftreten der ersten klinischen Symptome sichtbar und wurden als Nebenwirkung einer Vielzahl von Substanzen mit unterschiedlichen chemischen Strukturen beobachtet (60). Das QT-Intervall bezeichnet den Abschnitt im EKG zwischen dem Beginn der Q-Welle und dem Ende der T-Welle, der die elektrische Depolarisation und Repolarisation des linken und des rechten Ventrikels bzw. dessen absolute Dauer in Millisekunden abbildet. Da diese Zeitdauer von der momentanen Herzfrequenz abhängt, muss ein Korrekturfaktor für den Puls eingefügt werden, wenn pathologische Veränderungen beobachtet werden sollen. Als klinisch relevante QT-Verlängerungen gelten nach der Formel von *Fridericia* (61) korrigierte QT-Intervalle (QTcF) von 500 Millisekunden oder mehr zu beliebigen Zeitpunkten nach dem Ausgangswert, bei einem Ausgangswert QTcF von unter 500 msek. Insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Herzinsuffizienz, Hypertrophie des Herzens, Kalium- oder Magnesiummangel im Blut ist Vorsicht geboten, wenn Arzneimittel das QT-Intervall verlängern. Insbesondere für ältere Patienten und für

Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ist daher das kardiovaskuläre Risikopotenzial bzw. der Nicht-Einfluss einer Substanz auf das QT-Intervall ein wichtiges Kriterium bei der Auswahl unter verschiedenen Therapieoptionen, insbesondere wenn vergleichbare Wirksamkeit gegeben ist. Aus diesem Grund wird der Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ als patientenrelevant eingestuft.

Bei Olanzapin kamen in klinischen Studien QT-Verlängerungen gelegentlich vor (Inzidenz 0,1-1 %) (47). Bei Quetiapin wurden nach Markteinführung QT-Verlängerungen bei therapeutischen Dosen und bei Überdosierung berichtet (45). Bei Risperidon wurde nach Markteinführung über eine sehr seltene Verlängerung des QT-Intervalls berichtet (46).

Operationalisierung: In Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) wurde das EKG im Rahmen des Screenings und zu den Visiten zu Studienbeginn, in Woche 2 und 6 im Ruhezustand abgeleitet; zusätzlich erfolgte eine Aufzeichnung bei einem vorzeitigen Studienabbruch. Das EKG in Woche 6 oder bei einem vorzeitigen Studienabbruch erfolgte vor Einnahme weiterer Antipsychotika. Die folgenden EKG-Parameter wurden berechnet: RR-Intervall, QT-Intervall, PR-Intervall, QRS-Dauer und QTc (*Fridericia's* Korrektur [QTcF] und *Bazett's* Korrektur [QTcB]). Die EKG-Ergebnisse wurden für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Nach der Entblindung wurde zudem der Einfluss auf die QTc-Verlängerung in jeder Behandlungsgruppe ausgewertet. Die Methode nach Fridericia ist konservativer als die nach Bazett und daher wurde diese Methode im vorliegenden Dossier dargestellt (62).

Fridericias korrigiertes QT-Intervall (QTcF) wurde gemäß folgender Methode berechnet:

Fridericia: $QTcF\ (msek) = QT\ (msek)/(RR*1000)^{1/3}$.

Für die Patienten in der EKG-Gruppe wurde der Ausgangswert als Mittelwert der drei Messungen von Visite 3 berechnet.

Die korrigierten *Fridericia* QTc-Werte zu jeder Visite nach Studienbeginn für jeden Patienten wurden anhand der folgenden Kritierien als QTc-Verlängerung klassifiziert:

- Männer: > 450 msek oder Frauen: > 470 msek
- QTc > 450 msek
- QTc > 500 msek
- Zunahme vom Ausgangswert QTc ≥ 30 msek
- Zunahme vom Ausgangswert QTc ≥ 60 msek

Für andere EKG-Parameter wurden die Patienten als „normal“ oder „nicht-normal“ eingestuft. Abweichende EKG-Parameter:

- Herzfrequenz (Schläge pro Minute) ≥ 100 bpm
- PR-Intervall (msek) ≥ 210 msek
- QRS-Intervall (msek) ≥ 120 msek

- QT-Intervall (msek) > 500 msek

Im Rahmen der Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen), D1050233 (Dauer 6 Wochen), D1050234 (Dauer 12 Monate) und D1050237 (Dauer 12 Monate) wurden zusätzlich EKG bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), einschließlich ältere Patienten (≥ 65 Jahre), Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich stabilisierte Arrhythmien, stabilisierte *Angina pectoris*, stabilisierte kongestive Herzinsuffizienz der Klassen 1 oder 2 der *New York Heart Association* oder ein vorangegangener Herzinfarkt durchgeführt. Diese Patienten wurden in einer Subgruppe für EKG-Parameter erfasst.

In Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen) wurde ein Standard-12-Kanal EKG beim Screening, zu Studienbeginn und nach 2, 3 und 6 Behandlungswochen durchgeführt. Die EKG-Messung erfolgte in der Kurzzeitstudie D1050233 beim Screening, zu Studienbeginn und nach 6 Wochen. In der EKG-Subgruppe wurde das EKG zu Studienbeginn dreifach gemessen. Die EKGs wurden morgens etwa vier Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation im Ruhezustand durchgeführt.

Im Rahmen der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) fanden die EKG-Messungen beim Screening, zu Studienbeginn und nach 6 Wochen statt. Patienten der EKG-Subgruppe wurden zusätzlichen Messungen nach 2 und 3 Behandlungswochen unterzogen. Die EKGs wurden morgens etwa vier Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation im Ruhezustand durchgeführt.

Bei den Langzeitstudien D1050234 und D1050237 (Dauer 12 Monate) wurden die EKG zu Studienbeginn, nach 6 und 12 Monaten durchgeführt. In Studie D1050237 erfolgten zusätzliche Messungen beim Screening, in Woche 1 und 6. Patienten der EKG-Subgruppe wurden in beiden Studien zusätzlich in Monat 3 und 9 untersucht. In Studie D1050234 wurden die EKG morgens etwa 12-16 Stunden nach Verabreichung der abendlichen Studienmedikation im Ruhezustand durchgeführt. In Studie D1050237 erfolgten die EKG-Messungen morgens etwa vier Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation im Ruhezustand. Bei Patienten, welche die Studienmedikation abends verabreicht bekamen, musste das EKG nicht nach vier Stunden durchgeführt werden. Die Uhrzeit und das Datum des EKG wurden dokumentiert.

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 Effekten[4] 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 verwendet[5] 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 Heterogenität[6] 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.

Darstellung der Effektschätzer der Einzelstudien

Die Untersuchung der Wirksamkeit anhand kontinuierlicher Werte wurde in den Studien D1050231, D1050233, D1050234 und D1050237 unter der Verwendung eines Ansatzes mit beschränkter Maximalwahrscheinlichkeit (*Restricted maximum likelihood* [REML]-basiert) für wiederholte Messpunkte unter Zuhilfenahme eines *Mixed Model for Repeated Measurements* (MMRM) vorgenommen.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Die Analyse beinhaltete die kategorischen Variablen Behandlung, gepoolte Zentren, Visiten und Behandlung-bei-Visite-Interaktion als feste Effekte, und wurde für den entsprechenden Ausgangswert adjustiert. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für die Modellierung des „*within-patient errors*" verwendet. Wenn die Analyse nicht konvergierte, wurde für die Kovarianzstruktur eine räumliche Exponentialstruktur angenommen, die mithilfe des Sandwich-Schätzers für den Standardfehler der festen Effekte bestimmt wurde. Für die Schätzung des Nenners der Anzahl der Freiheitsgrade wurde die Kenward-Roger-Annäherung verwendet. Die Signifikanztests basierten auf der kleinsten Quadratmethode unter Verwendung eines zweiseitigen alpha = 0,05. Die entsprechenden Mittelwerte, Mittelwertdifferenzen, Standardfehler und die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle werden präsentiert. Der Hauptvergleich war der Unterschied zwischen den Therapiearmen zum Zeitpunkt der letzten Visite. Für die Subgruppenanalysen wurden die modellierte Interaktion der Behandlung und der Subgruppe sowie die Visiten-Interaktion als feste Faktoren dem Modell hinzugefügt.

Als unterstützende Analyse wurde eine *Last observation carried forward* (LOCF)-Analyse der Kovarianz (ANCOVA) implementiert mit den Faktoren Behandlung und gepoolte Zentren adjustiert für die entsprechenden Ausgangswerte. Die Analysen erfolgten basierend auf Typ III der Summe der Quadrate.

Unter Annahme eines zweiseitigen Alphas von 0,05 % werden entsprechend adjustierte Mittelwerte, Standardfehler und das dazugehörende 95 %-Konfidenzintervall präsentiert. Für die Subgruppenanalysen wurden die entsprechenden Subgruppen und Behandlung bei Subgruppen Interaktion als feste Faktoren dem Modell hinzugefügt.

In Studie D1001002 war die LOCF-ANOVA das primäre Modell unterstützt durch eine MMRM-Analyse.

Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungen wurden zur Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des Hedges' g und einer Irrelevanzschwelle von +/- 0,2 SMD berechnet. (14)

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt anhand des RR, der OR und der ARR zusammengefasst. Für das RR und das OR wurden asymptotische 95 %-Konfidenzintervalle sowie für die ARR das asymptotische 95 %-Wald-Konfidenzintervall mit Kontinuitätskorrektur dargestellt. Zusätzlich wurden, basierend auf dem jeweiligen Standardfehler des Effektschätzers, die korrespondierenden asymptotischen p-Werte berechnet.

Zur Berechnung der *Hazard Ratio* in *Time-to-event* Analysen wurden ein *COX proportional hazard*-Modell zugrunde gelegt und die Kaplan-Meier Schätzer für die Überlebenszeit dargestellt.

Zur Untersuchung der Sicherheit wurde für kontinuierliche Endpunkte das oben beschriebene ANCOVA-Modell und im Fall der Studie D1001002 ein ANOVA-Modell verwendet.

Dichotome Endpunkte im Bereich der Sicherheitsanalysen wurden mit gleicher Methodik wie bei Wirksamkeitsparameter mit Hilfe des RR, des OR und der ARR dargestellt.

Meta-Analysen

Eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den methodischen Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erfolgte, sofern die Studienlage dies inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. Da die zweckmäßigen Vergleichstherapien unterschiedliche Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile aufweisen, wurde angestrebt, Studien mit dem gleichen Komparator zusammenzufassen.

Die Meta-Analysen wurden unter Verwendung des *Review Managers*, Version 5.3 (Copenhagen, *The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration*, 2012) durchgeführt.

Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (*Random Effects Model* [REM]). Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung der Heterogenität (siehe unten) herangezogen.

Die Berechnung des Therapieeffektes für kontinuierliche Wirksamkeitsvariablen (MMRM-/ANCOVA-Modell) sowie kontinuierliche Sicherheitsvariablen (ANCOVA-Modell) wurde entsprechend der Empfehlung der *Cochrane Collaboration* anhand der Mittelwertdifferenzen (MD) berechnet, wenn die Endpunkte in den Studien mittels gleicher Skalen gemessen worden waren. Zudem wurde in den Meta-Analysen (*Inverse Variance* Methode) auf die adjustierten Schätzer des Behandlungseffektes und dessen Standardfehler zurückgegriffen, da diese die höchste Genauigkeit aufweisen und am wenigsten verzerrt sind. (63) Zur Standardisierung der kontinuierlichen Endpunkte (Veränderung des Körpergewichts, Nüchternglukose und HbA_{1c}-Wert) wurden SMD berechnet.

Für dichotome Endpunkte wurden das RR, die OR und die ARR ausgewiesen.

In die Meta-Analysen der *Time-to-event* Endpunkte, basierend auf einer *generic inverse variance* Methode, gehen die Schätzer (logHR und *Standard Error* [SE]) aus dem Cox-Regressionsmodell ein.

Eine automatische Korrektur um 0,5 bei Vorliegen von Null Ereignissen wird bereits durch die verwendete Software Review Manager vorgenommen und wird auch im Methodenpapier Version 4.1 des IQWiG so vorgeschlagen (14).

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie die visuelle Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines *Forest Plots*, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Falle einer hinreichenden Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall (KI) abgetragen wurden.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Chi-Quadrat-Test, p-Wert) und der Berechnung der I^2-Statistik. Für die I^2-Statistik gelten die im Methodenpapier vom IQWiG (14) beschriebenen Kategorien mit folgenden Grenzwerten: wahrscheinlich unbedeutend (0 – 40 %), mittelmäßig (30 – 60 %), substanziell (50 – 90 %) und erheblich (75 – 100 %). Ist die Heterogenität zu groß, werden die Studien nicht zusammengefasst, wobei in der Regel ein p-Wert unter 0,2 als Schwelle interpretiert wird. (14)

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.

Folgende Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen werden in den Studienberichten gemacht:

Studie D1001002

Die primäre Methode im Umgang mit fehlenden Daten war die *Last observation carried forward* (LOCF)-Methode im Rahmen eines ANOVA-Modells. Anstatt der Verwendung des letzten erhobenen *Post baseline*-Wertes wurde in Sensitivitätsanalysen das *Mixed Model for Repeated Measurements* (MMRM) zugrunde gelegt.

Die Wirksamkeitsanalysen (PANSS, CGI) wurden neben der ITT-Population der primären Analyse in einer Sensitivitätsanalyse anhand der *Per-Protocol-Population* ausgewertet (5).

Studie D1050231

Die Auswertung des primären Endpunktes „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ erfolgte mittels MMRM anhand der ITT-Population. In einer Sensitivitätsanalyse wurde anstatt der ITT-Population die *Per-Protocol-Population* für die Auswertung herangezogen. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde der primäre Endpunkt mittels ANCOVA-Modell und LOCF-Methode ausgewertet (64).

Studie D1050233

Die Robustheit der Ergebnisse des MMRM für die Endpunkte „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ und „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ wurde anhand von zwei Sensitivitätsanalysen überprüft. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Auswertung mittels MMRM auf Basis der *Per-Protocol-Population* durchgeführt, und in einer weiteren Analyse wurden die Endpunkte mittels ANCOVA-Modell und LOCF-Methode für die ITT-Population ausgewertet (65).

Studie D1050234

Die primäre Analyse des Endpunktes „Rückfallrate“ basierte auf der *Relapse-Population*. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse für die *Per-Protocol-Population* durchgeführt. In weiteren Sensitivitätsanalysen wurden der Berechnung der primären Analyse zusätzliche demographische (Alter, Geschlecht, Land und Behandlung) sowie Wirksamkeitsvariablen (PANSS Gesamtpunktzahl *Extension-baseline*) als Kovariate hinzugefügt.

Um den Effekt eines möglichen subtherapeutischen Dosisniveaus zu testen, wurden weitere Analysen berechnet, die Patienten mit einer Dosis vergleichbar Quetiapin XR 200 mg von der Auswertung ausschlossen.

Zur Verifizierung der Robustheit des Endpunktes „Rückfallrate“, wurden acht weitere *post hoc* definierte Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Patienten, die Placebo oder 200 mg Quetiapin zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie D1050234 erhielten, wurden von der *Relapse-Population* ausgeschlossen.

- Die Beurteilung der Patienten, welche ein klinisches Ansprechen in Woche sechs der Behandlung mit Lurasidon oder Quetiapin in Studie D1050233 zeigten und in die Studie D1050234 übergingen, wurde auf alle Patienten ausgeweitet, auch wenn diese das Kriterium zum Ansprechen nicht erreichten. Patienten, die Placebo erhalten hatten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Somit wurden alle Patienten der Lurasidongruppe mit allen Patienten der Quetiapingruppe in der Analyse „Rückfallrate“ verglichen.

- Alle Patienten der ITT-Population der Studie D1050233 gingen in die Analyse ein, mit Ausnahme der Patienten der Placebo-Vergleichsgruppe. Das Ereignis *Relapse* wurde denjenigen Patienten zu Studienbeginn D1050234 zugeordnet, die nicht in die Extension übergingen.

- Das Ansprechen war definiert als eine ≥ 20 %-ige Reduktion der PANSS Gesamtpunktzahl im Vergleich zu Studienbeginn. In einer konservativeren Berechnung wurde die Definition auf eine ≥ 30 %ige Reduktion der PANSS Gesamtpunktzahl im Vergleich zu Studienbeginn angepasst.

- „Rückfallrate“: Für ein konservativeres Vorgehen und unter Berücksichtigung der kürzlich zugelassenen Medikamenten wurde eine Analyse durchgeführt, in der die Response-Kriterien in der Studie D1050233 von einer Reduktion des PANSS Gesamtscore um ≥ 20 % gegenüber Baseline zu einer Reduktion des PANSS Gesamtscore um ≥ 30 % im Vergleich zu Baseline angepasst.

- Die Kriterien zur Definition „Rückfallrate“ wurden basierend auf der PANSS Gesamtpunktzahl zu Studienbeginn der Studie D1050234 angepasst. Bei einer PANSS

Gesamtpunktzahl zu Studienbeginn von ≤ 50 war das Kriterium Rückfall definiert als eine Verschlechterung ≥ 10 %. Bei einer PANSS Gesamtpunktzahl von > 50 war der Rückfall definiert als eine ≥ 30 %-ige Verschlechterung der PANSS Gesamtpunktzahl.

- Die *Per-Protocol-Population* wurde analysiert, um den Einfluss von Protokollabweichungen auf die *ITT-Relapse-Population* zu bestimmen.

- Der Endpunkt „Rückfallrate" war definiert als Re-Hospitalisierung für alle Lurasidon- und Quetiapin-Patienten, welche in die Extension Studie D1050234 eingingen (7).

Studie D1050237

Die Endpunkte PANSS und CGI-S wurden mittels MMRM für die ITT-Population ausgewertet. Entsprechende Sensitivitätsanalysen wurden unter Berücksichtigung des Ansprechens zu Studienbeginn, als Teil der abhängigen Variable, sowie der Behandlung als Haupteffekt durchgeführt. Als unabhängige Variablen gingen, für die Endpunkte PANSS und CGI, die fixen Effekte Zeit, Behandlung, Behandlung*Zeit, gepoolte Zentren in die Berechnung ein.

Andere Sensitivitätsanalysen umfassten zudem *intent-to-attend*-Kovariaten:

Der Regressionsparameter für die zeitvariierten *intent-to-attend*-Kovariaten untersuchen das Verhältnis zwischen Veränderung gegenüber Studienbeginn für den PANSS Gesamt und die CGI-S-Punktzahl über den Zeitverlauf sowie die Absicht in der Studie zu verbleiben bei jeder Visite. Als unabhängige Variablen gingen die Effekt Studienbeginn *intent-to-attend* („Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie die Studie beenden?"), Zeit, Zeit*Behandlung sowie gepoolte Zentren in die Berechnung ein. Für die Auswertung Veränderung gegenüber Studienbeginn PANSS und GCI-S wurden die Variablen *intent-to-attent* („Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie zur nächsten Studienvisite erscheinen?") zeitvariiert, Zeit, Behandlung, Zeit*Behandlung, gepoolte Zentren und PANSS bzw. CGI-S zu Studienbeginn berücksichtigt.

Die zeitvariierten *intent-to-attend*-Analysen wurden entsprechend früher als die geplante Studienvisite erhoben.

Weitere Sensitivitätsanalysen erfolgten für die Endpunkte PANSS Gesamt und CGI-S Veränderung gegenüber Studienbeginn zu jeder geplanten Visite und der LOCF-Auswertung in Monat 12 unter Anwendung eines ANCOVA-Modells (Kovarianzanalyse) mit Berücksichtigung der Effekte für Ausgangswert, gepoolte Zentren und Behandlung. (6).

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.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte hätten beeinflussen können, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Im Unterschied zu den in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Subgruppen können dabei in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- *a priori* definierte Subgruppenanalysen
- *post hoc* definierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen wurden in den eingeschlossenen Studien D1001002, D1050231, D1050233, D1050234, D1050237 *a priori* definiert:

Tabelle 4-9: A priori definierte Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	A priori definierte Subgruppenanalysen
Studie D1001002	
PANSS (Gesamt)	• Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • Geschlecht (Frauen vs. Männer) und Geschlecht nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Vorheriger antipsychotischer Status (keiner vs. atypisch vs. typisch vs. atypisch + typisch) und vorheriger antipsychotischer Status nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • Dauer der Erkrankung (< 1 Jahr vs. ≥ 1 bis < 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre bis < 10 Jahre vs. ≥ 10 Jahre) und Dauer der Erkrankung nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • DSM-IV-Erkrankungsstatus (desorganisierter Typus vs. katatoner Typus vs. paranoider Typus vs. residualer Typus vs. undifferenzierter Typus) und DSM-IV-Erkrankungsstatus nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • PANSS (Gesamt) zu Studienbeginn (< 80 vs. ≥ 80 und < 100 vs. ≥ 100 und < 120 vs. ≥ 120) und PANSS zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn (Positivskala Punktzahl > Negativskala Punktzahl vs. Positivskala Punktzahl = Negativskala Punktzahl vs. Positivskala Punktzahl < Negativskala Punktzahl) und PANSS zusammenfassende Subskala nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • Dauer der Behandlung (< 15 Tage vs. ≥ 15 Tage; < 21 Tage vs.≥ 21 Tage; Gesamt) und Dauer der Behandlung nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • Zeitpunkt des Abbruchs (≤ 14 Tage vs. > 14 Tage; ≤ 21 Tage vs. > 21 Tage) und Zeitpunkt des Abbruchs nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)	• Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) • Geschlecht (Frauen vs. Männer) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Vorheriger antipsychotischer Status (keiner vs. atypisch vs. typisch vs. atypisch + typisch) • Dauer der Erkrankung (< 1 Jahr vs. ≥ 1 bis < 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre bis < 10 Jahre vs. ≥ 10 Jahre) • DSM-IV Erkrankungsstatus (desorganisierter Typus vs. katatoner Typus vs. paranoider Typus vs. residualer Typus vs. undifferenzierter Typus) • PANSS (Gesamt) zu Studienbeginn (< 80 vs. ≥ 80 und < 100 vs. ≥ 100 und < 120 vs. ≥ 120)

	•	PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn (Positivskala Punktzahl > Negativskala Punktzahl vs. Positivskala Punktzahl = Negativskala Punktzahl vs. Positivskala Punktzahl < Negativskala Punktzahl)
Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQ), Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
	•	Geschlecht (Frauen vs. Männer)
	•	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
	•	SMQ: Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
Laborparameter: Alkalische Phosphatase, ALT (GPT), AST (GOT), Bilirubin, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Chlorid, Creatinin, Creatinkinase, Glykoalbumin, Harnsäure, Kalium, Knochenspezifische alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Protein, Sodium, γ-GTP	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
Cholesterol, Glycoalbumin, HbA_{1c}, Nüchternglukose, Triglyceride, Serum-Prolaktin,	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
	•	Geschlecht (Frauen vs. Männer)
	•	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
Vitalzeichen, körperliche Befunde: Blutdruck (systolisch, diastolisch), BMI, Körpertemperatur, Pulsschlag	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
Gewicht	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
	•	Geschlecht (Frauen vs. Männer)
	•	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
Gewichtzunahme ≥ 7 %	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
QTc-Intervall- Verlängerung	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
	•	Geschlecht (Frauen vs. Männer)
	•	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
EKG	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS)	•	Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea)
	•	Geschlecht (Frauen vs. Männer)
	•	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
Studie D1050231		
PANSS (Gesamt)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen])
	•	Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika
	•	Geschlecht (Frauen vs. Männer)
	•	Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, andere)

	•	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) • Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
PANSS (Positivskala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen])
PANSS (Negativskala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen])
PANSS (Allgemeine Psychopathologie-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen])
CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen]) • Geschlecht (Frauen vs. Männer) • Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, andere) • Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) • Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen])
Laborparameter: Cholesterol, HDL, LDL, Nüchternglukose, Prolaktin, Triglyceride	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen]) • Prolaktin: Geschlecht (Frauen vs. Männer)
Vitalzeichen, körperliche Befunde: BMI, Gewicht	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen])
QT-Intervall-Verlängerung und EKG	•	EKG-Subgruppe
Studie D1050233		
PANSS (Gesamt)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Litauen], Asien [Indien und Philippinen]) • Geschlecht (Frauen vs. Männer) • Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, andere) • Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) • Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
PANSS (Positivskala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Negativskala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Allgemeine Psychopathologie-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Erregbarkeits-Subskala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Positive Symptomfaktor-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Negative Symptomfaktor-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Kognition-Subskala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien],

		Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Depression/Angst Symptomfaktor-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Konzeptionelle Desorganisation -Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Feindseligkeit Symptomfaktor-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
	•	Geschlecht (Frauen vs. Männer)
	•	Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch, andere)
	•	Ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch)
	•	Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)
MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
CogState Computerized Cognitive Battery	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
UPSA-B (*UCSD Performance-Based Skills Assessment - Brief Version*)	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
Laborparameter:		
Cholesterol, HDL, LDL, Nüchternglukose, Prolaktin, Triglyceride	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
	•	Prolaktin: Geschlecht nach Region (Frauen vs. Männer)
Vitalzeichen, körperliche Befunde: BMI, Gewicht	•	Region (Nordamerika [US], Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
QT-Intervall-Verlängerung und EKG	•	EKG-Subgruppe
Studie D1050234		
PANSS (Gesamt)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Positivskala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Negativskala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Allgemeine Psychopathologie-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Erregbarkeits-Subskala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Positive Symptomfaktor-	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika

Skala)		[Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Negative Symptomfaktor-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Kognition-Subskala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Depression/Angst Symptomfaktor-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Konzeptionelle Desorganisation -Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
PANSS (Feindseligleit Symptomfaktor-Skala)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien]
MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
CogState Computerized Cognitive Battery	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
UPSA-B (*UCSD Performance-Based Skills Assessment - Brief Version*)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
NSA-16 (*Negative Symtom Assessment*)	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
Laborparameter: Cholesterol, C-reaktives Protein, HbA_{1c}, HDL, *Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance (HOMA-IR)*, Insulin, LDL, Nüchternglukose, Prolaktin, Triglyceride	• •	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien]) Prolaktin: Geschlecht nach Region (Frauen vs. Männer)
Vitalzeichen, körperliche Befunde:		
BMI, Gewicht	•	Region (Nordamerika [US], Nicht Nordamerika, Südamerika [Kolumbien], Europa [Rumänien, Russland, Ukraine], Asien [Indien])
QT-Intervall-Verlängerung und EKG	•	EKG-Subgruppe
D1050237		
PANSS (Gesamt)	•	Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika
CGI-S	•	Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika

(*Clinical Global Impression–Severity Scale*)		
Ophthalmologische Untersuchung	•	Ophthalmologische Subgruppe
Duale Röntgen- Absorptiometrie (DXA)	•	Knochendichte-Subgruppe
MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*)	•	Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika
Laborparameter: Cholesterol, HDL, LDL, Nüchternglukose, Prolaktin, Triglyceride	• •	Region (Nordamerika, Nicht Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien, Afrika) Prolaktin: Geschlecht nach Region (Männer vs. Frauen)
Vitalzeichen, körperliche Befunde: BMI, Gewicht QT-Intervall-Verlängerung und EKG	• •	Region (Nordamerika, Nicht Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien, Afrika) EKG-Subgruppe
BAS (*Barnes Akathisia Scale*)	•	Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein)
AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)	•	Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein)
SAS (*Simpson-Angus Scale*)	•	Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein)

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) zusätzlich folgende Analysen *post hoc* durchgeführt:

- Alter (< 55 vs. ≥ 55)
- Geschlecht (Frauen vs. Männer)
- Region (Europa vs. Nicht-Europa)
- Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)
- PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75) und (≤ 95 vs. > 95)
- Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)

Aufgrund der geringen Ereignisse werden für den Endpunkt Mortalität keine *post hoc* Subgruppenanalysen dargestellt.

<u>Berechnungsmethoden Interaktionsterme bei Subgruppen</u>

Angaben zur Methodik der durchgeführten Analysen von Subgruppen finden sich in den jeweiligen *Statistical Analysis Plans* (SAP) der Studienberichte für die *a-priori* definierten Subgruppen.

Zusätzlich für die *post hoc* definierten Subgruppenanalysen die Interaktionsterme mittels *Review-Manager*, mit der Methode nach Deeks berechnet. Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt mittels Review-Manager, Version 5.3, Tests auf Interaktionen durchgeführt (1). Hierfür wurde ein Test auf Heterogenität über Subgruppen hinweg durchgeführt.

Das Ergebnis für den jeweiligen Interaktionstest wurde als Beleg auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von ≤ 0,05 vorlag und als Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert ≤ 0,2 vorlag. Lag mindestens ein Hinweis oder aber ein Beleg auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet (14).

Unabhängig von den Ergebnissen der Interaktionstests wurden zusätzlich die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen im Unterordner „Studienberichte“ in Modul 5 hinterlegt.

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 möglich[7]. 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“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], 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 ist[11].

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.(66-69)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.*

[7] *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.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *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.*

- *Genaue 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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgenommen.

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 4-10: 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**
D1001002 JapicCTI-080585 NCT00711269	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Lurasidon 40 mg Lurasidon 80 mg Risperidon 4 mg Placebo
D1001056 NCT01614899	nein	ja	laufend	6 Wochen	Lurasidon 40 mg Lurasidon 80 mg Placebo
D1050006	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Lurasidon 40 mg Lurasidon 120 mg Placebo
D1050049 NCT00044044	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Lurasidon 20 mg Lurasidon 40 mg Lurasidon 80 mg Haloperidol 10 mg Placebo
D1050196 NCT00088634	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Lurasidon 80 mg Placebo
D1050217	ja	ja	abgeschlossen	6-8 Tage	Lurasidon 160-600 mg Placebo
D1050229 NCT00549718 2007-003819-31	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Lurasidon 40 mg Lurasidon 80 mg Lurasidon 120 mg Placebo
D1050231 (PEARL-2) EUCTR2007-003820-40-LT NCT00615433 2007-003820-40	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Lurasidon 40 mg Lurasidon 120 mg Olanzapin 15 mg Placebo
D1050233 (PEARL-3) NCT00790192	ja	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Lurasidon 80 mg Lurasidon 160 mg Quetiapin Retard 600 mg Placebo
D1050234 (PEARL-3 Ext) ISRCTN44297014 NCT00789698	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Lurasidon flexibel 40-160 mg Quetiapin Retard flexibel 200-800 mg

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D1050237 NCT00641745	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Lurasidon flexibel 40-120 mg Risperidon flexibel 2-6 mg
D1050238 NCT01435928	nein	ja	abgeschlossen	28 Wochen	Lurasidon flexibel 40-80 mg Placebo
D1050249	ja	ja	abgeschlossen	11 Tage	Lurasidon 120 mg Lurasidon 600 mg Ziprasidone 160 mg
D1050254	ja	ja	abgeschlossen	3 Wochen	Lurasidon 40 mg Ziprasidon 40-80 mg Placebo
D1050303 NCT01821378 2012-005271-14	nein	ja	abgeschlossen	6 Wochen	Lurasidon 20 mg Lurasidon flexibel 80-160 mg Placebo
D1070004 NCT02002832	nein	ja	laufend	6 Wochen	Lurasidon 40 mg oder 80 mg Risperidon 2-6 mg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 24.09.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
D1001056 NCT01614899	Verletzt Ausschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Placebo)
D1050006	Verletzt Ausschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Placebo)
D1050049 NCT00044044	Verletzt Ausschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Haloperidol, Placebo)
D1050196 NCT00088634	Verletzt Ausschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Placebo)
D1050217	Verletzt Ausschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Placebo)
D1050229 NCT00549718 2007-003819-31	Verletzt Ausschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Placebo)
D1050238 NCT01435928	Verletzt Ausschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Placebo)
D1050249	Verletzt Ausschlusskriterium E6 (Studiendauer < 6 Wochen)
D1050254	Verletzt Ausschlusskriterium E6 (Studiendauer < 6 Wochen)
D1050303 NCT01821378 2012-005271-14	Verletzt Ausschlusskriterium E4 (Vergleichstherapie Placebo)
D1070004 NCT02002832	Verletzt Ausschlusskriterium E6 (Studiendauer < 6 Wochen)

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.

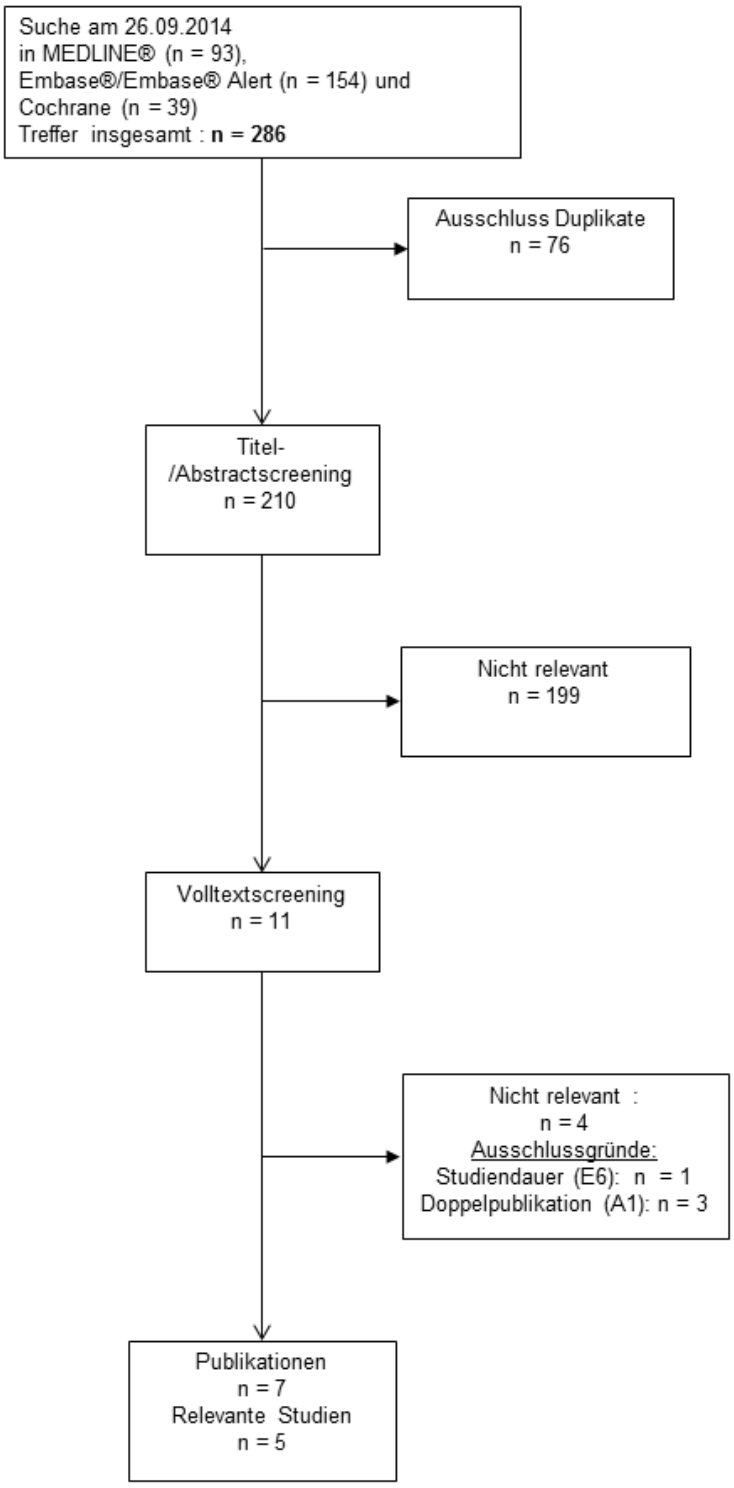

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der systematischen Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE®, Embase®, Embase Alert® und Cochrane am 26.09.2014 konnten 286 relevante Treffer identifiziert werden. Nach Ausschluss von Duplikaten (76 Treffer), sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (199 Treffer), wurden insgesamt elf Publikationen im Volltext gesichtet. Eine Publikation wurde ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium E6 (Dauer der Studie ≥ 6 Wochen) nicht erfüllte, und in drei Fällen (Ausschlussgrund A1) lag eine Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformationen vor. Sieben relevante Publikationen konnten identifiziert werden, welche fünf relevanten Studien zugeordnet werden konnten.

Studie D1050231

Publikationen (alphabetisch geordnet):

Meltzer, H. Y., Cucchiaro, J., Silva, R., Ogasa, M., Philipps, D., Xu, J., Kalali, A. H., Schweizer, E., Pikalov, A. & Loebel, A. 2011. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. Am J Psychiatry, 168, 957-67.

Stahl, S. M., Cucchiaro, J., Simonelli, D., Hsu, J., Pikalov, A. & Loebel, A. 2013. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. J Clin Psychiatry, 74, 507-15.

Studie D1050233

Publikationen (alphabetisch geordnet):

Loebel, A. D., Siu, C. O., Cucchiaro, J. B., Pikalov, A. A. & Harvey, P. D. 2014. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. CNS Spectr, 19, 197-205.

Loebel, A., Cucchiaro, J., Sarma, K., Xu, L., Hsu, C., Kalali, A. H., Pikalov, A. & Potkin, S. G. 2013. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. Schizophr Res, 145, 101-9.

Harvey, P. D., Siu, C. O., Hsu, J., Cucchiaro, J., Maruff, P. & Loebel, A. 2013. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. Eur Neuropsychopharmacol, 23, 1373-82.

Studie D1050234

Publikationen (alphabetisch geordnet):

Loebel, A., Cucchiaro, J., Xu, J., Sarma, K., Pikalov, A. & Kane, J. M. 2013. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. Schizophr Res, 147, 95-102.

Harvey, P. D., Siu, C. O., Hsu, J., Cucchiaro, J., Maruff, P. & Loebel, A. 2013. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. Eur Neuropsychopharmacol, 23, 1373-82.

Studie D1050237

Publikationen (alphabetisch geordnet):

Citrome, L., Cucchiaro, J., Sarma, K., Philipps, D., Silva, R., Tsuchiya, S. & Loebel, A. 2012. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. Int Clin Psychopharmacol, 27, 165-76.

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 4-10) 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 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
D1001002	**ClinicalTrials.gov** NCT00711269 (70) **ICTRP Search Portal** NCT00711269 (71)	ja	nein	abgeschlossen
D1050231 (PEARL-2)	**ClinicalTrials.gov** NCT00615433 (72) **EU Clinical Trials Register** 2007-003820-40 (73) **ICTRP Search Portal** NCT00615433 (74) EUCTR2007-003820-40-LT (75)	ja	ja (11, 76)	abgeschlossen
D1050233 (PEARL-3)	**ClinicalTrials.gov** NCT00790192	ja	ja (9, 79, 80)	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
	(77) **ICTRP Search Portal** NCT00790192 (78)			
D1050234 (PEARL-3 Ext)	**ClinicalTrials.gov** NCT00789698 (81) **ICTRP Search Portal** ISRCTN44297014 (82) NCT00789698 (75)	ja	ja (10, 79)	abgeschlossen
D1050237	**ClinicalTrials.gov** NCT00641745 (83) **ICTRP Search Portal** NCT00641745 (84)	ja	ja (8)	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 4-12 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.

Stand der Information in Tabelle 4-12 ist der 24.09.2014.

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 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie (Risperidon)						
D1001002	ja	ja	nein	ja (5)	ja **ClinicalTrials.gov** NCT00711269 (70) **ICTRP Search Portal** NCT00711269 (71)	nein
D1050237	ja	ja	nein	ja (6)	**ClinicalTrials.gov** NCT00641745 (81) **ICTRP Search Portal** NCT00641745 (84)	ja (8)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie (Olanzapin)						
D1050231	ja	ja	nein	ja (4)	ja **ClinicalTrials.gov**	ja (11, 76)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
					NCT00615433 (72) **EU Clinical Trials Register** 2007-003820-40 (73) **ICTRP Search Portal** NCT00615433 EUCTR2007-003820-40-LT (74)	
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie (Quetiapin)						
D1050233	ja	ja	nein	ja (6)	ja **ClinicalTrials.gov** NCT00790192 (77) **ICTRP Search Portal** NCT00790192 (78)	ja (9, 79, 80)
D1050234	*ja*	*ja*	*nein*	*ja (7)*	*ja* ***ClinicalTrials.gov*** *NCT00789698 (81)* ***ICTRP Search Portal*** *ISRCTN44297014* *NCT00789698 (75)*	*ja (10, 79)*

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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.

Tabelle 4-14: 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**
D1001002	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, feste Dosis, placebo- und aktivkontrolliert, klinische Phase III	Erwachsene Patienten mit Schizophrenie	1. Arm: Lurasidon 40 mg/Tag + Placebo (n = 131) 2. Arm: Lurasidon 80 mg/Tag + Placebo (n = 131) 3. Arm: Placebo (n = 133) 4. Arm: Risperidon 4 mg/Tag + Placebo (n = 65)	Screeningphase: Tag -21 bis -4 Beobachtungsphase: 3 Tage bis 1 Woche Tag -7 bis Tag -3 Behandlungsphase: bis Woche 6 (Visite 7) Nachbeobachtung: 6-17 Tage nach Abschluss der Behandlung (Visite 8)	Japan, Korea, Taiwan 06/2008 – 04/2010	Primäre Studienziele: ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) Sekundäre Studienziele: ▪ Mortalität ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala) ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) ▪ CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*) ▪ Unerwünschte Ereignisse ▪ Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ▪ Suizidalität ▪ Veränderung des Körpergewichts ▪ Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}) ▪ Nüchternglukose ▪ Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse ▪ Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) ▪ QT-Intervall-Verlängerung

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**
D1050231	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, feste Dosis, aktiv- und placebokontrolliert, klinische Phase III	Erwachsene Patienten mit akuter Schizophrenie	1. Arm: Lurasidon 40 mg/Tag + Placebo (n = 120) 2. Arm: Lurasidon 120 mg/Tag + Placebo (n = 119) 3. Arm: Olanzapin 15 mg/Tag + Placebo (n = 123) 4. Arm: Placebo (n = 116)	Screeningphase: bis zu 14 Tage (Tag -20 bis -7) *Wash-out*-Phase: 3-7 Tage (Tag -6 bis -1/ Visite 2) Behandlungsphase: bis Woche 6 (Tag 42/Visite 10) Nachbeobachtung: 14 Tage nach Visite 10 bzw. offene sechsmonatige Verlängerungsphase	Indien, Kolumbien, Litauen, Philippinen, USA 01/2008 – 06/2009	Primäre Studienziele: ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) Sekundäre Studienziele: ▪ Mortalität ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala) ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) ▪ CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*) ▪ Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen ▪ Unerwünschte Ereignisse ▪ Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ▪ Suizidalität ▪ Veränderung des Körpergewichts ▪ Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}) ▪ Nüchternglukose ▪ Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse ▪ Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)

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**
						▪ BAS (*Barnes Akathisia Scale*) ▪ AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) ▪ SAS (*Simpson-Angus Scale*) ▪ QT-Intervall-Verlängerung
D1050233	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, feste Dosis, aktiv- und placebokontrolliert, klinische Phase III	Erwachsene Patienten mit akuter Schizophrenie	1. Arm: Lurasidon 80 mg/Tag + Placebo (n = 125) 2. Arm: Lurasidon 160 mg/Tag + Placebo (n = 121) 3. Arm: Quetiapin XR 600 mg/Tag + Placebo (n = 120) 4. Arm: Placebo (n = 122)	Screeningphase: bis zu 14 Tage (Tag -20 bis -7) *Wash-out*-Phase: 3-7 Tage (Tag -6 bis -1/ Visite 2) Behandlungsphase: bis Woche 6 (Tag 42/Visite 10) Nachbeobachtung: 14 Tage nach Visite 10 bzw. doppelblinde 12-monatige Verlängerungsstudie	Indien, Kolumbien, Rumänien, Russland, Ukraine, USA 10/2008 - 06/2010	Primäre Studienziele: ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) Sekundäre Studienziele: ▪ Mortalität ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala) ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) ▪ CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*) ▪ Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen ▪ Lebensqualität nach QWB-SA ▪ Unerwünschte Ereignisse ▪ Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ▪ Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ▪ Suizidalität ▪ Veränderung des Körpergewichts ▪ Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})

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**
						▪ Nüchternglukose ▪ Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse ▪ Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) ▪ BAS (*Barnes Akathisia Scale*) ▪ AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) ▪ SAS (*Simpson-Angus Scale*) ▪ QT-Intervall-Verlängerung
D1050234	RCT, doppelblind multizentrisch, parallel, variable Dosis, aktivkontrolliert (Nicht-Unterlegenheit), klinische Phase III	Nicht-stationäre erwachsene Patienten mit chronischer Schizophrenie, die in Studie D1052033 über 6 Wochen mit Lurasidon oder Quetiapin XR erfolgreich behandelt wurden	1. Arm: Lurasidon 40 bis 160 mg/Tag (n = 207) 2. Arm: Quetiapin XR 200 bis 800 mg/Tag (n = 85)	*Run-in*-Phase: Tag 0 bis 6 Behandlungsphase: 12 Monate (Visite 14)	Indien, Kolumbien, Rumänien, Russland, Ukraine, USA 12/2008 – 06/2011	Primäre Studienziele: ▪ Rückfallrate Sekundäre Studienziele: ▪ Mortalität ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala) ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) ▪ CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*) ▪ Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose ▪ Lebensqualität nach QWB-SA ▪ Unerwünschte Ereignisse ▪ Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) ▪ Schwerwiegende

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**
						unerwünschte Ereignisse ▪ Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ▪ Suizidalität ▪ Veränderung des Körpergewichts ▪ Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}) ▪ Nüchternglukose ▪ Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse ▪ Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) ▪ BAS (*Barnes Akathisia Scale*) ▪ AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) ▪ SAS (*Simpson-Angus Scale*) ▪ QT-Intervall-Verlängerung
D1050237	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, variable Dosis, aktivkontrolliert, klinische Phase III	Nicht-stationäre erwachsene Patienten mit stabiler chronischer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen	1. Arm: Lurasidon 40 bis 120 mg/Tag + Placebo (n= 427) 2. Arm: Risperidon 2 bis 6 mg/Tag + Placebo (n= 202)	Screeningphase: 2 Wochen (Tag -20 bis -7) Übergangsphase: 1 bis 7 Tage (Tag -6 bis Tag 0/Visite 2) Behandlungsphase: 12 Monate (bis Visite 17)	Argentinien, Brasilien, Chile, Kroatien, Israel, Südafrika, Thailand, USA 03/2008 – 07/2010	Primäre Studienziele: ▪ Mortalität ▪ Unerwünschte Ereignisse ▪ Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) ▪ Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse ▪ Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Sekundäre Studienziele: ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) ▪ Schizophreniesymptomatik

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**
						(PANSS Positivskala) ▪ Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) ▪ CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*) ▪ Rückfallrate ▪ Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose ▪ Suizidalität ▪ Veränderung des Körpergewichts ▪ Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}) ▪ Nüchternglukose ▪ Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse ▪ Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) ▪ BAS (*Barnes Akathisia Scale*) ▪ AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) ▪ SAS (*Simpson-Angus Scale*) ▪ QT-Intervall-Verlängerung

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	**Gruppe 3**	**Gruppe 4**	***Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase, Behandlungsphase, Begleitmedikation***
D1001002	Lurasidon 40 mg/Tag + Placebo	Lurasidon 80 mg/Tag + Placebo	Placebo	Risperidon 4 mg/Tag + Placebo	Im Rahmen einer drei- bis siebentägigen Beobachtungsphase erhielten alle Patienten zweimal täglich Placebo. Im Rahmen der Behandlungsphase wurde die Dosis der Gruppe 2 und 4 schrittweise auftitriert. Patienten der Gruppe 2 erhielten von Tag 1 bis 7 jeweils 40 mg, von Tag 8 bis 14 jeweils 60 mg/Tag Lurasidon. Anschließend erhielten die Patienten die Zieldosis von 80 mg/Tag Lurasidon. Patienten der Gruppe 4 erhielten in den Tagen 1 bis 7 zunächst 2 mg/Tag Risperidon. Von Tag 8 bis 14 erhielten sie 3 mg/Tag Risperidon und anschließend die Zieldosis von 4 mg/Tag. Verbotene Begleittherapien während der Behandlung: Antipsychotika, antimanische Medikamente und Antiepileptika, MAO-Hemmer, CYP3A4-Hemmer (ausgenommen dermatologische Wirkstoffe bei äußerer Anwendung), Epinephrin, weitere klinische Prüfprodukte oder –Präparate aus Post-Marketing-Studien, Elektrokonvul-sionstherapie. In der Anwendung eingeschränkte Begleittherapien: Antiparkinsonmedikamente (während der Behandlungsphase wurde die Dosis bis Tag 9 kontinuierlich verringert und das Medikament bis Tag 10 abgesetzt; sollten sich EPS entwickeln oder verschlechtern, so wurde maximal eines der folgenden Medikamente verabreicht: ≤ 6 mg/Tag Biperiden, ≤ 10 mg/Tag Trihexyphenidyl, ≤ 6 mg/Tag Benztropin, ≤ 200 mg/Tag Promethazin), psychotrope Medikamente (Anxiolytika, Antidepressiva, etc., erlaubt war die Gabe von ≤ 3 mg/Tag Lorazepam aber nicht innerhalb von 12 Stunden vor Erhebung des PANSS oder CGI-S), Hypnotika (maximal eines der folgenden Medikamente war erlaubt, jedoch nicht innerhalb von 12 Stunden vor Erhebung des PANSS, CGI-S: ≤ 0,25 mg/Tag Brotizolam, ≤ 0,25 mg/Tag Triazolam, ≤ 2 mg/Tag Lormetazepam, ≤ 10 mg/Tag Zolpidem, ≤7,5 mg/Tag Zopiclon, ≤2 mg/Tag Rilmazafon), Medikamente zur Behandlung von physischen Begleiterkrankungen.
D1050231	Lurasidon 40 mg/Tag	Lurasidon 120 mg/Tag	Olanzapin 15 mg/Tag	Placebo	Behandlung mit Placebo im Rahmen einer 3-7-tägigen *Wash-out*-Phase.

	+ Placebo	+ Placebo	+ Placebo		Patienten der Gruppe 3 erhielten in den ersten sieben Tagen 10 mg/Olanzapin pro Tag. Anschließend wurde die Dosis auf 15 mg/Tag erhöht. Verbotene Begleitmedikation: Induktoren oder Inhibitoren des CYP3A4-Enzymsystems, Anwendung von pflanzlichen Heilmitteln oder Alternativmedizin, MAO-Hemmer. Antidepressiva, *Mood Stabilizer*, weitere psychotrope Medikamente einschließlich Antipsychotika sollten, sofern verträglich und klinisch angemessen, abgesetzt werden. Nicht-psychotrope Medikamente für leichte chronische Erkrankungen (wenn stabil), die Dosis konnte nach der Randomiserung angepasst werden. β-adrenergische Antagonisten gegen Bluthochdruck waren erlaubt, sowie nicht-verschreibungspflichtige Schmerzmittel, sofern sie keine psychotrope Wirkung hatten oder die Studienergebnisse beeinflussten. Medikamente zur kurzzeiten Behandlung von Beschwerden (≤ 10 Tage) waren erlaubt, sofern sie keine CYP3A4-Hemmer oder Induktoren waren. Psychotrope Medikamente: Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen sollten vor der Randomisierung abgesetzt werden. Bei Bedarf konnten die Patienten mit ≤ 6 mg/Tag Benzatropin behandelt werden; alternativ mit ≤ 16 mg/Tag Biperiden, ≤ 15 mg/Tag Trihexyphenidyl oder ≤ 100 mg/Tag Diphenhydramin. Zur Behandlung von Akathisie war ≤ 120 mg/Tag Propanolol oder ≤ 300 mg/Tag Amantadin erlaubt. Anticholinergika oder sedativ wirkende Medikamente sollten nicht innerhalb von 12 Stunden vor den geplanten Studienbewertungen erfolgen. Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation: ≤ 6 mg/Tag Lorazepam, intramuskuläres Lorazepam ≤ 4 mg/Tag, ≤ 10 mg/Tag Zolpidem, ≤ 12,5 mg/Tag Zolpidem CR und ≤ 30 mg/Tag Temazepam. Die Gabe von Hypnotika erfolgte maximal einmal pro Nacht und nicht in Kombination. Medikamente zur Behandlung von Angstzuständen/Unruhe und Schlafstörung sollten nicht innerhalb von zwei Stunden voneinander verabreicht werden. Innerhalb von 6 Stunden vor Erhebung des PANSS oder kognitiver Bewertungen wurden Antixiolytika, Sedativa oder Hypnotika nicht verabreicht.
D1050233	Lurasidon 80 mg/Tag	Lurasidon 160 mg/Tag	Quetiapin XR 600 mg/Tag	Placebo	Behandlung mit Placebo im Rahmen einer 3-7-tägigen *Wash-out*-Phase. An Tag 1 und 2 erhielten Patienten der

	+ Placebo	+ Placebo	+ Placebo	Gruppe 2 zunächst 120 mg/Tag Lurasidon. Ab Tag 3 wurde die Dosis auf 160 mg/Tag erhöht. Patienten der Gruppe 3 erhielten in den ersten zwei Tagen 300 mg/Tag Quetiapin XR. Anschließend wurde die Dosis auf 600 mg/Tag erhöht. Verbotene Begleitmedikation: Induktoren oder Inhibitoren des CYP3A4-Enzymsystems, Anwendung von pflanzlichen Heilmitteln oder Alternativmedizin, MAO-Hemmer Antidepressiva, Mood Stabilizer, weitere psychotrope Medikamente einschließlich Antipsychotika sollten, sofern verträglich und klinisch angemessen, abgesetzt werden. Nicht-psychotrope Medikamente für leichte chronische Erkrankungen (wenn stabil), die Dosis konnte nach der Randomiserung angepasst werden. β-adrenergische Antagonisten gegen Bluthochdruck waren erlaubt, sowie nicht-verschreibungspflichtige Schmerzmittel, sofern sie keine psychotrope Wirkung hatten oder die Studienergebnisse beeinflussten. Medikamente zur kurzzeiten Behandlung von Beschwerden (≤ 10 Tage) waren erlaubt, sofern sie keine CYP3A4-Hemmer oder Induktoren waren. Psychotrope Medikamente: Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen sollten vor der Randomisierung abgesetzt werden. Bei Bedarf konnten die Patienten mit ≤ 6 mg/Tag Benzatropin behandelt werden; alternativ mit ≤ 16 mg/Tag Biperiden, ≤ 15 mg/Tag Trihexyphenidyl oder ≤ 100 mg/Tag Diphenhydramin. Zur Behandlung von Akathisie war ≤ 120 mg/Tag Propanolol oder ≤ 300 mg/Tag Amantadin erlaubt. Anticholinergika oder sedativ wirkende Medikamente sollten nicht innerhalb von 6 Stunden vor den geplanten Studienbewertungen erfolgen. Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation: ≤ 6 mg/Tag Lorazepam, intramuskuläres Lorazepam ≤ 4 mg/Tag, ≤ 10 mg/Tag Zolpidem, ≤ 12,5 mg/Tag Zolpidem CR und ≤ 30 mg/Tag Temazepam. Die Gabe von Hypnotika erfolgte maximal einmal pro Nacht und nicht in Kombination. Medikamente zur Behandlung von Angstzuständen/Unruhe und Schlafstörung sollten nicht innerhalb von zwei Stunden voneinander verabreicht werden. Innerhalb von 6 Stunden vor Erhebung des PANSS oder kognitiver Bewertungen wurden Antixiolytika, Sedativa oder Hypnotika nicht verabreicht.

D1050234	Lurasidon 40 bis 160 mg/Tag	Quetiapin XR 200 bis 800 mg/Tag	-	-	Im Rahmen einer 7-tägigen *Run-in*-Phase wurden Patienten der Gruppe 1 mit 120 mg/Tag Lurasidon behandelt. Danach erfolgte eine individuelle Anpassung der Dosis im Bereich von 40 bis 160 mg/Tag (jeweils das Vielfache von 40 mg). Patienten der Gruppe 2 erhielten zunächst 600 mg/Tag Quetiapin XR und nach der *Run-in*-Phase wurde die Dosis individuell angepasst im Bereich von 200 bis 800 mg/Tag (jeweils das Vielfach von 200 mg). Die Dosis der beiden Medikationen konnte in den folgenden 12 Monaten in wöchentlichen Abständen neu den Erfordernissen entsprechend angepasst werden. Verbotene Begleitmedikation: Induktoren oder Inhibitoren des CYP3A4-Enzymsystem, Anwendung von pflanzlichen Heilmitteln oder Alternativmedizin. Die Behandlung mit Nicht-Studienmedikation war erlaubt, sofern diese nicht explizit in Studie D1050233 verboten war und in der Studie D1050233 erlaubt war. Nicht-psychotrope Medikamente für die Behandlung leichter chronischer Erkrankungen (die Dosis konnte angepasst werden), β-adrenergische Antagonisten gegen Bluthochdruck waren erlaubt, sowie nicht-verschreibungspflichtige Schmerzmittel, sofern sie keine psychotrope Wirkung hatten oder die Studienergebnisse beeinflussten. Medikamente zur kurzzeiten Behandlung von Beschwerden (≤ 10 Tage) waren erlaubt, sofern sie keine CYP3A4-Hemmer oder Induktoren waren. Bei Bedarf konnten die Patienten mit ≤ 6 mg/Tag Benzatropin behandelt werden; alternativ mit ≤ 16 mg/Tag Biperiden, ≤ 15 mg/Tag Trihexyphenidyl oder ≤ 100 mg/Tag Diphenhydramin. Zur Behandlung von Akathisie war ≤ 120 mg/Tag Propanolol oder ≤ 300 mg/Tag Amantadin erlaubt. Anticholinergika oder sedativ wirkende Medikamente sollten nicht innerhalb von 6 Stunden vor den geplanten Studienbewertungen erfolgen. Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation: ≤ 6 mg/Tag Lorazepam, intramuskuläres Lorazepam ≤ 4 mg/Tag, ≤ 10 mg/Tag Zolpidem, ≤ 12,5 mg/Tag Zolpidem CR und ≤ 30 mg/Tag Temazepam. Die Gabe von Hypnotika erfolgte maximal einmal pro Nacht und nicht in Kombination. Medikamente zur Behandlung von Angstzuständen/Unruhe und Schlafstörung sollten nicht innerhalb von zwei Stunden voneinander verabreicht werden. Innerhalb von 6 Stunden vor Erhebung des PANSS oder kognitiver

					Bewertungen wurden Antixiolytika, Sedativa oder Hypnotika nicht verabreicht.
D1050237	Lurasidon 40 bis 120 mg/Tag + Placebo	Risperidon 2 bis 6 mg/Tag + Placebo	-	-	Behandlung mit Placebo im Rahmen einer 1-7-tägigen *Wash-out*-Phase. Patienten der Gruppe 1 erhielten zunächst von Tag 1 bis 7 jeweils 80 mg/Tag Lurasidon und ab Tag 8 wurden sie mit einer individuellen Dosis zwischen 40 und 120 mg/Tag Lurasidon behandelt. Patienten der Gruppe 2 erhielten an Tag 1 und 2 jeweils 2 mg/Tag Risperidon, von Tag 3 bis 7 jeweils 4 mg/Tag. Ab Tag 8 wurde die Tagesdosis individuell zwischen 2 und 6 mg/Tag angepasst. Die Anpassung der Dosis konnte bei Bedarf wöchentlich erfolgen. Verbotene Begleitmedikation: Induktoren oder Inhibitoren des CYP3A4-Enzymsystem, Anwendung von pflanzlichen Heilmitteln oder Alternativmedizin, MAO-Hemmer Psychotrope Medikamente einschließlich Antipsychotika sollten, sofern verträglich und klinisch angemessen, abgesetzt werden. Nicht-psychotrope Medikamente für klinische stabile Erkankungen waren erlaubt, wenn sie die Studienergebnisse nicht beeinflussten. Dosis folgender Medikamente musste seit 3 Monaten stabil sein: Schilddrüsenhormonersatz, Antihypertensiva, weitere nicht-psychtotropische Medikamente zur Behandlung leichter chronischer Erkankungen bei stabiler Dosis. Die Dosis konnte nach der Randomiserung angepasst werden. Nicht-verschreibungspflichtige Schmerzmittel, sofern sie keine psychotrope Wirkung hatten oder die Studienergebnisse beeinflussten waren erlaubt.Medikamente zur kurzzeiten Behandlung von Beschwerden (≤ 5 Tage) waren erlaubt, sofern sie keine CYP3A4-Hemmer oder Induktoren waren. Psychotrope Medikamente: Medikamente zur Behandlung von Bewegungsstörungen sollten vor der Randomisierung abgesetzt werden. Bei Bedarf konnten die Patienten mit ≤ 6 mg/Tag Benzatropin behandelt werden; alternativ mit ≤ 16 mg/Tag Biperiden, ≤ 15 mg/Tag Trihexyphenidyl oder ≤ 100 mg/Tag Diphenhydramin. Zur Behandlung von Akathisie war ≤ 120 mg/Tag Propanolol oder ≤ 300 mg/Tag Amantadin erlaubt. Anticholinergika oder sedative wirkende Medikamente sollten nicht innerhalb von

	6 Stunden vor den geplanten Studienbewertungen erfolgen. Eingeschränkt erlaubte Begleitmedikation: ≤ 6 mg/Tag Lorazepam, intramuskuläres Lorazepam ≤ 4 mg/Tag, ≤ 10 mg/Tag Zolpidem, ≤ 12,5 mg/Tag Zolpidem CR und ≤ 30 mg/Tag Temazepam. Die Gabe von Hypnotika erfolgte maximal einmal pro Nacht und nicht in Kombination. Medikamente zur Behandlung von Angstzuständen/Unruhe und Schlafstörung sollten nicht innerhalb von zwei Stunden voneinander verabreicht werden. Innerhalb von 6 Stunden vor Erhebung des PANSS oder kognitiver Bewertungen wurden Antixiolytika, Sedativa oder Hypnotika nicht verabreicht. Opiate waren in seltenen Fällen nach Absprache mit dem Monitor erlaubt. Antidepressiva und Mood Stabilizer (Lithium, Antikonvulsiva) waren erlaubt, wenn ein Patient seit mindestens einem Monat vor Studienbeginn eine stabile Dosis erhielt und eine weitere Behandlung notwendig war. Weitere typische oder atypische Antipsychotika, D2-Agonisten, D2-Antagonisten oder Stimulanten waren nicht erlaubt.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
Studie D1001002						
Lurasidon 40-80 mg	254	45,6 (14,0) 20,0 74,0	38,2/61,8	19,4 (13,8) 0,0 58,0	92,0 (16,0) 70,0 152,0	n. a.
Risperidon 4 mg	64	44,8 (12,6) 23,0 72,0	45,3/54,7	19,0 (12,6) 0,0 44,0	88,9 (13,7) 70,0 136,0	n. a.
Studie D1050231						
Lurasidon 40-120 mg	237	37,8 (11,1) 18,0 68,0	21,5/78,5	14,5 (10,5) 1,0 46,0	97,1 (10,9) 80,0 144,0	0: 28 (11,8) 1: 27 (11,4) 2: 42 (17,7) 3: 25 (10,6) ≥ 4: 115 (48,5)
Olanzapin 15 mg	122	38,3 (10,2) 19,0 62,0	22,1/77,9	13,7 (10,9) 1,0 49,0	96,4 (12,2) 80,0 148,0	0: 17 (13,9) 1: 18 (14,8) 2: 16 (13,1) 3: 13 (10,7) ≥ 4: 58 (47,5)
Studie D1050233						
Lurasidon 80-160 mg	246	37,0 (11,1) 18,0 63,0	27,6/72,4	11,9 (9,1) 1,0 43,0	97,6 (10,7) 81,0 134,0	0: 45 (18,3) 1: 18 (7,3) 2: 25 (10,2) 3: 31 (12,6) ≥ 4: 127 (51,6)
Quetiapin XR 600 mg	116	37,3 (10,3) 18,0 58,0	35,3/64,7	13,0 (10,5) 0,0 41,0	97,7 (10,2) 80,0 128,0	0: 17(14,7) 1: 13 (11,2) 2: 13 (11,2) 3: 19 (16,4) ≥ 4: 54 (46,6)
Studie D1050234						
Lurasidon 40-160 mg	132	37,0 (11,7) 18,0 63,0	28,0/72,0	10,9 (9,6) 1,0 42,0	66,7 (15,5) 32,0 116,0	0: 31 (23,5) 1: 9 (6,8) 2: 15 (11,4) 3: 16 (12,1) ≥ 4: 61 (46,2)
Quetiapin XR 200-600 mg	72	38,3 (10,4) 18,0 58,0	40,3/59,7	12,6 (10,1) 0,0 40,0	67,8 (14,2) 37,0 120,0	0: 8 (11,1) 1: 7 (9,7) 2: 10 (13,9)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Dauer der Erkrankung (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**PANSS** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl vorheriger Hospitalisierungen** **n (%)**
						3: 11 (15,3) ≥ 4: 36 (50,0)
Studie D1050237						
Lurasidon 40-120 mg	410	41,7 (11,2) 18,0 73,0	28,3/71,7	16,5 (11,2) 1,0 53,0	65,0 (12,3) 34,0 98,0	0: 89 (21,7) 1: 70 (17,1) 2: 61 (14,9) 3: 57 (13,9) ≥ 4: 133 (32,4)
Risperidon 2-6 mg	198	41,7 (11,3) 18,0 65,0	37,4/62,6	17,5 (11,3) 1,0 43,0	65,2 (12,3) 34,0 103,0	0: 39 (19,7) 1: 33 (16,7) 2: 32 (16,2) 3: 22 (11,1) ≥ 4. 72 (36,4)

m = männlich, n. a. = nicht anwendbar, PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*, SD = *Standard Deviation*, w = weiblich

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Komedikation (*Safety-Set)* – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
Studie D1001002						
Lurasidon 40-80mg	258	124 (48,1)	183 (70,9)	27 (10,5)	4 (1,6)	109 (42,2)
Risperidon 4mg	65	31 (47,7)	44 (67,7)	10 (15,4)	0 (0,0)	30 (46,2)
Studie D1050231						
Lurasidon 40-120 mg	237	184 (77,6)	129 (54,4)	14 (5,9)	25 (10,5)	72 (30,4)
Olanzapin 15 mg	122	79 (64,8)	64 (52,5)	11 (9,0)	8 (6,6)	22 (18,0)
Studie D1050233						
Lurasidon 80-160 mg	246	130 (52,8)	66 (26,8)	11 (4,5)	5 (2,0)	41 (16,7)
Quetiapin XR 600 mg	119	63 (52,9)	30 (25,2)	3 (2,5)	0 (0,0)	10 (8,4)
Studie D1050234						
Lurasidon LUR-LUR	151	50 (33,1)	19 (12,6)	3 (2,0)	1 (0,7)	29 (19,2)
Quetiapin XR	85	27 (31,8)	9 (10,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,9)
Studie D1050237						
Lurasidon	419	120 (28,6)	97 (23,2)	16 (3,8)	48 (11,5)	46 (11,0)
Risperidon	202	50 (24,8)	43 (21,3)	11 (5,4)	22 (10,9)	30 (14,9)

LUR-LUR = Patienten, die im Anschluss an die Studie D1050233 mit Lurasidon weiterbehandelt wurden

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 55 vs. ≥ 55 Jahre; *ITT-Set*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
Studie D1001002 < 55 Jahre						
Lurasidon 40-80 mg	176	38,2 (9,2) 20,0 54,0	35,2/64,8	13,1 (9,0) 0,0 34,0	91,0 (15,4) 70,0 152,0	n. a
Risperidon 4 mg	48	39,4 (9,2) 23,0 54,0	41,7/58,3	14,9 (9,3) 0,0 37,0	88,1 (12,9) 70,0 126,0	n. a.
Studie D1001002 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon 40-80 mg	78	62,5 (5,8) 55,0 74,0	44,9/55,1	33,9 (12,1) 0,0 58,0	94,4 (17,1) 71,0 150	n. a
Risperidon 4 mg	16	61,1 (5,2) 55,0 72,0	56,3/43,8	30,9 (13,8) 0,0 44,0	91,4 (16,1) 74,0 136,0	n. a.
Studie D1050231 < 55 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	221	36,3 (9,9) 18,0 54,0	20,8/79,2	13,7 (9,8) 1,0 40,0	97,2 (10,9) 80,0 144,0	0: 28 (12,7) 1: 24 (10,9) 2: 40 (18,1) 3: 25 (11,3) ≥ 4: 104 (47,1)
Olanzapin 15 mg	116	37,3 (9,4) 19,0 54,0	19,8/80,2	12,6 (9,7) 1,0 38,0	96,3 (12,2) 80,0 148,0	0: 17 (14,7) 1: 18 (15,5) 2: 16 (13,8) 3: 13 (11,2) ≥ 4: 52 (44,8)
Studie D1050231 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	16	58,4 (3,4) 55,0 68,0	31,3/68,8	26,5 (12,7) 2,0 46,0	95,9 (10,9) 80,0 125,0	0: 0 (0,0) 1: 3 (18,8) 2: 2 (12,5) 3: 0 (0,0) ≥ 4: 11 (68,8)
Olanzapin 15 mg	6	57,8 (2,1) 56,0 62,0	66,7/33,3	33,8 (14,6) 8,0 49,0	98,2 (14,4) 82,0 117,0	0: 0 (0,0) 1: 0 (0,0) 2: 0 (0,0) 3: 0 (0,0) ≥ 4: 6 (100,0)
Studie D1050233 < 55 Jahre						
Lurasidon	227	35,2 (9,6)	26,0/74,0	10,8 (7,8)	97,6 (10,7)	0: 43 (18,9)

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
80-160 mg		18,0 53,0		1,0 39,0	81,0 134,0	1: 18 (7,9) 2: 23 (10,1) 3: 29 (12,8) ≥ 4: 114 (50,2)
Quetiapin XR 600 mg	109	36,1 (9,4) 18,0 53,0	35,8/64,2	11,8 (9,5) 0,0 36,0	97,6 (10,0) 80,0 128,0	0: 17 (15,6) 1: 13 (11,9) 2: 12 (11,0) 3: 18 (16,5) ≥ 4: 49 (45,0)
Studie D1050233 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon 80-160 mg	19	58,5 (2,6) 55,0 63,0	47,4/52,6	25,7 (11,5) 2,0 43,0	97,9 (11,5) 82,0 119,0	0: 2 (10,5) 1: 0 (0,0) 2: 2 (10,5) 3: 2 (10,5) ≥ 4: 13 (68,4)
Quetiapin XR 600 mg	7	56,7 (1,4) 55,0 58,0	28,6/71,4	30,9 (9,5) 16,0 41,0	100,1 (14,1) 84,0 121,0	0: 0 (0,0) 1: 0 (0,0) 2: 1 (14,3) 3: 1 (14,3) ≥ 4: 5 (71,4)
Studie D1050234 < 55 Jahre						
Lurasidon 40-160 mg	119	34,7 (9,9) 18,0 53,0	26,1/74,0	9,3 (7,6) 1,0 34,0	66,2 (15,0) 32,0 98,0	0: 29 (24,4) 1: 9 (7,6) 2: 14 (11,8) 3: 15 (12,6) ≥ 4: 52 (43,7)
Quetiapin XR 200-600 mg	66	36,6 (9,1) 18,0 51,0	40,9/59,1	11,2 (8,9) 0,0 33,0	67,7 (14,2) 37,0 120,0	0: 8 (12,1) 1: 7 (10,6) 2: 9 (13,6) 3: 11 (16,7) ≥ 4: 31 (47,0)
Studie D1050234 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon 40-160 mg	13	57,9 (2,4) 55,0 63,0	46,2/53,89	26,2 (12,4) 2,0 42,0	70,9 (19,3) 42,0 116,0	0: 2 (15,4) 1: 0 (0,0) 2: 1 (7,7) 3: 1 (7,7) ≥ 4: 9 (69,3)
Quetiapin XR 200-600 mg	6	56,5 (1,4) 55,0 58,0	33,3/66,7	29,0 (9,0) 16,0 40,0	69,0 (15,3) 45,0 83,0	0: 0 (0,0) 1: 0 (0,0) 2: 1 (16,7) 3: 0 (0,0) ≥ 4: 5 (83,3)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Dauer der Erkrankung (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**PANSS** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl vorheriger Hospitalisierungen** **n (%)**
Studie D1050237 < 55 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	358	39,2 (9,6) 18,0 54,0	27,9/72,1	15,2 (10,4) 1,0 41,0	65,3 (12,5) 37,0 98,0	0: 75 (21,0) 1: 63 (17,6) 2: 57 (15,9) 3: 45 (12,6) ≥ 4: 118 (33,0)
Risperidon 2-6 mg	178	39,8 (10,2) 18,0 54,0	39,3/60,7	16,0 (10,7) 1,0 40,0	65,5 (12,4) 34,0 103,0	0: 39 (21,9) 1: 32 (18,0) 2: 31 (17,4) 3: 18 (10,1) ≥ 4: 58 (32,6)
Studie D1050237 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	52	58,9 (3,8) 55,0 73,0	30,8/69,2	25,3 (12,6) 3,0 53,0	63,1 (11,1) 34,0 93,0	0: 14 (26,9) 1: 7 (13,5) 2: 4 (7,7) 3: 12 (23,1) ≥ 4: 15 (28,9)
Risperidon 2-6 mg	20	58,6 (3,2) 55,0 65,0	20,0/80,0	30,7 (8,1) 11,0 43,0	63,1 (11,0) 45,0 90,0	0: 0 (0,0) 1: 1 (5,0) 2: 1 (5,0) 3: 4 (20,0) ≥ 4: 14 (70,0)

m = männlich, n. a. = nicht anwendbar, PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*, SD = *Standard Deviation*, w = weiblich

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 55 vs. ≥ 55 Jahre)“ - Komedikation (*Safety-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
Studie D1001002 < 55 Jahre						
Lurasidon 40-80mg	180	97 (53,9)	131 (72,8)	21 (11,7)	3 (1,7)	77 (42,8)
Risperidon 4mg	48	26 (54,2)	36 (75,0)	8 (16,7)	0 (0,0)	23 (47,9)
Studie D1001002 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon 40-80mg	78	27 (34,6)	52 (66,7)	6 (7,7)	1 (1,3)	32 (41,0)
Risperidon 4mg	17	5 (29,4)	8 (47,1)	2 (11,8)	0 (0,0)	7 (41,2)
Studie D1050231 < 55 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	221	171 (77,4)	115 (52,0)	13 (5,9)	22 (10,0)	67 (30,3)
Olanzapin 15 mg	116	75 (64,7)	60 (51,7)	9 (7,8)	7 (6,0)	21 (18,1)
Studie D1050231 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	16	13 (81,3)	14 (87,5)	1 (6,3)	3 (18,8)	5 (31,3)
Olanzapin 15 mg	6	4 (66,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)
Studie D1050233 < 55 Jahre						
Lurasidon 80-160 mg	227	120 (52,9)	61 (26,9)	10 (4,4)	5 (2,2)	37 (16,3)
Quetiapin XR 600 mg	112	59 (52,7)	29 (25,9)	3 (2,7)	0 (0,0)	9 (8,0)
Studie D1050233 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon 80-160 mg	19	10 (52,6)	5 (26,3)	1 (5,3)	0 (0,0)	4 (21,1)
Quetiapin XR 600 mg	7	4 (57,1)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)
Studie D1050234 < 55 Jahre						
Lurasidon LUR-LUR	137	46 (33,6)	18 (13,1)	2 (1,5)	1 (0,7)	28 (20,4)
Quetiapin XR	79	24 (30,4)	9 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (5,1)
Studie D1050234 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon	14	4 (28,6)	1 (7,1)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
LUR-LUR						
Quetiapin XR	6	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)
Studie D1050237 < 55 Jahre						
Lurasidon	366	102 (27,9)	83 (22,7)	12 (3,3)	40 (10,9)	42 (11,5)
Risperidon	182	45 (24,7)	37 (20,3)	10 (5,5)	20 (11,0)	27 (14,8)
Studie D1050237 ≥ 55 Jahre						
Lurasidon	53	18 (34,0)	14 (26,4)	4 (7,5)	8 (15,1)	4 (7,5)
Risperidon	20	5 (25,0)	6 (30,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	3 (15,0)

LUR-LUR = Patienten, die im Anschluß an die Studie D1050233 mit Lurasidon weiterbehandelt wurden

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppe „Geschlecht (Frauen vs. Männer; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht w/m (%)**	**Dauer der Erkrankung (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**PANSS** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl vorheriger Hospitalisierungen** **n (%)**
Studie D1001002 - Frauen						
Lurasidon 40-80 mg	97	48,5 (13,3) 21,0 74,0	n. a..	22,2 (13,2) 0,0 53,0	93,4 (17,1) 70,0 152,0	n. a..
Risperidon 4 mg	29	47,2 (12,2) 23,0 72,0	n. a.	19,4 (12,5) 0,0 41,0	89,1 (10,6) 74,0 109,0	n. a.
Studie D1001002 – Männer						
Lurasidon 40-80 mg	157	43,9 (14,1) 20,0 74,0	n. a..	17,8 (14,0) 0,0 58,0	91,2 (15,3) 70,0 150,0	n. a.
Risperidon 4 mg	35	42,9 (12,7) 25,0 72,0	n. a.	18,6 (12,8) 2,0 44,0	88,7 (15,9) 70,0 136,0	n. a.
Studie D1050231 – Frauen						
Lurasidon 40-120 mg	51	40,1 (10,7) 21,0 63,0	n. a..	15,3 (11,7) 1,0 42,0	98,0 (12,9) 81,0 144,0	0: 9 (17,7) 1: 4 (7,8) 2: 6 (11,8) 3: 2 (3,9) ≥ 4: 30 (58,8)
Olanzapin 15 mg	27	41,3 (10,8) 25,0 62,0	n. a.	15,0 (12,0) 1,0 42,0	95,8 (10,5) 82,0 120,0	0: 2 (7,4) 1: 5 (18,5) 2: 4 (14,8) 3: 4 (14,8) ≥ 4: 12 (44,4)
Studie D1050231 – Männer						
Lurasidon 40-120 mg	186	37,2 (11,1) 18,0 68,0	n. a..	14,3 (10,2) 1,0 46,0	96,9 (10,3) 80,0 140,0	0: 19 (10,2) 1: 23 (12,4) 2: 36 (19,4) 3: 23 (12,4) ≥ 4: 85 (45,7)
Olanzapin 15 mg	95	37,5 (9,9) 19,0 58,0	n. a.	13,3 (10,6) 1,0 49,0	96,56 (12,7) 80,0 148,0	0: 15 (15,8) 1: 13 (13,7) 2: 12 (12,6) 3: 9 (9,5) ≥ 4: 46 (48,4)
Studie D1050233 – Frauen						
Lurasidon	68	40,5 (11,5)	n. a..	13,5 (9,5)	97,0 (10,9)	0: 6 (8,8)

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
80-160 mg		18,0 63,0		1,0 42,0	81,0 134,0	1: 4 (5,9) 2: 10 (14,7) 3: 8 (11,8) ≥ 4: 40 (58,8)
Quetiapin XR 600 mg	41	39,5 (9,5) 18,0 58,0	n. a.	14,2 (10,5) 0,0 39,0	97,7 (9,9) 81,0 123,0	0: 5 (1,2) 1: 4 (9,8) 2: 6 (14,6) 3: 6 (14,6) ≥ 4: 20 (48,8)
Studie D1050233 – Männer						
Lurasidon 80-160 mg	178	35,7 (10,7) 18,0 63,0	n. a..	11,3 (8,8) 1,0 43,0	97,9 (10,7) 81,0 131,0	0: 39(21,9) 1: 14 (7,9) 2: 15 (8,4) 3: 23 (12,9) ≥ 4: 87 (48,9)
Quetiapin XR 600 mg	75	36,2 (10,6) 18,0 58,0	n. a.	12,3 (10,5) 1,0 41,0	97,8 (10,4) 80,0 128,0	0: 12 (16,0) 1: 9 (12,0) 2: 7 (9,3) 3: 13 (17,3) ≥ 4: 34 (45,3)
Studie D1050234 - Frauen						
Lurasidon 40-160 mg	37	40,6 (11,7) 18,0 61,0	n. a..	11,9 (9,9) 1,0 41,0	66,4 (13,0) 35,0 90,0	0: 3 (8,1) 1: 3 (8,1) 2: 7 (18,9) 3: 4 (10,8) ≥ 4: 20 (54,1)
Quetiapin XR 200-600 mg	29	41,3 (9,0) 21,0 58,0	n. a.	12,8 (10,1) 0,0 38,0	64,0 (13,4) 37,0 92,0	0: 3 (10,3) 1: 3 (10,3) 2: 5 (17,2) 3: 4 (13,8) ≥ 4: 14 (48,3)
Studie D1050234 – Männer						
Lurasidon 40-160 mg	95	35,6 (11,4) 18,0 63,0	n. a..	10,5 (9,5) 1,0 42,0	66,8 (16,4) 32,0 116,0	0: 28 (29,5) 1: 6 (6,3) 2: 8 (8,4) 3: 12 (12,6) ≥ 4: 41 (43,2)
Quetiapin XR 200-600 mg	43	36,2 (10,8) 18,0 58,0	n. a.	12,6 (10,3) 1,0 40,0	70,4 (14,2) 45,0 120,0	0: 5 (11,6) 1: 4 (9,3) 2: 5 (11,6) 3: 7 (16,3) ≥ 4: 22 (51,2)

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
Studie D1050237 – Frauen						
Lurasidon 40-120 mg	116	42,2 (11,7) 19,0 73,0	n. a..	15,7 (11,3) 1,0 49,0	64,1 (12,2) 34,0 93,0	0: 31 (26,7) 1: 18 (15,5) 2: 19 (16,4) 3: 15 (12,9) ≥ 4: 33 (28,5)
Risperidon 2-6 mg	74	41,0 (10,7) 18,0 65,0	n. a.	16,1 (11,0) 1,0 40,0	66,4 (11,5) 38,0 97,0	0: 20 (27,0) 1: 13 (17,6) 2: 14 (18,9) 3: 7(9,5) ≥ 4: 20 (27,0)
Studie D1050237 – Männer						
Lurasidon 40-120 mg	294	41,6 (11,0) 18,0 63,0	n. a..	16,7 (11,1) 1,0 53,0	65,4 (12,4) 37,0 98,0	0: 58 (19,7) 1: 52 (17,7) 2: 42 (14,3) 3: 42 (14,3) ≥ 4: 100 (34,0)
Risperidon 2-6 mg	124	42,0 (11,6) 18,0 65,0	n. a.	18,2 (11,5) 1,0 43,0	64,6 (12,7) 34,0 103,0	0: 19 (15,3) 1: 20 (16,1) 2: 18 (14,5) 3: 15 (12,1) ≥ 4: 52 (41,9)

m = männlich, n. a. = nicht anwendbar, PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*, SD = *Standard Deviation*, w = weiblich

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Subgruppe „Geschlecht (Frauen vs. Männer)“ – Komedikation (*Safety-Set*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
Studie D1001002 Frauen						
Lurasidon 40-80mg	99	49 (49,5)	69 (69,7)	7 (7,1)	3 (3,0)	41 (41,4)
Risperidon 4mg	29	14 (48,3)	21 (72,4)	4 (13,8)	0 (0,0)	15 (51,7)
Studie D1001002 – Männer						
Lurasidon 40-80mg	159	75 (47,2)	114 (71,7)	20 (12,6)	1 (0,6)	68 (42,8)
Risperidon 4mg	36	17 (47,2)	23 (63,9)	6 (16,7)	0 (0,0)	15 (41,7)
Studie D1050231 Frauen						
Lurasidon 40-120 mg	51	39 (76,5)	21 (41,2)	3 (5,9)	6 (11,8)	14 (27,5)
Olanzapin 15 mg	27	22 (81,5)	14 (51,9)	3 (11,1)	3 (11,1)	5 (18,5)
Studie D1050231 – Männer						
Lurasidon 40-120 mg	186	145 (78,0)	108 (58,1)	11 (5,9)	19 (10,2)	58 (31,2)
Olanzapin 15 mg	95	57 (60,0)	50 (52,6)	8 (8,4)	5 (5,3)	17 (17,9)
Studie D1050233 Frauen						
Lurasidon 80-160 mg	68	35 (51,5)	15 (22,1)	5 (7,4)	1 (1,5)	15 (22,1)
Quetiapin XR 600 mg	42	18 (42,9)	5 (11,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,8)
Studie D1050233 – Männer						
Lurasidon 80-160 mg	178	95 (53,4)	51 (28,7)	6 (3,4)	4 (2,2)	26 (14,6)
Quetiapin XR 600 mg	77	45 (58,4)	25 (32,5)	3 (3,9)	0 (0,0)	8 (10,4)
Studie D1050234 Frauen						
Lurasidon LUR-LUR	43	14 (32,6)	5 (11,6)	1 (2,3)	1 (2,3)	10 (23,3)
Quetiapin XR	33	10 (30,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9,1)

Studie D1050234 – Männer						
Lurasidon LUR-LUR	108	36 (33,3)	14 (13,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	19 (17,6)
Quetiapin XR	52	17 (32,7)	9 (17,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,8)
Studie D1050237 Frauen						
Lurasidon	117	42 (35,9)	29 (24,8)	5 (4,3)	13 (11,1)	7 (6,0)
Risperidon	76	23 (30,3)	18 (23,7)	4 (5,3)	7 (9,2)	13 (17,1)
Studie D1050237 – Männer						
Lurasidon	302	78 (25,8)	68 (22,5)	11 (3,6)	35 (11,6)	39 (12,9)
Risperidon	126	27 (21,4)	25 (19,8)	7 (5,6)	15 (11,9)	17 (13,5)

LUR-LUR = Patienten, die im Anschluß an die Studie D1050233 mit Lurasidon weiterbehandelt wurden

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppe „Dauer der Erkrankung (< 5 vs. ≥ 5 Jahre; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Dauer der Erkrankung (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**PANSS** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl vorheriger Hospitalisierungen** **n (%)**
Studie D1001002 – Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon 40-80 mg	47	37,9 (15,4) 20,0 74,0	31,9/68,1	1,9 (1,3) 0,0 4,0	90,0 (15,4) 70,0 128,0	n. a.
Risperidon 4 mg	12	37,0 (12,4) 23,0 61,0	41,7/58,3	2,7 (1,6) 0,0 4,0	89,5 (15,3) 71,0 126,0	n. a.
Studie D1001002 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon 40-80 mg	207	47,4 (13,0) 21,0 74,0	39,6/60,34	22,6 (12,6) 5,0 58,0	92,5 (16,2) 70,0 152,0	n. a.
Risperidon 4 mg	52	46,6 (12,0) 24,0 72,0	46,2/53,89	22,4 (11,1) 5,0 44,0	88,8 (13,4) 70,0 136,0	n. a.
Studie D1050231 - Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	50	30,4 (9,2) 18,0 57,0	26,0/74,0	2,6 (1,3) 0,0 4,0	100,0 (12,7) 82,0 140,0	0: 16 (32,0) 1: 11 (22,0) 2: 11 (22,0) 3: 4 (8,0) ≥ 4: 8 (16,0)
Olanzapin 15 mg	29	28,2 (6,7) 19,0 47,0	17,2/82,8	2,9 (1,1) 1,0 4,0	96,9 (13,3) 80,0 148,0	0: 7 (24,1) 1: 8 (27,6) 2: 9 (31,0) 3: 1 (3,5) ≥ 4: 4 (13,8)
Studie D1050231 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	187	39,8 (10,7) 18,0 68,0	20,3/79,7	17,1 (9,7) 5,0 46,0	96,5 (10,4) 80,0 144,0	0: 12 (6,4) 1: 16 (8,6) 2: 31 (16,6) 3: 21 (11,2) ≥ 4: 107 (57,2)
Olanzapin 15 mg	93	41,5 (9,0) 22,0 62,0	23,7/76,3	17,0 (10,4) 6,0 49,0	96,2 (11,9) 80,0 136,0	0: 10 (10,8) 1: 10 (10,8) 2: 7 (7,5) 3: 12 (12,9) ≥ 4: 54 (58,1)

Studie D1050233 - Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon 80-160 mg	63	28,2 (9,2) 18,0 55,0	23,8/76,2	2,6 (1,0) 1,0 4,0	98,4 (11,0) 83,0 134,0	0: 25 (39,7) 1: 9 (14,3) 2: 9 (14,3) 3: 8 (12,7) ≥ 4: 12 (19,1)
Quetiapin XR 600 mg	31	29,3 (8,1) 18,0 47,0	29,0/71,0	2,6 (0,9) 0,0 4,0	97,2 (10,5) 81,0 120,0	0: 12 (38,7) 1: 7 (22,6) 2: 3 (9,7) 3: 4 (12,9) ≥ 4: 5 (16,1)
Studie D1050233 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon 80-160 mg	183	40,1 (10,1) 18,0 63,0	29,0/71,0	15,1 (8,4) 5,0 43,0	97,4 (10,7) 81,0 131,0	0: 20 (10,9) 1: 9 (4,9) 2: 16 (8,7) 3: 23 (12,6) ≥ 4: 115 (62,8)
Quetiapin XR 600 mg	85	40,3 (9,5) 19,0 58,0	37,7/62,3	16,8 (9,8) 5,0 41,0	97,9 (10,2) 80,0 128,0	0: 5 (5,9) 1: 6 (7,1) 2: 10 (11,8) 3: 15 (17,7) ≥ 4: 49 (57,7)
Studie D1050234 - Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon 40-160 mg	44	27,1 (8,7) 18,0 55,0	27,3/72,7	2,3 (1,1) 1,0 4,0	63,5 (17,5) 32,0 95,0	0: 19 (43,2) 1: 7 (15,9) 2: 6 (13,6) 3: 5 (11,4) ≥ 4: 7 (15,9)
Quetiapin XR 200-600 mg	20	31,3 (8,4) 18,0 47,0	40,0/60,0	2,4 (1,1) 0,0 4,0	65,5 (13,8) 37,0 91,0	0: 6 (30,0) 1: 4 (20,0) 2: 3 (15,0) 3: 4 (20,0) ≥ 4: 3 (15,0)
Studie D1050234 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon 40-160 mg	88	42,0 (9,6) 26,0 63,0	28,4/71,6	15,2 (9,0) 5,0 42,0	68,3 (14,1) 36,0 116,0	0: 12 (13,6) 1: 2 (2,3) 2: 9 (10,2) 3: 11 (12,5) ≥ 4: 54 (61,4)
Quetiapin XR 200-600 mg	52	41,0 (9,8) 19,0 58,0	40,4/59,6	16,6 (9,2) 5,0 40,0	68,7 (14,3) 45,0 120,0	0: 2 (3,9) 1: 3 (5,8) 2: 7 (13,5) 3: 7 (13,5) ≥ 4: 33 (63,5)

Studie D1050237 – Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	66	31,5 (9,4) 19,0 58,0	27,3/72,7	2,4 (1,2) 1,0 4,0	64,5 (12,1) 40,0 97,0	0: 19 (28,8) 1: 23 (34,9) 2: 12 (18,2) 3: 8 (12,1) ≥ 4: 4 (6,1)
Risperidon 2-6 mg	34	30,4 (10,7) 18,0 54,0	50,0/50,0	2,7 (1,1) 1,0 4,0	67,1 (12,9) 44,0 103,0	0: 12 (35,3) 1: 9 (26,5) 2: 8 (23,5) 3: 1 (2,9) ≥ 4: 4 (11,8)
Studie D1050237 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	344	43,7 (10,5) 18,0 73,0	28,5/71,5	19,1 (10,2) 5,0 53,0	65,1 (12,4) 34,0 98,0	0: 70 (20,4) 1: 47 (13,7) 2: 49 (14,2) 3: 49 (14,2) ≥ 4: 129 (37,5)
Risperidon 2-6 mg	164	44,0 (10,0) 19,0 65,0	34,8/65,2	20,5 (10,0) 5,0 43,0	64,9 (12,2) 34,0 97,0	0: 27 (16,5) 1: 24 (14,6) 2: 24 (14,6) 3: 21 (12,8) ≥ 4: 68 (41,5)

m = männlich, n. a. = nicht anwendbar, PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*, SD = *Standard Deviation*, w = weiblich

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Subgruppe „Dauer der Erkrankung (< 5 vs. ≥ 5 Jahre)“ – Komedikation (*Safety-Set*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
Studie D1001002 – Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon 40-80mg	42	25 (59,5)	29 (69,0)	7 (16,7)	0 (0,0)	16 (38,1)
Risperidon 4mg	12	6 (50,0)	10 (83,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	5 (41,7)
Studie D1001002 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon 40-80mg	207	96 (46,4)	152 (73,4)	20 (9,7)	4 (1,9)	90 (43,5)
Risperidon 4mg	51	24 (47,1)	34 (66,7)	9 (17,6)	0 (0,0)	24 (47,1)
Studie D1050231 – Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	50	37 (74,0)	17 (34,0)	1 (2,0)	4 (8,0)	17 (34,0)
Olanzapin 15 mg	29	16 (55,2)	11 (37,9)	2 (6,9)	1 (3,4)	6 (20,7)
Studie D1050231 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon 40-120 mg	187	147 (78,6)	112 (59,9)	13 (7,0)	21 (11,2)	55 (29,4)
Olanzapin 15 mg	93	63 (67,7)	53 (57,0)	9 (9,7)	7 (7,5)	16 (17,2)
Studie D1050233 – Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon 80-160 mg	67	30 (44,8)	13 (19,4)	2 (3,0)	0 (0,0)	11 (16,4)
Quetiapin XR 600 mg	35	16 (45,7)	7 (20,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	4 (11,4)
Studie D1050233 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon 80-160 mg	179	100 (55,9)	53 (29,6)	9 (5,0)	5 (2,8)	30 (16,8)
Quetiapin XR 600 mg	84	47 (56,0)	23 (27,4)	2 (2,4)	0 (0,0)	6 (7,1)
Studie D1050234 – Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon LUR-LUR	49	12 (24,5)	6 (12,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (18,4)
Quetiapin XR	22	6 (27,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie D1050234 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon LUR-LUR	102	38 (37,3)	13 (12,7)	3 (2,9)	1 (1,0)	20 (19,6)
Quetiapin XR	63	21 (33,3)	9 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (7,9)
Studie D1050237 – Dauer der Erkrankung < 5 Jahre						
Lurasidon	68	16 (23,5)	11 (16,2)	3 (4,4)	11 (16,2)	10 (14,7)
Risperidon	36	8 (22,2)	4 (11,1)	3 (8,3)	6 (16,7)	7 (19,4)
Studie D1050237 – Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre						
Lurasidon	351	104 (29,6)	86 (24,5)	13 (3,7)	37 (10,5)	36 (10,3)
Risperidon	166	42 (25,3)	39 (23,5)	8 (4,8)	16 (9,6)	23 (13,9)

LUR-LUR = Patienten, die im Anschluß an die Studie D1050233 mit Lurasidon weiterbehandelt wurden

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Europa vs. Nicht-Europa; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Dauer der Erkrankung (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**PANSS** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl vorheriger Hospitalisierungen** **n (%)**
Studie D1001002 – Europa						
Lurasidon 40-80 mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Risperidon 4 mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Studie D1001002 – Nicht-Europa						
Lurasidon 40-80 mg	254	45,6 (14,0) 20,0 74,0	38,2/61,8	19,4 (13,8) 0,0 58,0	92,0 (16,0) 70,0 152,0	n. a.
Risperidon 4 mg	64	44,8 (12,6) 23,0 72,0	45,3/54,7	19,0 (12,6) 0,0 44,0	88,9 (13,7) 70,0 136,0	n. a.
Studie D1050231 – Europa						
Lurasidon 40-120 mg	14	40,9 (9,6) 28,0 56,0	78,6/21,4	11,6 (9,6) 4,0 34,0	96,4 (8,2) 84,0 110,0	0: 0 (0,0) 1: 0 (0,0) 2: 1 (7,1) 3: 1 (7,1) ≥ 4: 12 (85,7)
Olanzapin 15 mg	7	34,9 (8,6) 23,0 45,0	42,9/57,1	9,4 (8,3) 1,0 20,0	97,6 (7,8) 86,0 112,0	0: (0,0) 1: 1 (14,3) 2: 3 (42,9) 3: 0 (0,0) ≥ 4: 3 (42,9)
Studie D1050231 – Nicht-Europa						
Lurasidon 40-120 mg	223	37,6 (11,2) 18,0 68,0	17,9/82,1	14,7 (10,5) 1,0 46,0	97,2 (11,0) 80,0 144,0	0: 28 (12,6) 1: 27 (12,1) 2: 41 (18,4) 3: 24 (10,8) ≥ 4: 103 (46,2)
Olanzapin 15 mg	115	38,5 (10,3) 19,0 62,0	20,9/79,1	13,9 (11,0) 1,0 49,0	96,3 (12,5) 80,0 148,0	0: 17 (14,8) 1: 17 (14,8) 2: 13 (11,3) 3: 13 (11,3) ≥ 4: 55 (47,8)

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
Studie D1050233 – Europa						
Lurasidon 80-160 mg	107	38,8 (11,1) 18,0 63,0	36,5/63,6	12,1 (8,7) 1,0 42,0	97,7 (9,7) 83,0 122,0	0: 2 (1,9) 1: 5 (4,7) 2: 12 (11,2) 3: 11 (10,3) ≥ 4: 77 (72,0)
Quetiapin XR 600 mg	53	39,3 (8,9) 24,0 58,0	43,4/56,6	12,9 (9,3) 0,0 40,0	98,9 (9,2) 84,0 128,0	0: 0 (0,0) 1: 3 (5,7) 2: 7 (13,2) 3: 11 (20,8) ≥ 4: 32 (60,4)
Studie D1050233 – Nicht-Europa						
Lurasidon 80-160 mg	139	35,7 (11,0) 18,0 60,0	20,9/79,1	11,7 (9,4) 1,0 43,0	97,5 (11,5) 81,0 134,0	0: 43 (30,9) 1: 13 (9,4) 2: 13 (9,4) 3: 20 (14,4) ≥ 4: 50 (36,0)
Quetiapin XR 600 mg	63	35,7 (11,2) 18,0 58,0	28,6/71,4	13,0 (11,5) 1,0 41,0	96,7 (11,0) 80,0 123,0	0: 17 (27,0) 1: 10 (15,9) 2: 6 (9,5) 3: 8 (12,7) ≥ 4: 22 (34,9)
Studie D1050234 – Europa						
Lurasidon 40-160 mg	67	39,9 (11,4) 18,0 63,0	34,3/65,7	11,8 (9,5) 1,0 41,0	68,3 (13,4) 39,0 95,0	0: 2 (3,0) 1: 2 (3,0) 2: 10 (14,9) 3: 6 (9,0) ≥ 4: 47 (70,2)
Quetiapin XR 200-600 mg	40	40,6 (8,8) 24,0 58,0	47,5/52,5	13,3 (9,8) 0,0 40,0	67,1 (11,9) 45,0 92,0	0: 0 (0,0) 1: 2 (5,0) 2: 4 (10,0) 3: 8 (20,0) ≥ 4: 26 (65,0)
Studie D1050234 – Nicht-Europa						
Lurasidon 40-160 mg	65	34,1 (11,3) 18,0 57,0	21,5/78,5	10,0 (9,6) 1,0 42,0	65,0 (17,3) 32,0 116,0	0: 29 (44,6) 1: 7 (10,8) 2: 5 (7,7)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Dauer der Erkrankung (Jahre)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**PANSS** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl vorheriger Hospitalisierungen** **n (%)**
Quetiapin XR 200-600 mg	32	35,3 (11,5) 18,0 58,0	31,3/68,8	11,8 (10,7) 1,0 38,0	68,8 (16,7) 37,0 120,0	3: 10 (15,4) ≥ 4: 14 (21,5)
Studie D1050237 – Europa						
Lurasidon 40-120 mg	7	50,1 (7,7) 44,0 66,0	57,1/42,9	18,0 (13,4) 8,0 47,0	64,1 (8,3) 55,0 79,0	0: 1 (14,3) 1: 1 (14,3) 2: 1 (14,3) 3: 1 (14,3) ≥ 4: 3 (42,9)
Risperidon 2-6 mg	5	49,0 (9,1) 36,0 58,0	40,0/60,0	20,6 (13,6) 2,0 34,0	64,4 (10,4) 54,0 76,0	0: 0 (0,0) 1: 0 (0,0) 2: 1 (20,0) 3: 0 (0,0) ≥ 4: 4 (80,0)
Studie D1050237 – Nicht-Europa						
Lurasidon 40-120 mg	403	41,6 (11,2) 18,0 73,0	27,8/72,2	16,4 (11,1) 1,0 53,0	65,0 (12,4) 34,0 98,0	0: 88 (21,8) 1: 69 (17,1) 2: 60 (14,9) 3: 56 (13,9) ≥ 4: 130 (32,3)
Risperidon 2-6 mg	193	41,5 (11,3) 18,0 65,0	37,3/62,7	17,4 (11,3) 1,0 43,0	65,3 (12,3) 34,0 103,0	0: 39 (20,2) 1: 33 (17,1) 2: 31 (16,1) 3: 22 (11,4) ≥ 4: 68 (35,2)

m = männlich, n. a. = nicht anwendbar, PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*, SD = *Standard Deviation*, w = weiblich

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Europa vs. Nicht-Europa) – Komedikation (Safety-*Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
Studie D1001002 – Europa						
Lurasidon 40-80mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Risperidon 4mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Studie D1001002 – Nicht-Europa						
Lurasidon 40-80mg	258	124 (48,1)	183 (70,9)	27 (10,5)	4 (1,6)	109 (42,2)
Risperidon 4mg	65	31 (47,7)	44 (67,7)	10 (15,4)	0 (0,0)	30 (46,2)
Studie D1050231 – Europa						
Lurasidon 40-120 mg	14	9 (64,3)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Olanzapin 15 mg	7	3 (42,9)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)
Studie D1050231 – Nicht-Europa						
Lurasidon 40-120 mg	223	175 (78,5)	126 (56,5)	14 (6,3)	25 (11,2)	72 (32,3)
Olanzapin 15 mg	115	76 (66,1)	62 (53,9)	11 (9,6)	8 (7,0)	21 (18,3)
Studie D1050233 – Europa						
Lurasidon 80-160 mg	107	37 (34,6)	11 (10,3)	1 (0,9)	1 (0,9)	11 (10,3)
Quetiapin XR 600 mg	53	15 (28,3)	3 (5,7)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)
Studie D1050233 – Nicht-Europa						
Lurasidon 80-160 mg	139	93 (66,9)	55 (39,6)	10 (7,2)	4 (2,9)	30 (21,6)
Quetiapin XR 600 mg	66	48 (72,7)	27 (40,9)	2 (3,0)	0 (0,0)	9 (13,6)
Studie D1050234 – Europa						
Lurasidon LUR-LUR	73	16 (21,9)	3 (4,1)	0 (0,0)	1 (1,4)	10 (13,7)
Quetiapin XR	45	11 (24,4)	1 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,4)

Studie D1050234 – Nicht-Europa						
Lurasidon LUR-LUR	78	34 (43,6)	16 (20,5)	3 (3,8)	0 (0,0)	19 (24,4)
Quetiapin XR	40	16 (40,0)	8 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,5)
Studie D1050237 – Europa						
Lurasidon	7	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Risperidon	5	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie D1050237 – Nicht-Europa						
Lurasidon	412	114 (27,7)	96 (23,3)	16 (3,9)	48 (11,7)	46 (11,2)
Risperidon	197	47 (23,9)	41 (20,8)	11 (5,6)	22 (11,2)	30 (15,2)

LUR-LUR = Patienten, die im Anschluß an die Studie D1050233 mit Lurasidon weiterbehandelt wurden,
n. a. = nicht anwendbar

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Subgruppe „Ethnitzität (Weiß vs. Nicht-Weiß; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
Studie D1001002 – Weiß						
Lurasidon 40-80 mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Risperidon 4 mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Studie D1001002 – Nicht-Weiß						
Lurasidon 40-80 mg	254	45,6 (14,0) 20,0 74,0	38,2/61,8	19,4 (13,8) 0,0 58,0	92,0 (16,0) 70,0 152,0	n. a.
Risperidon 4 mg	64	44,8 (12,6) 23,0 72,0	45,3/54,7	19,0 (12,6) 0,0 44,0	88,9 (13,7) 70,0 136,0	n. a.
Studie D1050231 – Weiß						
Lurasidon 40-120 mg	92	38,9 (11,7) 18,0 68,0	21,7/78,3	16,4 (10,7) 1,0 46,0	96,1 (10,8) 80,0 132,0	0: 3 (3,3) 1: 10 (10,9) 2: 11 (12,0) 3: 10 (10,9) ≥ 4: 58 (63,0)
Olanzapin 15 mg	41	38,1 (9,9) 20,0 57,0	24,4/75,6	14,3 (10,5) 1,0 36,0	93,5 (9,6) 80,0 114,0	0: 3 (7,3) 1: 4 (9,8) 2: 10 (24,4) 3: 3 (7,3) ≥ 4: 21 (51,2)
Studie D1050231 – Nicht-Weiß						
Lurasidon 40-120 mg	145	37,1 (10,6) 18,0 61,0	21,4/78,6	13,4 (10,2) 1,0 40,0	97,8 (10,9) 81,0 144,0	0: 25 (17,2) 1: 17 (11,7) 2: 31 (21,4) 3: 15 (10,3) ≥ 4: 57 (39,3)
Olanzapin 15 mg	81	38,4 (10,4) 19,0 62,0	21,0/79,0	13,3 (11,1) 1,0 49,0	97,9 (13,1) 80,0 148,0	0: 14 (17,3) 1: 14 (17,3) 2: 6 (7,4) 3: 10 (12,4) ≥ 4: 37 (45,7)

Studie D1050233 – Weiß						
Lurasidon 80-160 mg	138	38,2 (11,0) 18,0 63,0	33,3/66,7	12,6 (8,9) 1,0 42,0	97,8 (9,5) 83,0 122,0	0: 3 (2,2) 1: 7 (5,1) 2: 14 (10,1) 3: 17 (12,3) ≥ 4: 97 (70,3)
Quetiapin XR 600 mg	69	39,0 (9,2) 19,0 58,0	39,1/60,9	13,4 (10,0) 0,0 40,0	98,1 (9,6) 80,0 128,0	0: 0 (0,0) 1: 7 (10,1) 2: 8 (11,6) 3: 12 (17,4) ≥ 4: 42 (60,9)
Studie D1050233 – Nicht-Weiß						
Lurasidon 80-160 mg	108	35,5 (11,1) 18,0 57,0	20,4/79,6	11,1 (9,3) 1,0 43,0	97,5 (12,2) 81,0 134,0	0: 42 (38,9) 1: 11 (10,2) 2: 11 (10,2) 3: 14 (13,0) ≥ 4: 30 (27,8)
Quetiapin XR 600 mg	47	34,9 (11,5) 18,0 58,0	29,8/70,2	12,3 (11,3) 1,0 41,0	97,2 (11,2) 81,0 123,0	0: 17 (36,2) 1: 6 (12,8) 2: 5 (10,6) 3: 7 (14,9) ≥ 4: 12 (25,5)
Studie D1050234 – Weiß						
Lurasidon 40-160 mg	79	39,4 (11,3) 18,0 63,0	32,9/67,1	11,9 (9,3) 1,0 41,0	68,7 (13,7) 36,0 95,0	0: 2 (2,5) 1: 2 (2,5) 2: 12 (15,2) 3: 10 (12,7) ≥ 4: 53 (67,1)
Quetiapin XR 200-600 mg	49	40,1 (9,5) 19,0 58,0	44,9/55,1	13,2 (9,7) 0,0 40,0	67,1 (14,4) 37,0 120,0	0: 0 (0,0) 1: 5 (10,2) 2: 5 (10,2) 3: 8 (16,3) ≥ 4: 31 (63,3)
Studie D1050234 – Nicht-Weiß						
Lurasidon 40-160 mg	53	33,4 (11,4) 18,0 57,0	20,8/79,3	9,5 (9,8) 1,0 42,0	63,7 (17,5) 32,0 116,0	0: 29 (54,7) 1: 7 (13,2) 2: 3 (5,7) 3: 6 (11,3) ≥ 4: 8 (15,1)
Quetiapin XR 200-600 mg	23	34,3 (11,2) 18,0 58,0	30,4/69,6	11,5 (11,1) 1,0 38,0	69,3 (13,8) 37,0 91,0	0: 8 (34,8) 1: 2 (8,7) 2: 5 (21,7) 3: 3 (13,0)

						≥ 4: 5 (21,7)
Studie D1050237 – Weiß						
Lurasidon 40-120 mg	149	42,2 (11,9) 19,0 73,0	28,9/71,1	17,1 (11,5) 1,0 53,0	64,6 (12,4) 34,0 96,0	0: 34 (22,8) 1: 26 (17,5) 2: 19 (12,8) 3: 24 (16,1) ≥ 4: 46 (30,9)
Risperidon 2-6 mg	86	43,2 (12,2) 20,0 65,0	32,6/67,4	18,3 (11,6) 1,0 43,0	66,5 (12,4) 38,0 97,0	0: 16 (18,6) 1: 9 (10,5) 2: 11 (12,8) 3: 8 (9,3) ≥ 4: 42 (48,8)
Studie D1050237 – Nicht-Weiß						
Lurasidon 40-120 mg	261	41,5 (10,9) 18,0 67,0	28,0/72,0	16,1 (11,0) 1,0 49,0	65,2 (12,3) 37,0 98,0	0: 55 (21,1) 1: 44 (16,9) 2: 42 (16,1) 3: 33 (12,6) ≥ 4: 87 (33,3)
Risperidon 2-6 mg	112	40,5 (10,4) 18,0 59,0	41,1/58,9	16,8 (11,1) 1,0 40,0	64,3 (12,1) 34,0 103,0	0: 23 (20,5) 1: 24 (21,4) 2: 21 (18,8) 3: 14 (12,5) ≥ 4: 30 (26,8)

m = männlich, n. a. = nicht anwendbar, PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*, SD = *Standard Deviation*, w = weiblich

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Subgruppe „Ethnitzität (Weiß vs. Nicht-Weiß) - Komedikation (Safety-*Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
Studie D1001002 – Weiß						
Lurasidon 40-80mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Risperidon 4mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Studie D1001002 – Nicht-Weiß						
Lurasidon 40-80mg	258	124 (48,1)	183 (70,9)	27 (10,5)	4 (1,6)	109 (42,2)
Risperidon 4mg	65	31 (47,7)	44 (67,7)	10 (15,4)	0 (0,0)	30 (46,2)
Studie D1050231 – Weiß						
Lurasidon 40-120 mg	92	76 (82,6)	55 (59,8)	5 (5,4)	10 (10,9)	24 (26,1)
Olanzapin 15 mg	41	30 (73,2)	27 (65,9)	3 (7,3)	3 (7,3)	7 (17,1)
Studie D1050231 – Nicht-Weiß						
Lurasidon 40-120 mg	145	108 (74,5)	74 (51,0)	9 (6,2)	15 (10,3)	48 (33,1)
Olanzapin 15 mg	81	49 (60,5)	37 (45,7)	8 (9,9)	5 (6,2)	15 (18,5)
Studie D1050233 – Weiß						
Lurasidon 80-160 mg	138	61 (44,2)	27 (19,6)	4 (2,9)	2 (1,4)	15 (10,9)
Quetiapin XR 600 mg	69	28 (40,6)	13 (18,8)	3 (4,3)	0 (0,0)	7 (10,1)
Studie D1050233 – Nicht-Weiß						
Lurasidon 80-160 mg	108	69 (63,9)	39 (36,1)	7 (6,5)	3 (2,8)	26 (24,1)
Quetiapin XR 600 mg	50	35 (70,0)	17 (34,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,0)
Studie D1050234 – Weiß						
Lurasidon LUR-LUR	87	24 (27,6)	6 (6,9)	1 (1,1)	1 (1,1)	11 (12,6)
Quetiapin XR	56	16 (28,6)	6 (10,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (7,1)
Studie D1050234 – Nicht-Weiß						
Lurasidon	64	26 (40,6)	13 (20,3)	2 (3,1)	0 (0,0)	18 (28,1)

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
LUR-LUR						
Quetiapin XR	29	11 (37,9)	3 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)
Studie D1050237 – Weiß						
Lurasidon	151	63 (41,7)	41 (27,2)	3 (2,0)	18 (11,9)	9 (6,0)
Risperidon	88	35 (39,8)	26 (29,5)	7 (8,0)	10 (11,4)	17 (19,3)
Studie D1050237 – Nicht-Weiß						
Lurasidon	268	57 (21,3)	56 (20,9)	13 (4,9)	30 (11,2)	37 (13,8)
Risperidon	114	15 (13,2)	17 (14,9)	4 (3,5)	12 (10,5)	13 (11,4)

LUR-LUR = Patienten, die im Anschluß an die Studie D1050233 mit Lurasidon weiterbehandelt wurden, n. a. = nicht anwendbar

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Subgruppe „PANSS (≤ 95 vs. > 95 für Kurzzeitstudien; ≤ 75 vs. > 75 für Langzeitstudien; *ITT-Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
Studie D1001002 – ≤ 95						
Lurasidon 40-80 mg	162	43,7 (13,7) 20,0 74,0	35,8/64,2	18,3 (13,3) 0,0 53,0	82,2 (7,1) 70,0 95,0	n. a.
Risperidon 4 mg	48	43,2 (13,2) 23,0 72,0	45,8/54,2	17,6 (12,2) 0,0 44,0	82,3 (6,5) 70,0 95,0	n. a.
Studie D1001002 – > 95						
Lurasidon 80 mg	92	49,1 (13,9) 20,0 74,0	42,4/57,6	21,3 (14,7) 0,0 58,0	109,4 (12,1) 96,0 152,0	n. a.
Risperidon 4 mg	16	49,6 (9,5) 35,0 66,0	43,8/56,3	22,9 (13,4) 2,0 41,0	108,8 (9,5) 96,0 136,0	n. a.
Studie D1050231 - ≤ 95						
Lurasidon 40-120 mg	124	38,4 (11,0) 18,0 61,0	23,4/76,6	15,2 (10,3) 1,0 46,0	89,3 (4,1) 80,0 95,0	0: 15 (12,1) 1: 15 (12,1) 2: 22 (17,7) 3: 12 (9,7) ≥ 4: 60 (48,4)
Olanzapin 15 mg	64	39,2 (10,3) 21,0 62,0	23,4/76,6	14,7 (11,9) 1,0 49,0	87,7 (4,8) 80,0 95,0	0: 11 (17,2) 1: 8 (12,5) 2: 9 (14,1) 3: 7 (10,9) ≥ 4: 29 (45,3)
Studie D1050231 – > 95						
Lurasidon 40-120 mg	112	37,3 (11,1) 19,0 68,0	19,6/80,4	13,9 (10,7) 1,0 42,0	105,8 (9,3) 96,0 144,0	0: 13 (11,6) 1: 12 (10,7) 2: 20 (17,9) 3: 13 (11,6) ≥ 4: 54 (48,2)
Olanzapin 15 mg	56	37,4 (10,1) 19,0 57,0	21,4/78,6	12,8 (9,7) 1,0 36,0	106,3 (10,4) 96,0 148,0	0: 6 (10,7) 1: 9 (16,1) 2: 7 (12,5) 3: 5 (8,9) ≥ 4: 29 (51,8)
Studie D1050233 - ≤ 95						
Lurasidon 80-160 mg	122	37,2 (11,0) 18,0	31,2/68,9	12,6 (9,5) 1,0	89,1 (3,9) 81,0	0: 27 (22,1) 1: 6 (4,9)

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD) Minimum Maximum	PANSS Mittelwert (SD) Minimum Maximum	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
		63,0		43,0	95,0	2: 13 (10,7) 3: 15 (12,3) ≥ 4: 61 (50,0)
Quetiapin XR 600 mg	55	36,6 (10,9) 18,0 58,0	30,9/69,1	11,7 (10,1) 1,0 41,0	89,3 (4,0) 80,0 95,0	0: 10 (18,2) 1: 9 (16,4) 2: 8 (15,6) 3: 9 (16,4) ≥ 4: 19 (34,6)
Studie D1050233 – > 95						
Lurasidon 160 mg	124	36,8 (11,3) 18,0 63,0	24,2/75,8	11,2 (8,6) 1,0 36,0	106,0 (8,6) 96,0 134,0	0: 18 (14,5) 1: 12 (9,7) 2: 12 (9,7) 3: 16 (12,9) ≥ 4: 66 (53,2)
Quetiapin XR 600 mg	61	38,0 (9,8) 18,0 58,0	39,3/60,7	14,1 (10,8) 0,0 40,0	105,4 (7,8) 96,0 128,0	0: 7 (11,5) 1: 4 (6,6) 2: 5 (8,2) 3: 10 (16,4) ≥ 4: 35 (57,4)
Studie D1050234 - ≤ 75						
Lurasidon 40-160 mg	99	36,8 (11,7) 18,0 63,0	29,3/70,7	10,8 (9,4) 1,0 42,0	60,3 (11,6) 32,0 75,0	0: 29 (29,3) 1: 6 (6,1) 2: 10 (10,1) 3: 13 (13,1) ≥ 4: 41 (41,4)
Quetiapin XR 200-600 mg	53	37,9 (9,7) 19,0 58,0	47,2/52,8	11,5 (9,6) 0,0 38,0	61,8 (9,8) 37,0 75,0	0: 6 (11,3) 1: 6 (11,3) 2: 8 (15,1) 3: 9 (17,0) ≥ 4: 24 (45,3)
Studie D1050234 – > 75						
Lurasidon 40-160 mg	33	37,6 (11,7) 20,0 61,0	24,2/75,8	11,2 (10,3) 1,0 41,0	85,8 (7,8) 77,0 116,0	0: 2 (6,1) 1: 3 (9,1) 2: 5 (15,2) 3: 3 (9,1) ≥ 4: 20 (60,6)
Quetiapin XR 200-600 mg	19	39,4 (12,3) 18,0 58,0	21,1/79,0	15,8 (11,1) 2,0 40,0	84,7 (10,0) 76,0 120,0	0: 2 (10,5) 1: 1 (5,3) 2: 2 (10,5) 3: 2 (10,5) ≥ 4: 12 (63,2)

Studie D1050237 – ≤ 75						
Lurasidon 40-120 mg	319	42,1 (11,5) 18,0 73,0	28,8/71,2	16,7 (11,2) 1,0 53,0	60,3 (9,4) 34,0 75,0	0: 67 (21,0) 1: 56 (17,6) 2: 46 (14,4) 3: 49 (15,4) ≥ 4: 101 (31,7)
Risperidon 2-6 mg	150	41,7 (11,5) 18,0 65,0	36,7/63,3	17,2 (11,4) 1,0 42,0	60,5 (9,5) 34,0 75,0	0: 30 (20,0) 1: 24 (16,0) 2: 28 (18,7) 3: 17 (11,3) ≥ 4: 51 (34,0)
Studie D1050237 – > 75						
Lurasidon 40-120 mg	91	40,4 (10,3) 20,0 63,0	26,4/73,6	15,6 (11,1) 1,0 40,0	81,4 (5,7) 76,0 98,0	0: 22 (24,2) 1: 14 (15,4) 2: 15 (16,5) 3: 8 (8,8) ≥ 4: 32 (35,2)
Risperidon 2-6 mg	47	41,4 (10,7) 19,0 65,0	40,4/59,6	18,4 (11,2) 1,0 43,0	80,6 (5,7) 76,0 103,0	0: 9 (19,2) 1: 9 (19,2) 2: 3 (6,4) 3: 5 (10,6) ≥ 4: 21 (44,7)

m = männlich, n. a. = nicht angegeben, PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*, SD = *Standard Deviation*, w = weiblich

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Subgruppe „PANSS (≤ 95 vs. > 95 für Kurzzeitstudien; ≤ 75 vs. > 75 für Langzeitstudien) – Komedikation (Safety-*Set*)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anxiolytika n (%)	Sedativa/ Hypnotika n (%)	Antihistaminika n (%)	Antipsychotika n (%)	Anticholinergika n (%)
Studie D1001002 – ≤ 95						
Lurasidon 40-80mg	165	79 (47,9)	116 (70,3)	22 (13,3)	3 (1,8)	65 (39,4)
Risperidon 4mg	49	23 (46,9)	32 (65,3)	9 (18,4)	0 (0,0)	23 (46,9)
Studie D1001002 – > 95						
Lurasidon 40-80mg	93	45 (48,4)	67 (72,0)	5 (5,4)	1 (1,1)	44 (47,3)
Risperidon 4mg	16	8 (50,0)	12 (75,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	7 (43,8)
Studie D1050231 – ≤ 95						
Lurasidon 40-120 mg	124	104 (83,9)	75 (60,5)	10 (8,1)	17 (13,7)	38 (30,6)
Olanzapin 15 mg	66	41 (62,1)	32 (48,5)	2 (3,0)	4 (6,1)	12 (18,2)
Studie D1050231 – > 95						
Lurasidon 40-120 mg	113	80 (70,8)	54 (47,8)	4 (3,5)	8 (7,1)	34 (30,1)
Olanzapin 15 mg	56	38 (67,9)	32 (57,1)	9 (16,1)	4 (7,1)	10 (17,9)
Studie D1050233 – ≤ 95						
Lurasidon 80-160 mg	122	65 (53,3)	33 (27,0)	5 (4,1)	1 (0,8)	17 (13,9)
Quetiapin XR 600 mg	55	28 (50,9)	18 (32,7)	2 (3,6)	0 (0,0)	3 (5,5)
Studie D1050233 – > 95						
Lurasidon 80-160 mg	124	65 (52,4)	33 (26,6)	6 (4,8)	4 (3,2)	24 (19,4)
Quetiapin XR 600 mg	64	35 (54,7)	12 (18,8)	1 (1,6)	0 (0,0)	7 (10,9)
Studie D1050234 – ≤ 75						
Lurasidon LUR-LUR	112	41 (36,6)	14 (12,5)	2 (1,8)	1 (0,9)	20 (17,9)
Quetiapin XR	63	18 (28,6)	5 (7,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)

Studie D1050234 – > 75						
Lurasidon LUR-LUR	39	9 (23,1)	5 (12,8)	1 (2,6)	0 (0,0)	9 (23,1)
Quetiapin XR	22	9 (40,9)	4 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (13,6)
Studie D1050237 – ≤ 75						
Lurasidon	326	92 (28,2)	73 (22,4)	14 (4,3)	39 (12,0)	33 (10,1)
Risperidon	154	34 (22,1)	36 (23,4)	9 (5,8)	17 (11,0)	22 (14,3)
Studie D1050237 – > 75						
Lurasidon	93	28 (30,1)	24 (25,8)	2 (2,2)	9 (9,7)	13 (14,0)
Risperidon	48	16 (33,3)	7 (14,6)	2 (4,2)	5 (10,4)	8 (16,7)

LUR-LUR = Patienten, die im Anschluß an die Studie D1050233 mit Lurasidon weiterbehandelt wurden

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

Insgesamt wurden fünf Studien in die Bewertung von Lurasidon eingeschlossen. Dabei handelt es sich um drei vierarmige Kurzzeitstudien über je 6 Wochen (D1001002, D1050231, D1050233) und zwei zweiarmige Langzeitstudien über je 12 Monate (D1050234 und D1050237). Im Anschluss an die Studien D1050231 und D1050237 folgte jeweils eine offene sechsmonatige Extensionsphase, wobei alle Patienten auf eine Behandlung mit Lurasidon wechseln konnten. Aus diesem Grund ist die Extensionsphase dieser beiden Studien im vorliegenden Dossier nicht relevant und wird nicht dargestellt. In den beiden folgenden Absätzen werden Unterschiede im Studiendesign jeweils zwischen den drei Kurzzeitstudien und den zwei Langzeitstudien hervorgehoben

Das primäre Ziel der drei randomisierten, doppelblinden, parallelen, multizentrischen Kurzzeitstudien D1001002 (Dauer 6 Wochen), D1050231 (Dauer 6 Wochen), und D1050233 (Dauer 6 Wochen) war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon gegenüber Placebo anhand der mittleren Veränderung des Gesamtscores auf der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS, engl. *Positive and Negative Syndrom Score*) nach 6 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die drei Studien waren jeweils auf den Vergleich zweier fixer Lurasidondosen gegen Placebo ausgelegt und enthielten jeweils einen zusätzlichen aktiven Komparator (Olanzapin, Quetiapin XR bzw. Risperidon) als Sensitivitätsindikator (sog. „Assay-Sensitivität“).

Der Ablauf aller drei Kurzzeitstudien war vergleichbar und gliederte sich in Screeningphase, *Wash-out*-Phase und Behandlungsphase. Die fixen Lurasidon-Dosen unterschieden sich zwischen den Studien; in der Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen) wurden 40 mg und 120 mg Lurasidon pro Tag, in Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) 80 mg und 160 mg/Tag und in der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) 40 mg und 80 mg/Tag eingesetzt. In den Studien D1001002 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) wurden die Dosen zunächst schrittweise auf die Zieldosis auftitriert.

Die Randomisierung erfolgte in den Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) jeweils im Verhältnis 1:1:1:1. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten der Studie D1001002 im Verhältnis 2:2:2:1 in die Studienarme Lurasidon 40 mg/Tag, Lurasidon 80 mg/Tag, Placebo, oder Risperidon 4 mg/Tag randomisiert. Während die Patienten in den Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) die Möglichkeit hatten, nach drei Wochen aus der stationären Behandlung entlassen zu werden, erfolgte die gesamte sechswöchige Behandlung der Patienten in Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) stationär. Die Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgte in den Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) gemäß folgenden Kriterien:

- Der Patient war nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch stabil und eignete sich für die Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung;
- Relevante klinische Verbesserung basierend auf einem CGI-S Score ≤3;
- Kein drohendes Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung;
- Lebensumstände, welche ein Fortbestehen der Sicherheit für den Patienten gewährleisteten, sowie den Kontakt mit dem Behandlungsteam für die restliche Studiendauer ermöglichten;
- Eine zuverlässige Kontaktperson (Familienmitglied oder Betreuungsperson), welche sich dazu bereit erklärte, die Einhaltung des Studienprotokolls während der Zeit außerhalb der stationären Behandlung zu überwachen.

Bei den beiden Langzeitstudien D1050234 (Dauer 12 Monate) und D1050237 (Dauer 12 Monate) handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien mit den Komparatoren Quetiapin XR bzw. Risperidon Das primäre Ziel der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) war die Beurteilung der antipsychotischen Langzeitwirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin XR anhand der Zeit bis zum Rückfall in eine Psychose. Das primäre Ziel der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon in der Rückfallprävention bei klinisch stabilen Patienten mit chronischer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen, bezüglich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unerwünschter Ereignisse. In den beiden Studien konnte die Dosierung jedes Neuroleptikums innerhalb des üblichen therapeutischen Bereiches individuell angepasst werden.

Die doppelblinde, multizentrische Langzeitstudie D1050234 (Dauer 12 Monate) war eine Verlängerung der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen), unter Einschluss von Patienten, für die vollständige Ergebnisse zum finalen Untersuchungszeitpunkt (Tag 42) der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) vorlagen und die im Rahmen der vorangegangenen 6-wöchigen Studie (D1050233) bereits auf die jeweilige Medikation Lurasidon oder Quetiapin XR angesprochen hatten. Die initiale Gruppenzuteilung aus der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) wurde beibehalten, d. h. Patienten aus den beiden Lurasidonarmen (80 mg/Tag oder 160 mg/Tag) erhielten Lurasidon 120 mg/Tag für die ersten 7 Tage, danach war eine individuell angepasste Dosierung im zulassungsrelevanten Bereich von 40 bis 160 mg möglich. Patienten aus dem Quetiapin XR-Studienarm der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) erhielten für die ersten 7 Tage weiterhin Quetiapin XR 600 mg/Tag, danach war eine individuell angepasste Dosierung im Bereich von 200 bis 800 mg möglich. Patienten, die in der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) mit Placebo behandelt wurden, wurden auf Lurasidon umgestellt. Alle Patienten in der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) blieben verblindet hinsichtlich der Gruppenzuteilung. Die Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) weicht aufgrund dieses Studiendesigns von der Langzeitstudie D1050237 ab, da die Beurteilung der antipsychotischen Lanzeitwirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu

Quetiapin XR bei der Behandlung von schizophrenen Patienten erfolgte, welche im Rahmen der vorherigen sechswöchigen Studie D1050233 bereits ein klinisches Ansprechen auf die Behandlung mit Lurasidon oder Quetiapin XR gezeigt hatten. Es fand keine erneute Randomisierung statt und Patienten, welche in der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) mit Placebo behandelt wurden, erhielten im Rahmen der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) Lurasidon. Für die durchgeführten Interaktionstests im Rahmen der Subgruppenanalysen wurde die Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) aufgrund des besonderen Designs nicht berücksichtigt. Die Subgruppenauswertungen für die Studie sind im Modul 5 hinterlegt.

In die Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) eingeschlossene Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Lurasidon 40-120 mg/Tag oder Risperidon 2-6 mg/Tag randomisiert. Bei den für die Studie infrage kommenden Patienten wurde im Rahmen einer bis zu 7-tägigen Übergangsperiode die antipsychotische Medikation abgesetzt. Danach erfolgte die eigentliche Randomisierung auf Lurasidon (Tag 1-7: 80 mg; danach im Bereich 40-120 mg) oder Risperidon (Tag 1-2: 2 mg; Tag 3-7: 4 mg; danach im Bereich 2-6 mg).

Studienpopulation

In allen fünf Studien wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit Schizophrenie eingeschlossen. Während die Patienten in den Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) eine akute Exazerbation der psychotischen Symptome aufwiesen, waren Patienten der Studien D1050234 (Dauer 12 Monate) und D1050237 (Dauer 12 Monate) klinisch stabil und ohne akute Exazerbation der psychotischen Symptome.

In der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) wurden erwachsene Patienten mit der Primärdiagnose einer Schizophrenie gemäß DSM-IV eingeschlossen. Die Patienten wiesen einen PANSS-Gesamt ≥ 70 beim Screening und unmittelbar vor der Behandlungsphase auf, sowie einen Score von ≥ 4 bei mindestens einem der sieben Items auf der PANSS Positivskala. Bei einer Verringerung des PANSS Gesamt um ≥ 20 % vor Beginn der Behandlungsperiode (Ausgangswert) im Vergleich zum Screening wurde der Patient nicht in die Studie eingeschlossen.

In den Kurzzeitstudien D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) wurden erwachsene Patienten mit einer seit mindestens einem Jahr bestehenden behandelten oder unbehandelten Schizophrenie entsprechend dem diagnostischen und statistischen Manual für psychische Störungen der *American Psychiatric Association* (DSM-IV™ [einschließlich ungeordneter [295,10], paranoider [295,30] und undifferenzierter [295,90] Subtypen, welche anhand von klinischen Interviews ermittelt wurden [mittels des *Mini-International Neuropsychiatric Interview* plus diagnostisches Interview]) eingeschlossen. Die Patienten wiesen eine akute Exazerbation der psychotischen Symptome seit maximal zwei Monaten auf sowie eine deutliche Verschlechterung des Krankheitszustandes. Eine stationäre Aufnahme zur Behandlung einer akuten psychotischen Exazerbation durfte maximal für zwei aufeinanderfolgende Wochen unmittelbar vor dem Screening erfolgt sein. Die Patienten wiesen einen PANSS-Gesamt ≥ 80 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Studienbeginn auf

und einen Score von ≥ 4 (mittelschwer) bei mindestens zwei der PANSS-Parameter Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, ungewöhnliche Denkinhalte und Misstrauen. Der CGI-S-Score war zum Zeitpunkt des Screenings und zu Studienbeginn ≥ 4. Patienten, deren PANSS-Gesamt sich zwischen Screening und Studienbeginn um ≥ 20% verbesserte oder unter einen Wert von 80 fiel, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Bei den Studien D1050234 (Dauer 12 Monate) und D1050237 (Dauer 12 Monate) handelt es sich um Langzeitstudien mit klinisch stabilen, nicht-stationären Patienten ohne Exazerbation der psychotischen Symptome. Die Patienten der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) hatten im Rahmen der vorherigen sechswöchigen Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) bereits ein klinisches Ansprechen auf die Behandlung mit Lurasidon oder Quetiapin XR gezeigt. In die Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) wurden Patienten mit Primärdiagnose einer Schizophrenie gemäß DSM-IV™ oder einer schizoaffektiven Störung, diagnostiziert durch ein *Mini-International Neuropsychiatric Interview*, bestehend seit mindestens einem Jahr, behandelt oder unbehandelt, eingeschlossen. Die Patienten hatten innerhalb der letzten acht Wochen vor Studienbeginn keine akute Exazerbation der psychotischen Symptome gezeigt und erfüllten folgende Kriterien:

- CGI-S ≤ 4 beim Screening und zu Studienbeginn
- Keine relevante Umstellung der antipsychotischen Medikation innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem Screening
- Keine stationäre Aufnahme wegen psychiatrischer Erkrankungen innerhalb der letzten acht Wochen vor dem Screening
- PANSS-Werte ≤ 4 beim Screening und zu Studienbeginn bezüglich der Positivsymptome Wahnideen (P1), formale Denkstörungen (P2), Halluzinationen (P3) und ungewöhnliche Denkinhalte (G9)

Analysesets und Gruppendefinition

Intent-to-treat-Population:

Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, über einen Ausgangsmesswert und über mindestens einen Messwert nach Studienbeginn für die Wirksamkeitsanalyse (PANSS oder CGI-S) verfügten, wurden anhand der Behandlungsgruppe, zu welcher sie zugeteilt wurden, analysiert.

Per-Protokoll-Population:

Die Per-Protokoll-Population bestand in Studie D1001002 aus allen Patienten, welche weder die Einschlusskriterien verletzten, noch die Ausschlusskriterien erfüllten, ≥ 80 % der zugeteilten Studienbehandlung während der Behandlungsphase erhielten und keine schwerwiegenden Protokollverletzungen oder –abweichungen aufwiesen.

Das PPS bestand in den Studien D1050231, D1050233, D1050234 und D1050237 aus allen Patienten, welche keine der folgenden Protokollabweichungen aufwiesen:

- Positiver Drogentest nach Studienbeginn während der doppelblinden Phase, wobei die Anwendung eines ärztlich verschriebenen Arzneimittels, welches das positive Testergebnis verursacht haben könnte, ausgeschlossen wurde (bestätigt durch eine medizinische Überprüfung);
- Verabreichung der falschen doppelblinden Studienbehandlung während der doppelblinden Phase;
- Die Wirksamkeitsparameter wurden beim Patienten zu Studienbeginn nicht erhoben und keine Erhebung der Wirksamkeitsparameter nach Studienbeginn;
- Kontinuierliche Behandlung mit der Studienmedikation von weniger als 14 Tagen bzw. 6 Wochen in Studie D1050237;
- Verstoß gegen die Ein- oder Ausschlusskriterien, einschließlich vorherige Behandlung mit Lurasidon;
- Entblindung während der doppelblinden Phase;
- Studienabbruch aufgrund einer Protokollverletzung;
- Compliance gegenüber der Studienmedikation < 75 % oder > 125 %;
- Einnahme eines verbotenen Medikaments, oder ein erlaubtes Medikament wurde in einer verbotenen Dosis an mehr als einem Tag eingenommen, während der doppelblinden Behandlungsphase, mit Ausnahme von Medikamenten, dessen Einnahme am letzten Tag der Behandlung begonnen wurde.

Safety-Population:

Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Dabei wurden die Behandlungsgruppen für Sicherheitsanalyse anhand der tatsächlich erhaltenen Behandlung gebildet.

Relapse-Population (betrifft Studie D1050234):

Diese hatte im Rahmen der vorherigen Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) ein klinisches Ansprechen auf die aktive Medikation gezeigt. Dies impliziert einen CGI-S-Score ≤4 und eine mindestens 20 %-ige Reduktion (Verbesserung) des PANSS-Gesamt nach sechswöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert der vorangegangenen Studie. Mit Placebo behandelte Patienten waren von der Analyse ausgeschlossen. Weitere Voraussetzung war die mindestens einmalige Einnahme der Studienmedikation in Studie D1050234 (Dauer 12 Monate).

Demografische Charakteristika der Patientenpopulationen

Das durchschnittliche Alter der Patienten war zwischen den einzelnen Behandlungsarmen innerhalb der Studien D1001002 (Dauer 6 Wochen), D1050231 (Dauer 6 Wochen), D1050233 (Dauer 6 Wochen), D1050234 (Dauer 12 Monate) und D1050237 (Dauer 12 Monate) vergleichbar (siehe Tabelle 4-16). Es gab geringe Unterschiede zwischen den Studien. Während das durchschnittliche Alter der einzelnen Behandlungsarme in den Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen), D1050233 (Dauer 6 Wochen) und D1050234 (Dauer 12 Monate) im Bereich von 37,0 bis 38,3 Jahren lag, waren die Studienteilnehmer der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) und D1001002 (Dauer 6 Wochen) mit durchschnittlich 41,7 und 45,6 (Lurasidonarm)/44,8 (Vergleichstherapiearm) Jahren älter. Das Alter der Studienteilnehmer insgesamt lag zwischen 18 und 74 Jahren. In allen Studien war die Mehrzahl der Patienten männlich. Die Dauer der Erkrankung lag zwischen 0 und 58 Jahren. Hierbei waren die einzelnen Behandlungsarme der jeweiligen Studien vergleichbar. Patienten der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) und D1050237 (Dauer 12 Monate) waren mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 19,4 (Lurasidonarm)/19,0 (Vergleichstherapiearm) und 16,5 (Lurasidonarm)/17,5 (Vergleichstherapiearm) Jahren länger erkrankt als Patienten der Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen), D1050233 (Dauer 6 Wochen) und D1050234 (Dauer 12 Monate). Hier lag die durchschnittliche Dauer zwischen 10,9 und 14,5 Jahren. Der PANSS-Mittelwert lag bei den Studien D1001002 (Dauer 6 Wochen), D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) zwischen 88,9 (D1001002, Dauer 6 Wochen, Vergleichstherapiearm) und 97,7 (D1050233, Dauer 6 Wochen, Vergleichstherapiearm). In den Studien D1050234 (Dauer 12 Monate) und D1050237 (Dauer 12 Monate) lag der PANSS-Mittelwert hingegen zwischen 65,0 (D1050237, Dauer 12 Monate, Lurasidonarm) und 67,8 (D1050234, Dauer 12 Monate, Vergleichstherapiearm) und war somit deutlich geringer als in den anderen drei Studien. Die Studien waren bezüglich der Anzahl an vorherigen Hospitalisierungen vergleichbar, wobei etwa die Hälfte der Patienten ≥ 4 vorherige Hospitalisierungen aufwies (ausgenommen D1050237 mit etwa einem Drittel der Patienten). Die Anzahl an vorherigen Hospitalisierungen wurde in der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) nicht erhoben (5).

Subgruppe „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“

Die Subgruppe „Alter < 55 Jahre“ war in allen Studien größer als die Subgruppe Alter „≥ 55 Jahre“ (siehe Tabelle 4-18). Generell war der Anteil an Männern innerhalb dieser Subgruppen größer als der Anteil an Frauen und stimmte somit mit der Gesamtpopulation überein. Hierbei gab es zwei Ausnahmen, zum einen in der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen), bei der in der Subgruppe ≥ 55 Jahre im Risperidon-Behandlungsarm der Anteil an Frauen überwog, ebenso wie in der Subgruppe ≥ 55 Jahre in Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen) im Olanzapin-Behandlungsarm. Patienten im Alter ≥ 55 Jahre zeigten naturgemäß eine längere Erkrankungsdauer. Der PANSS-Mittelwert war zwischen den Subgruppen vergleichbar und entsprach der Gesamtpopulation. Innerhalb beider Subgruppen überwogen die Patienten mit ≥ 4 vorherige Hospitalisierungen, jedoch wiesen Patienten ≥ 55 Jahre generell mehr Hospitalisierungen auf, als jüngere Patienten.

Subgruppe „Geschlecht (Frauen vs. Männer)“

In allen Studien war die Subgruppe „Männer“ größer als die Subgruppe „Frauen“ (siehe Tabelle 4-20). Generell war das durchschnittliche Alter der Frauen leicht höher, als das durchschnittliche Alter der Männer, mit Ausnahme der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate), in welcher das durchschnittliche Alter zwischen Männern und Frauen vergleichbar war. Analog zum erhöhten Alter, zeigten die Frauen auch eine geringfügig längere Erkrankungsdauer (Ausnahme D1050237, Dauer 12 Monate). Der PANSS-Mittelwert und die Anzahl vorheriger Hospitalisierungen waren mit der Gesamtpopulation vergleichbar.

Subgruppe „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“

In allen fünf Studien überwog die Subgruppe mit einer Erkrankungsdauer „≥ 5 Jahre“ im Vergleich zu „< 5 Jahre“ (siehe Tabelle 4-22). Das durchschnittliche Alter der Subgruppe „≥ 5 Jahre“ war höher. In Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation, überwog der Anteil an männlichen Patienten in allen Subgruppen, mit Ausnahme der Subgruppe „< 5 Jahre“ in Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) unter Risperidonbehandlung. Die Subgruppe Erkrankungsdauer „≥ 5 Jahre“ wies eine wesentlich längere mittlere Erkrankungsdauer auf. Der PANSS-Mittelwert und die Anzahl vorheriger Hospitalisierungen waren mit der Gesamtpopulation vergleichbar.

Subgruppe „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“

Generell war die Patientenpopulation aus „Nicht-Europa“ in vier der fünf Studien größer (siehe Tabelle 4-24). In Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) nahmen 107 europäische Patienten versus 97 nicht-europäische Patienten teil. Die Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) wurde ausschließlich außerhalb von Europa durchgeführt. Im Allgemeinen war das Durchschnittsalter der Patienten aus Nicht-Europa etwas geringer als das der europäischen Patienten (z. B. Studie D2050237: 50,1 [Lurasidon]/49,0 [Risperidon] Jahre [Europa] versus 41,6 [Lurasidon]/41,5 [Risperidon] Jahre [Nicht-Europa]). Der Anteil an Männern überwog in allen Subgruppen mit Ausnahme der Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen, Europa, Lurasidonarm) und der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate, Europa, Lurasidonarm). Die mittlere Dauer der Erkrankung und der PANSS-Mittelwert entsprachen im Allgemeinen der Gesamtpopulation. Mit Ausnahme der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate, Nicht-Europa, Lurasidonarm) überwog der Anteil an Patienten mit mehreren vorherigen Hospitalisierungen.

Subgruppe „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“

In der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) gab es keine Patienten in der Subgruppe „Weiß“, da die Studie ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt wurde (318 Patienten nicht-weiß, siehe Tabelle 4-26). Das Verhältnis zwischen weißen und nicht-weißen Patienten unterschied sich zwischen den verschiedenen Studien; in Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen) überwog der Anteil an nicht-weißen Patienten (133 weiß vs. 226 nicht-weiß), in Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) gab es mehr weiße Patienten (207 weiß vs. 155 nicht-weiß), in Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) überwog ebenfalls der Anteil weißer Patienten (128)

versus nicht-weißer Patienten (76), während an der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) mehr nicht-weiße Patienten (373) versus weiße Patienten (235) teilnahmen. Das durchschnittliche Alter war vergleichbar mit der Gesamtpopulation, mit Ausnahme der Studien D1050233 (Dauer 6 Wochen) bei welcher die nicht-weißen Patienten im Durchschnitt geringfügig jünger waren, als die weißen Patienten (35,5 [Lurasidon]/34,9 [Quetiapin XR] Jahre vs. 38,2 [Lurasidon]/39,0 [Quetiapin XR] Jahre). Dies war ebenfalls der Fall in der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) (33,4 [Lurasidon]/34,3 [Quetiapin XR] Jahre vs. 39,4 [Lurasidon]/40,1 [Quetiapin XR] Jahre). Bezüglich Geschlecht, Erkrankungsdauer und PANSS-Mittelwert waren die Subgruppen vergleichbar mit der Gesamtpopulation. In der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) in der Subpopulation „Nicht-Weiß“ wiesen sowohl im Lurasidonarm, als auch im Vergleichstherapiearm mehr als ein Drittel der Patienten keine vorherige Hospitalisierung auf. Ein ähnliches Bild ergab sich in Studie D1050234 (Dauer 12 Monate), wobei hier in der Subpopulation „Nicht-Weiß“ 54,7 % der Patienten im Lurasidonarm und 34,8 % der Patienten im Vergleichstherapiearm keine vorherige Hospitalisierung aufwiesen.

Subgruppe „PANSS (≤ 95 vs. > 95 für Kurzzeitstudien; ≤ 75 vs. > 75 für Langzeitstudien)“

Im Allgemeinen überwog Anteil an Patienten in der niedrigeren PANSS-Kategorie (siehe Tabelle 4-28). Eine Ausnahme war Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen), da hier 185 Patienten einen PANSS > 95 aufwiesen vs. 177 einen PANSS ≤ 95. Das Alter der Subgruppen war generell vergleichbar mit der Gesamtpopulation. In Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) waren die Patienten mit einem PANSS > 95 jedoch im Durschnitt mit 49,1 [Lurasidon]/49,6 [Risperidon] Jahren etwas älter als Patienten mit einem PANSS ≤ 95 (43,7 [Lurasidon]/43,2 [Risperidon] Jahre). Das Geschlechterverhältnis, die Dauer der Erkrankung und die Anzahl vorheriger Hospitalisierungen waren vergleichbar mit der Gesamtpopulation. Bezüglich des PANSS-Mittelwertes wiesen die Patienten entsprechend der Subgruppe (> 95 bzw. > 75) auch den höheren PANSS-Mittelwert auf.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich ausführlich in Abschnitt 4.4.2.

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 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
D1001002	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien D1001002, D1050231 und D1050233 waren doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte Phase III-Studien, bei der Studie D1050234 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde (bzgl. der Dosis war die Studie nicht verblindet), multizentrische, aktiv-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit variabler Dosis sowie bei der Studie D1050237 um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte, Parallelgruppenstudie der Phase III mit ebenfalls jeweils variabler Dosis. In allen Studien waren sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet. Die Randomisierungen wurde adäquat durchgeführt und hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung wurden getroffen. Es finden sich zudem in allen Studien keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war im Fall aller Studien eine Verblindung gegenüber den Prüfpräparaten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher für alle Studien mit „niedrig“ bewertet.

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 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität: Schizophrenie-symptomatik (PANSS Gesamt)**	**Morbidität: Schizophrenie-symptomatik (PANSS Positivskala)**	**Morbidität: Schizophrenie-symptomatik (PANSS Negativskala)**
D1001002	ja	ja	ja	ja
D1050231	ja	ja	ja	ja
D1050233	ja	ja	ja	ja
D1050234	ja	ja	ja	ja
D1050237	ja	ja	ja	ja
Studie	**Morbidität: CGI-S (Clinical Global Impression – Severity Scale)**	**Morbidität: Rückfallrate**	**Morbidität: Re-Hospitalisierung/Entlassung aus dem Krankenhaus[13]**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach QWB-SA)**
D1001002	ja	nein	nein	nein
D1050231	ja	nein	ja	nein
D1050233	ja	nein	ja	ja
D1050234	ja	ja	ja	ja
D1050237	ja	ja	ja	nein
Studie	**Sicherheit[14]**			
D1001002	ja			
D1050231	ja			
D1050233	ja			
D1050234	ja			
D1050237	ja			

[13] Der Endpunkt „Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus“ setzt sich zusammen aus den Unterkategorien „Entlassung aus dem Krankenhaus > 6 Wochen“ für die Kurzzeitstudien und „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ für die Langzeitstudien

[14] Der Endpunkt „Sicherheit“ setzt sich zusammen aus den Unterkategorien „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs)“, „Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, „Suizidalität“, „Veränderung des Körpergewichts“, „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“, „Nüchternglukose“, „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“, „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“, „ BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“, „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“, „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ und „QT-Intervall-Verlängerung“.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen) – 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.

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 „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Studienbeginn und Woche 6 basierend auf der *Safety*-Population. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels relativem Risiko, Odds Ratio, und absoluter Risikoreduktion und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen.
D1050237	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Studienbeginn und Monat 12 basierend auf der *Safety*-Population. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels relativem Risiko, Odds Ratio, und absoluter Risikoreduktion und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen.
D1050231	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Studienbeginn und Woche 6 basierend auf der *Safety*-Population. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels relativem Risiko, Odds Ratio, und absoluter Risikoreduktion und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen.
D1050233	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Studienbeginn und Woche 6 basierend auf der *Safety*-Population. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels relativem Risiko, Odds Ratio, und absoluter Risikoreduktion und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen.
D1050234	Gesamtrate der Todesfälle zwischen Studienbeginn und Monat 12 basierend auf der *Safety*-Population. Analysiert wurden die Inzidenzraten mittels relativem Risiko, Odds Ratio, und absoluter Risikoreduktion und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen.

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 „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	1 (0,4)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 40 mg	127	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 80 mg	131	1 (0,8)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	419	2 (0,5)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	202	0 (0,0)			
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon	237	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
gepoolt					
Lurasidon 40 mg	119	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 120 mg	118	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	122	1 (1,0)			
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 80 mg	125	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 160 mg	121	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	119	0 (0,0)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	1 (1,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	85	0 (0,0)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, n.b. = nicht berechenbar

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In sämtlichen betrachteten Studien waren Todesfälle selten oder es traten keine Todesfälle auf (siehe Tabelle 4-34). Insgesamt verstarben fünf Patienten im Verlauf der Behandlung; vier der Patienten verstarben in den Lurasidon-Behandlungsarmen und ein Patient unter der Behandlung mit Olanzapin.

Die Todesfälle in den Lurasidon-Behandlungsarmen waren in einem Fall auf eine kardiovaskuläre Erkrankung (nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend),

zwei plötzlichen Todesfällen (möglicher Zusammenhang zur Studienmedikationn bzw. wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend) und einen Suizid (wahrscheinlich nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend) zurückzuführen. Der Patient im Olanzapin-Behandlungsarm verstarb an einer Bronchopneumonie (nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend).

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.

Insgesamt sind über alle Studien hinweg nur wenige Ereignisse aufgetreten. Deshalb wurde keine Meta-Analyse für den Endpunkt „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“ durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) – 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.

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Der PANSS basiert auf einem Interview und dient der Evaluierung des Schweregrades der Psychopathologie bei Erwachsenen mit psychischen Störungen. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn und in den Wochen 1 bis 6 (ausgenommen Woche 5) oder im Rahmen eines vorzeitigen Studienabbruches. Die Bewertung in Woche 6 oder im Rahmen eines vorzeitigen Studienabbruches sollte vor Beginn jeglicher Behandlung mit Antipsychotika im Anschluss an die Behandlungsphase erfolgen. Der Prüfarzt bewertete 30 Items auf einer Skala von 1 bis 7. Der Prüfarzt erhielt durch den Sponsor eine spezielle Weiterbildung über den PANSS vor Studienbeginn.
D1050237	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Ein strukturiertes klinisches Interview für den PANSS (SCI-PANSS, engl. *Structured Clinical Interview*) kann nach Ermessen des Prüfarztes eingesetzt werden. Die Erhebung des PANSS und des CGI-S für einen bestimmten Patienten erfolgte, wenn möglich, im gesamten Studienverlauf durch den gleichen Beurteiler. Die Beurteiler erhielten vorab eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 0, 7, 21, nach 6 Wochen sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten innerhalb der Behandlungsphase.
D1050231	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Erhebung des PANSS erfolgte frühestens zwei Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Die empfohlene Bewertungsreihenfolge, welche mindestens 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation stattfand, war folgende: 1) MADRS; 2) BAS; 3) SAS; 4) AIMS; 5) PANSS; 6) CGI-S. Änderungen in der Reihenfolge wurden nicht als Protokollverletzung angesehen. Die Erhebung des PANSS sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Die Erhebung des CGI-S sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Zudem sollte die Bewertung anhand einer bestimmten Skala jeweils nur durch einen Beurteiler für alle Patienten erfolgen. Es war akzeptabel, dass Beurteiler #1 einen bestimmten Patienten bezüglich des PANSS zu jedem geplanten Zeitpunkt bewertete und Beurteiler #2 diesen Patienten bezüglich des MADRS bewertete. Die Beurteiler erhielten vorab eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten

	zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Die Zuverlässigkeit der Beurteiler konnte überprüft werden. Dies umfasste u.a. Videoaufnahmen und/oder Aufnahmen von Patienteninterviews. Die Aufnahmen wurden nach Abschluss der Studie durch das Zentrum zerstört. Die Patienten wurden ausschließlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen. Die Befragung mithilfe des strukturierten Interviews erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn, an Tag 4, Tag 7 und anschließend einmal wöchentlich.
D1050233	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Beurteiler des PANSS mussten bestimmte Schulungs- und Weiterbildungs-Kriterien erfüllen, um für diese Studie zertifiziert zu sein. Die Befragung mithilfe des strukturierten Interviews erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn, an Tag 4, an Tag 7 sowie anschließend einmal wöchentlich.
D1050234	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Beurteiler des PANSS mussten bestimmte Schulungs- und Weiterbildungs-Kriterien erfüllen, um für diese Studie zertifiziert zu sein. Die Schizophreniesymptomatik (PANSS) wurde im Rahmen von Visiten im Prüfzentrum erhoben. Die Befragung erfolgte nach 3, 6, 9 und 12 Monaten der Studie D1050234.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ 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
D1001002	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050231	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050237	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben, die Verblindung wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip, wobei die Umsetzung des ITT-Prinzips nur in Studie D1050233 adäquat erfolgte. Die Transparenz der berichteten Ergebnisse weist auf eine hohe methodische Qualität der Auswertung dieser Studie hin. Ferner gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studie D1050233 als „niedrig“ eingestuft.

Während in den übrigen vier Studien ebenfalls keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vorliegen, umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) aufgrund der Studienabbrüche in Woche 6 bzw. in Monat 12 jeweils weniger als 70 % der ITT-Population. Die *Drop out*-Raten waren dabei – bis auf Studie D1050234 mit Quetiapin – im Lurasidon-Arm jeweils höher als im Vergleichsarm (in Woche 6 > 32 % vs. > 28 % und in Monat 12 > 60 % vs. > 49 %), das ITT-Prinzip wurde damit nicht adäquat umgesetzt. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial dieser vier Studien für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
Lurasidon gepoolt	171/254	92,35 (15,80)	81,15 (19,85)	-11,20 (15,60)	-5,79 (1,44)	1,62 [-4,49; 7,73]	p = 0,60
Lurasidon 40 mg	88/125	91,93 (16,02)	81,34 (20,21)	-10,59 (16,63)	-6,33 (2,04)	1,07 [-5,67; 7,81]	p = 0,76
Lurasidon 80 mg	83/129	92,80 (15,65)	80,95 (19,58)	-11,84 (14,52)	-5,30 (2,06)	2,11 [-4,66; 8,87]	p = 0,54
Risperidon 4 mg	54/64	87,30 (12,94)	76,11 (20,38)	-11,19 (13,00)	-7,40 (2,75)		
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	157/410	63,5 (13,2)	55,7 (13,7)	-7,8 (10,5)	-4,7 (0,9)	1,9 [-0,9; 4,6]	p = 0,18
Risperidon 2-6 mg	100/197	64,6 (12,5)	56,4 (11,9)	-8,2 (12,0)	-6,5 (1,1)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						1,85 [-0,65; 4,35]	p = 0,15
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	147/236	97,28 (10,72)	67,57 (15,90)	-29,71 (18,20)	-24,67 (1,45)	3,99 [-0,75; 8,73]	p = 0,10
Lurasidon 40 mg	79/118	96,61 (10,66)	65,24 (17,31)	-31,37 (19,45)	-25,74 (1,99)	2,93 [-2,50; 8,36]	p = 0,29
Lurasidon 120 mg	68/118	98,06 (10,82)	70,27 (13,73)	-27,79 (16,58)	-23,59 (2,12)	5,08 [-0,53; 10,70]	p = 0,08
Olanzapin 15 mg	87/121	95,63 (11,12)	64,79 (15,12)	-30,84 (16,05)	-28,67 (1,92)		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS-MD [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Lurasidon gepoolt	184/246	97,78 (10,45)	69,21 (16,28)	-28,57 (14,30)	-24,38 (1,26)	3,38 [-0,92; 7,68]	p = 0,12
Lurasidon 80 mg	89/125	97,89 (9,22)	71,40 (16,93)	-26,48 (13,91)	-22,20 (1,77)	5,56 [0,61; 10,50]	p = 0,03
Lurasidon 160 mg	95/121	97,67 (11,54)	67,16 (15,46)	-30,52 (14,45)	-26,52 (1,77)	1,23 [-3,70; 6,17]	p = 0,62
Quetiapin XR 600 mg	99/116	97,38 (10,27)	67,52 (16,59)	-29,87 (15,40)	-27,76 (1,78)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	80/132	64,19 (15,29)	55,65 (15,74)	-8,54 (12,19)	-4,96 (1,45)	-6,69 [-11,69; -1,69]	p = 0,01
Quetiapin XR 200-600 mg	35/72	64,80 (11,53)	59,77 (12,54)	-5,03 (10,23)	1,73 (2,09)		

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002, D1050231 und D1050233) und Monat 12 (Studie: D1050234 und D1050237)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, MD = Mittelwertdifferenz, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Die Auswertung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ ergab im MMRM in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002 und D1050237) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon (gepoolt aus 40 und 80 mg Lurasidon in D1001002 bzw. 40-120 mg in D1050237) und dem Vergleichstherapie-Arm mit 4 mg Risperidon (LS-MD = 1,62, 95 %-KI [-4,49; 7,73], p = 0,60 bzw. 1,9, 95 %-KI [-0,9; 4,6], p = 0,18; siehe Tabelle 4-37).

Im Vergleich zu der Behandlung mit 15 mg Olanzapin zeigte sich in der Studie D1050231 ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu Lurasidon (gepoolt aus 40 und 120 mg Lurasidon) mit einer LS-MD von 3,99, 95 %-KI [-0,75; 8,73], p = 0,10 (siehe Tabelle 4-37).

In der Studie D1050233 ergab sich aus dem Vergleich der gepoolten Daten (80 und 160 mg) der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 600 mg Quetiapin XR mit einer LS-MD von 3,38, 95 %-KI [-0,92; 7,68] kein signifikanter Unterschied (p = 0,12). Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich zwischen 200-600 mg Quetiapin XR und 40-160 mg Lurasidon in der Studie D1050234 einen signifikanten Unterschied mit einer LS-MD von -6,69, 95 %-KI [-11,69; -1,69], p = 0,01 zugunsten von Lurasidon (siehe Tabelle 4-37).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studienbeginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Lurasidon gepoolt	254	92,04 (16,01)	86,87 (23,37)	-5,17 (19,45)	-5,17 (1,22)	1,98 [-3,39; 7,34]	p = 0,47
Lurasidon 40 mg	125	91,89 (16,75)	85,83 (24,18)	-6,06 (20,51)	-6,06 (1,75)	1,08 [-4,81; 6,98]	p = 0,72
Lurasidon 80 mg	129	92,19 (15,33)	87,88 (22,61)	-4,30 (18,40)	-4,30 (1,72)	2,84 [-3,03; 8,71]	p = 0,34
Risperidon 4 mg	64	88,89 (13,67)	81,75 (24,48)	-7,14 (17,35)	-7,14 (2,44)		
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	410	65,01 (12,34)	62,26 (15,32)	-2,75 (13,29)	-2,92 (0,60)	1,73 [-0,26; 3,72]	P = 0,09
Risperidon 2-6 mg	197	65,25 (12,28)	60,82 (14,38)	-4,43 (12,89)	-4,65 (0,85)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						1,76 [-0,11; 3,63]	p = 0,07
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	236	97,15 (10,88)	76,06 (19,39)	-21,09 (20,64)	-21,58 (1,23)	5,10 [1,03; 9,17]	p = 0,01
Lurasidon 40 mg	118	96,41 (10,48)	74,02 (20,86)	-22,39 (21,60)	-23,11 (1,71)	3,57 [-1,13; 8,27]	p = 0,14
Lurasidon 120 mg	118	97,89 (11,26)	78,10 (17,66)	-19,79 (19,63)	-20,03 (1,73)	6,64 [1,93; 11,35]	p = 0,006
Olanzapin 15 mg	121	96,32 (12,20)	70,61 (18,50)	-25,71 (19,67)	-26,67 (1,70)		

Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Lurasidon gepoolt	246	97,63 (10,74)	75,39 (20,54)	-22,24 (18,77)	-21,92 (1,15)	3,66 [-0,27; 7,60]	p = 0,07
Lurasidon 80 mg	125	97,72 (9,70)	77,68 (19,87)	-20,04 17,32	-19,74 (1,60)	5,83 [1,34; 10,31]	P = 0,01
Lurasidon 160 mg	121	97,55 (11,76)	73,02 (21,04)	-24,52 (19,98)	-24,15 (1,62)	1,42 [-3,11; 5,94]	P = 0,54
Quetiapin XR 600 mg	116	97,74 (10,22)	71,69 (18,95)	-26,05 (17,47)	-25,57 (1,66)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	132	66,67 (15,45)	62,66 (19,46)	-4,02 (14,82)	-4,07 (1,21)	-5,30 [-9,28; -1,32]	p = 0,009
Quetiapin XR 200-600 mg	72	67,82 (14,16)	70,68 (18,63)	2,86 (15,84)	1,23 (1,68)		

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Berechnungen basieren auf einem ANOVA Modell

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, MD = Mittelwertdifferenz, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Die Auswertung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ ergab im ANCOVA-Modell in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002 und D1050237) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit Lurasidon (gepoolt aus 40 und 80 mg Lurasidon in D1001002 bzw. 40-120 mg in D1050237) und der Vergleichstherapie 4 mg Risperidon (LS-MD = 1,98, 95 %-KI [-3,39; 7,34], p = 0,47 bzw. 1,73, 95 %-KI [-0,26; 3,72], p = 0,09; siehe Tabelle 4-38).

Beim Vergleich der Behandlung von Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) und 15 mg Olanzapin zeigte sich dahingegen in der Studie D1050231 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olanzapin mit einer LS-MD von 5,10, 95 %-KI [1,03; 9,17], p = 0,01 (siehe Tabelle 4-38).

In der Studie D1050233 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten aus 80 und 160 mg) und 600 mg Quetiapin XR mit einer LS-MD von 3,66, 95 %-KI [-0,27; 7,60], p = 0,07nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich zwischen 200-600 mg Quetiapin XR und 40-160 mg Lurasidon in der Studie D1050234 einen signifikanten Unterschied mit einer LS-MD von -5,30, 95 %-KI [-9,28; -1,32], p = 0,009 zugunsten von Lurasidon (siehe Tabelle 4-38).

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.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1), wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechtsverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt.
Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.
Ferner wurde ebenso kein Einfluss des Geschlechts oder des PANSS-Ausgangswertes auf die Studienergebnisse in den Subgruppenanalysen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1), sodass die Übertragbarkeit ebenfalls nicht eingeschränkt ist. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ insgesamt als hoch einzustufen.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit $p = 0,93$ (MMRM-Modell) und $p = 0,93$ (ANCOVA-Modell) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind nachfolgend in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

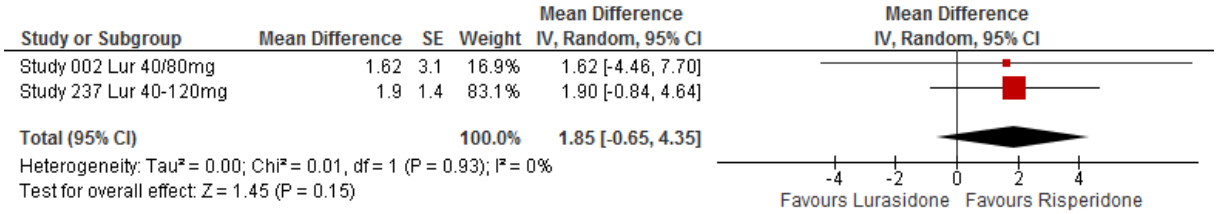

Abbildung 2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte im MMRM-Modell für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ mit I^2 = 0 % und p = 0,93 keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden bestätigt und zeigten mit p = 0,15 und einer MD von 1,85, 95 %-KI [-0,65; 4,35] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Abbildung 2).

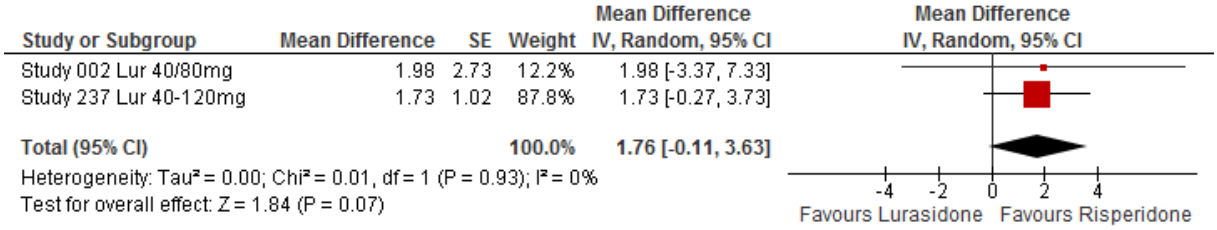

Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

Auch im ANCOVA-Modell zeigte die aggregierte Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ mit I^2 = 0 % und p = 0,93 keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden bestätigt und zeigten mit p = 0,07 und einer MD von 1,76, 95 %-KI [-0,11; 3,63] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Abbildung 3).

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala) – 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.

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Der PANSS basiert auf einem Interview und dient der Evaluierung des Schweregrades der Psychopathologie bei Erwachsenen mit psychischen Störungen. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn und in den Wochen 1 bis 6 (ausgenommen Woche 5) oder im Rahmen eines vorzeitigen Studienabbruches. Die Bewertung in Woche 6 oder im Rahmen eines vorzeitigen Studienabbruches sollte vor Beginn jeglicher Behandlung mit Antipsychotika im Anschluss an die Behandlungsphase erfolgen. Der Prüfarzt bewertete 30 Items auf einer Skala von 1 bis 7. Der Prüfarzt erhielt durch den Sponsor eine spezielle Weiterbildung über den PANSS vor Studienbeginn.
D1050237	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Ein strukturiertes klinisches Interview für den PANSS (SCI-PANSS, engl. *Structured Clinical Interview*) kann nach Ermessen des Prüfarztes eingesetzt werden. Die Erhebung des PANSS und des CGI-S für einen bestimmten Patienten erfolgte, wenn möglich, im gesamten Studienverlauf durch den gleichen Beurteiler. Die Beurteiler erhielten vorab eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Es konnten Daten bezüglich der Zuverlässigkeit der Beurteiler erhoben werden. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 0, 7, 21, nach 6 Wochen sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten innerhalb der Behandlungsphase.
D1050231	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Erhebung des PANSS erfolgte frühestens zwei Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Die empfohlene Bewertungsreihenfolge, welche mindestens 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation stattfand, war folgende: 1) MADRS; 2) BAS; 3) SAS; 4) AIMS; 5) PANSS; 6) CGI-S. Änderungen in der Reihenfolge wurden nicht als Protokollverletzung angesehen. Die Erhebung des PANSS sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Die Erhebung des CGI-S sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Zudem sollte die Bewertung anhand einer bestimmten Skala jeweils nur durch einen Beurteiler für alle Patienten erfolgen. Es war akzeptabel, dass Beurteiler #1 einen bestimmten Patienten bezüglich des PANSS zu jedem geplanten Zeitpunkt bewertete und Beurteiler #2 diesen Patienten bezüglich des MADRS bewertete. Die Beurteiler erhielten vorab eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten

	zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Die Zuverlässigkeit der Beurteiler konnte überprüft werden. Dies umfasste u.a. Videoaufnahmen und/oder Aufnahmen von Patienteninterviews. Die Aufnahmen wurden nach Abschluss der Studie durch das Zentrum zerstört. Die Patienten wurden ausschließlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen. Die Befragung mithilfe des strukturierten Interviews erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn, an Tag 4, Tag 7 und anschließend einmal wöchentlich.
D1050233	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Beurteiler des PANSS mussten bestimmte Schulungs- und Weiterbildungs-Kriterien erfüllen, um für diese Studie zertifiziert zu sein. Die Befragung mithilfe des strukturierten Interviews erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn, an Tag 4, an Tag 7 sowie anschließend einmal wöchentlich.
D1050234	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Beurteiler des PANSS mussten bestimmte Schulungs- und Weiterbildungs-Kriterien erfüllen, um für diese Studie zertifiziert zu sein. Die Schizophreniesymptomatik (PANSS) wurde im Rahmen von Visiten im Prüfzentrum erhoben. Die Befragung erfolgte nach 3, 6, 9 und 12 Monaten der Studie D1050234.

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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ 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
D1001002	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050231	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050237	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben, die Verblindung wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip, wobei die Umsetzung des ITT-Prinzips nur in Studie D1050233 adäquat erfolgte. Die Transparenz der berichteten Ergebnisse weist auf eine hohe methodische Qualität der Auswertung dieser Studie hin. Ferner gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studie D1050233 als „niedrig“ eingestuft.

Während in den übrigen vier Studien ebenfalls keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vorliegen, umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) aufgrund der Studienabbrüche in Woche 6 bzw. in Monat 12 jeweils weniger als 70 % der ITT-Population. Die Drop out-Raten waren dabei – bis auf Studie D1050234 mit Quetiapin – im Lurasidon-Arm jeweils höher als im Vergleichsarm (in Woche 6 > 32 % vs. > 28 % und in Monat 12 > 60 % vs. > 49 %), das ITT-Prinzip wurde damit nicht adäquat umgesetzt. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial dieser vier Studien für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
Lurasidon gepoolt	171/254	21,42 (4,93)	17,92 (5,82)	-3,50 (5,12)	-1,80 (0,45)	1,19 [-0,73; 3,11]	p = 0,22
Lurasidon 40 mg	88/125	21,45 (5,11)	18,13 (6,12)	-3,33 (5,52)	-2,04 (0,64)	0,95 [-1,17; 3,06]	p = 0,38
Lurasidon 80 mg	83/129	21,39 (4,77)	17,71 (5,52)	-3,67 (4,68)	-1,56 (0,65)	1,43 [-0,69; 3,55]	p = 0,19
Risperidon 4 mg	54/64	20,74 (3,99)	17,11 (5,59)	-3,63 (4,81)	-2,99 (0,86)		
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	157/410	14,1 (4,3)	11,9 (3,9)	-2,2 (3,4)	-1,6 (0,3)	0,3 [-0,5; 1,1]	p = 0,49
Risperidon 2-6 mg	100/197	14,4 (4,2)	12,1 (4,0)	-2,3 (3,7)	-1,9 (0,3)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						0,43 [-0,30; 1,15]	0,25
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	147/236	25,57 (3,77)	16,35 (5,40)	-9,22 (6,28)	-7,63 (0,50)	1,66 [0,03; 3,29]	p = 0,05
Lurasidon 40 mg	79/118	25,38 (4,08)	15,86 (5,50)	-9,52 (7,02)	-7,71 (0,69)	1,58 [-0,29; 3,45]	p = 0,10
Lurasidon 120 mg	68/118	25,79 (3,40)	16,93 (5,25)	-8,87 (5,32)	-7,53 (0,73)	1,76 [-0,18; 3,70]	p = 0,08
Olanzapin 15 mg	87/121	25,60 (3,88)	15,18 (4,62)	-10,41 (5,89)	-9,29 (0,66)		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS-MD [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Lurasidon gepoolt	184/246	25,75 (3,68)	15,99 (5,30)	-9,76 (5,13)	-8,45 (0,42)	1,21 [-0,22; 2,65]	p = 0,10
Lurasidon 80 mg	89/125	26,02 (3,67)	16,99 (6,24)	-9,03 (5,57)	-7,66 (0,59)	2,01 [0,36; 3,67]	p = 0,02
Lurasidon 160 mg	95/121	25,48 (3,70)	15,05 (4,06)	-10,43 (4,62)	-9,24 (0,59)	0,43 [-1,22; 2,08]	p = 0,61
Quetiapin XR 600 mg	99/116	25,70 (3,42)	15,25 (5,79)	-10,44 (5,19)	-9,67 (0,60)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	80/132	14,03 (3,97)	11,53 (3,65)	-2,50 (3,18)	-1,52 (0,40)	-2,19 [-3,57; -0,81]	p = 0,002
Quetiapin XR 200-600 mg	35/72	13,51 (3,71)	12,31 (3,76)	-1,20 (3,31)	0,68 (0,58)		

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002, D1050231 und D1050233) und Monat 12 (Studie: D1050234 und D1050237)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, MD = Mittelwertdifferenz, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Die Auswertung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ ergab im MMRM in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002 und D1050237) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon (gepoolt aus 40 und 80 mg Lurasidon in D1001002 bzw. 40-120 mg in D1050237) und dem Vergleichstherapie-Arm mit 4 mg Risperidon (LS-MD = 1,19, 95 %-KI [-0,73; 3,11], p = 0,22 bzw. 0,3, 95 %-KI [-0,5; 1,1], p = 0,49; siehe Tabelle 4-41).

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Studie D1050231 ein signifikanter Vorteil der Behandlung mit 15 mg Olanzapin im Vergleich zu Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) mit einer LS-MD von 1,66, 95 %-KI [0,03; 3,29], p = 0,05 (siehe Tabelle 4-41).

In der Studie D1050233 ergab sich aus dem Vergleich der gepoolten Daten (80 und 160 mg) der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 600 mg Quetiapin XR mit einer LS-MD von 1,21, 95 %-KI [-0,22; 2,65] kein signifikanter Unterschied (p = 0,10). Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich zwischen 200-600 mg Quetiapin XR und 40-160 mg Lurasidon in der

Studie D1050234 einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Lurasidon mit einer LS-MD von -2,19, 95 %-KI [-3,57; -0,81], p = 0,002 (siehe Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Lurasidon gepoolt	254	21,79 (5,04)	20,10 (7,27)	-1,69 (6,15)	-1,69 (0,38)	1,17 [-0,52; 2,85]	p = 0,18
Lurasidon 40 mg	125	21,74 (5,26)	19,75 (7,48)	-1,99 (6,29)	-1,99 (0,55)	0,87 [-0,99; 2,72]	p = 0,36
Lurasidon 80 mg	129	21,84 (4,83)	20,43 (7,08)	-1,40 (6,01)	-1,40 (0,54)	1,46 [-0,39; 3,30]	p = 0,12
Risperidon 4 mg	64	21,48 (4,51)	18,63 (6,73)	-2,86 (5,34)	-2,86 (0,77)		
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	410	15,09 (4,02)	14,26 (5,02)	-0,83 (4,34)	-0,92 (0,21)	0,36 [-0,32; 1,05]	p = 0,29
Risperidon 2-6 mg	197	15,04 (4,09)	13,86 (4,95)	-1,18 (4,30)	-1,28 (0,29)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						0,48 [-0,16; 1,11]	p = 0,14
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	236	25,73 (3,75)	19,13 (6,59)	-6,60 (6,88)	-6,82 (0,42)	1,98 [0,58; 3,38]	p = 0,006
Lurasidon 40 mg	118	25,53 (3,91)	18,76 (6,79)	-6,77 (7,44)	-7,08 (0,59)	1,72 [0,10; 3,34]	p = 0,04
Lurasidon 120 mg	118	25,93 (3,58)	19,50 (6,39)	-6,43 (6,29)	-6,56 (0,59)	2,24 [0,62;3,87]	p = 0,007
Olanzapin 15 mg	121	25,55 (4,16)	17,13 (6,47)	-8,42 (7,04)	-8,80 (0,59)		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS-MD [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Lurasidon gepoolt	246	25,95 (3,71)	18,26 (6,91)	-7,69 (6,49)	-7,62 (0,39)	1,30 [-0,05; 2,65]	p = 0,06
Lurasidon 80 mg	125	26,12 (3,74)	19,22 (7,04)	-6,90 (6,43)	-6,81 (0,55)	2,11 [0,57; 3,64]	p = 0,007
Lurasidon 160 mg	121	25,77 (3,69)	17,27 (6,66)	-8,50 (6,49)	-8,44 (0,55)	0,47 [-1,08; 2,02]	p = 0,55
Quetiapin XR 600 mg	116	26,05 (3,49)	16,98 (7,00)	-9,07 (5,98)	-8,91 (0,57)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	132	14,88 (4,63)	13,82 (6,01)	-1,06 (4,60)	-0,89 (0,42)	-2,10 [-3,47; -0,73]	p = 0,003
Quetiapin XR 200-600 mg	72	15,04 (5,30)	16,42 (6,94)	1,38 (5,73)	1,21 (0,58)		

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
b: Berechnungen basieren auf einem ANOVA Modell
KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, MD = Mittelwertdifferenz, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Die Auswertung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ ergab im ANCOVA-Modell in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002 und D1050237) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit Lurasidon (gepoolt aus 40 und 80 mg Lurasidon in D1001002 bzw. 40-120 mg in D1050237) und dem Vergleichstherapie-Arm mit 4 mg Risperidon (LS-MD = 1,17, 95 %-KI [-0,52; 2,85], p = 0,18 bzw. 0,36, 95 %-KI [-0,32; 1,05], p = 0,29; siehe Tabelle 4-42).

Beim Vergleich der Behandlung von Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) und 15 mg Olanzapin zeigte sich dahingegen in der Studie D1050231 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olanzapin mit einer LS-MD von 1,98, 95 %-KI [0,58; 3,38], p = 0,006 (siehe Tabelle 4-42).

In der Studie D1050233 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten aus 80 und 160 mg) und 600 mg Quetiapin XR mit einer LS-MD von 1,30, 95 %-KI [-0,05; 2,65], p = 0,06 nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich zwischen 200-600 mg Quetiapin XR und 40-160 mg Lurasidon in der Studie D1050234 einen signifikanten Unterschied zugunsten von Lurasidon mit einer LS-MD von -2,10, 95 %-KI [-3,47; -0,73], p = 0,003 (siehe Tabelle 4-42).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit $p = 0,40$ (MMRM-Modell) und $p = 0,38$ (ANCOVA-Modell) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1), wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechtsverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

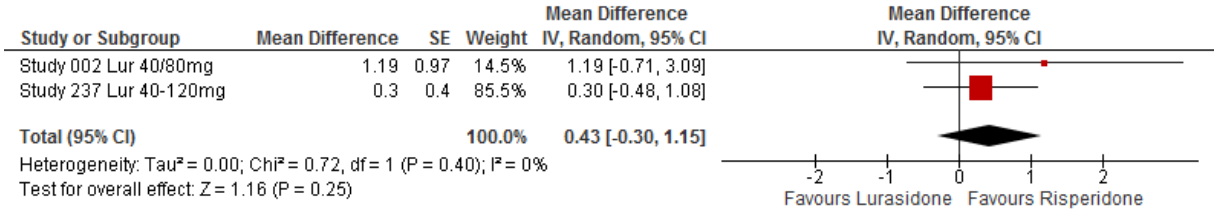

Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte im MMRM-Modell für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ mit $I^2 = 0\ \%$ und $p = 0{,}40$ keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden bestätigt und zeigten mit $p = 0{,}25$ und einer MD von 0,43, 95 %-KI [-0,30; 1,15] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Abbildung 4).

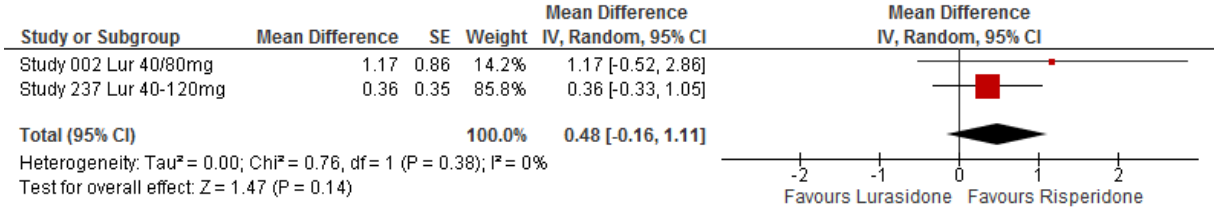

Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte im ANCOVA-Modell für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ mit $I^2 = 0\ \%$ und $p = 0{,}38$ keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden bestätigt und zeigten mit $p = 0{,}14$ und einer MD von 0,48, 95 %-KI [-0,16; 1,11] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Abbildung 5).

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) – 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.

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Der PANSS basiert auf einem Interview und dient der Evaluierung des Schweregrades der Psychopathologie bei Erwachsenen mit psychischen Störungen. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn und in den Wochen 1 bis 6 (ausgenommen Woche 5) oder im Rahmen eines vorzeitigen Studienabbruches. Die Bewertung in Woche 6 oder im Rahmen eines vorzeitigen Studienabbruches sollte vor Beginn jeglicher Behandlung mit Antipsychotika im Anschluss an die Behandlungsphase erfolgen. Der Prüfarzt bewertete 30 Items auf einer Skala von 1 bis 7. Der Prüfarzt erhielt durch den Sponsor eine spezielle Weiterbildung über den PANSS vor Studienbeginn.
D1050237	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte $\leq\leq 2$ auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Ein strukturiertes klinisches Interview für den PANSS (SCI-PANSS, engl. *Structured Clinical Interview*) kann nach Ermessen des Prüfarztes eingesetzt werden. Die Erhebung des PANSS und des CGI-S für einen bestimmten Patienten erfolgte, wenn möglich, im gesamten Studienverlauf durch den gleichen Beurteiler. Die Beurteiler erhielten vorab eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Es konnten Daten bezüglich der Zuverlässigkeit der Beurteiler erhoben werden. Die Befragung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, an Tag 0, 7, 21, nach 6 Wochen sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten innerhalb der Behandlungsphase.
D1050231	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Erhebung des PANSS erfolgte frühestens zwei Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Die empfohlene Bewertungsreihenfolge, welche mindestens 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation stattfand, war folgende: 1) MADRS; 2) BAS; 3) SAS; 4) AIMS; 5) PANSS; 6) CGI-S. Änderungen in der Reihenfolge wurden nicht als Protokollverletzung angesehen. Die Erhebung des PANSS sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Die Erhebung des CGI-S sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Zudem sollte die Bewertung anhand einer bestimmten Skala jeweils nur durch einen Beurteiler für alle Patienten erfolgen. Es war akzeptabel, dass Beurteiler #1 einen bestimmten Patienten bezüglich des PANSS zu jedem geplanten Zeitpunkt bewertete und Beurteiler #2 diesen Patienten bezüglich des MADRS bewertete. Die Beurteiler erhielten vorab eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten

	zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Die Zuverlässigkeit der Beurteiler konnte überprüft werden. Dies umfasste u.a. Videoaufnahmen und/oder Aufnahmen von Patienteninterviews. Die Aufnahmen wurden nach Abschluss der Studie durch das Zentrum zerstört. Die Patienten wurden ausschließlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen. Die Befragung mithilfe des strukturierten Interviews erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn, an Tag 4, Tag 7 und anschließend einmal wöchentlich.
D1050233	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Beurteiler des PANSS mussten bestimmte Schulungs- und Weiterbildungs-Kriterien erfüllen, um für diese Studie zertifiziert zu sein. Die Befragung mithilfe des strukturierten Interviews erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, zu Studienbeginn, an Tag 4, an Tag 7 sowie anschließend einmal wöchentlich.
D1050234	Der PANSS ist eine Interview-basierte Erhebung bezüglich des psychopathologischen Befundes bei erwachsenen Patienten mit psychischen Störungen. Er umfasst 30 Items und drei Skalen: Die Positivskala erfasst Halluzinationen, Wahnvorstellungen und verwandte Symptome; die Negativskala erfasst emotionalen Rückzug, Motivationsmangel und ähnliche Symptome; und die Subskala für Allgemeinsymptome erfasst weitere Symptome wie Angst, Unruhe und Desorientiertheit. Eine verankerte Likert-Skala von 1-7 dient zur Erfassung des Scores von jedem Item, wobei Werte ≥ 2 auf zunehmend schwerwiegende Symptome hindeuten. Einzelne Items werden anschließend aufsummiert, um die jeweiligen Scores für die drei Skalen und den Gesamtscore zu ermitteln. Zudem kann eine zusammengesetzte Skala (Positivskala-Score – Negativskala-Score) berechnet werden, um die relative Valenz zwischen den positiven und den negativen Symptome zu bestimmen. Die Dauer des PANSS-Interviews beträgt etwa 30-40 Minuten. Die Beurteiler des PANSS mussten bestimmte Schulungs- und Weiterbildungs-Kriterien erfüllen, um für diese Studie zertifiziert zu sein. Die Schizophreniesymptomatik (PANSS) wurde im Rahmen von Visiten im Prüfzentrum erhoben. Die Befragung erfolgte nach 3, 6, 9 und 12 Monaten der Studie D1050234.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ 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
D1001002	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050231	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050237	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben, die Verblindung wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip, wobei die Umsetzung des ITT-Prinzips nur in Studie D1050233 adäquat erfolgte. Die Transparenz der berichteten Ergebnisse weist auf eine hohe methodische Qualität der Auswertung dieser Studie hin. Ferner gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studie D1050233 als „niedrig“ eingestuft.

Während in den übrigen vier Studien ebenfalls keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vorliegen, umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) aufgrund der Studienabbrüche in Woche 6 bzw. in Monat 12 jeweils weniger als 70 % der ITT-Population. Die Drop out-Raten waren dabei – bis auf Studie D1050234 mit Quetiapin – im Lurasidon-Arm jeweils höher als im Vergleichsarm (in Woche 6 > 32 % vs. > 28 % und in Monat 12 > 60 % vs. > 49 %), das ITT-Prinzip wurde damit nicht adäquat umgesetzt. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial dieser vier Studien für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studienbeginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
Lurasidon gepoolt	171/254	25,81 (6,20)	22,86 (6,55)	-2,95 (4,41)	-2,02 (0,36)	-0,09 [-1,61; 1,44]	p = 0,91
Lurasidon 40 mg	88/125	25,43 (6,31)	22,59 (6,60)	-2,84 (4,64)	-1,81 (0,51)	0,11 [-1,57; 1,80]	p = 0,89
Lurasidon 80 mg	83/129	26,22 (6,10)	23,14 (6,53)	-3,07 (4,19)	-2,25 (0,52)	-0,32 [-2,02; 1,37]	p = 0,71
Risperidon 4 mg	54/64	24,30 (5,45)	21,46 (6,68)	-2,83 (3,80)	-1,93 (0,69)		
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	157/410	18,9 (4,7)	17,0 (4,9)	-1,9 (4,1)	-1,3 (0,3)	0,0 [-0,9; 1,0]	p = 0,95
Risperidon 2-6 mg	100/197	19,3 (4,5)	17,8 (4,8)	-1,6 (4,9)	-1,4 (0,4)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						-0,03 [-0,85; 0,80]	p = 0,95
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	147/236	24,93 (5,11)	18,41 (4,98)	-6,52 (5,56)	-5,57 (0,38)	0,65 [-0,60; 1,89]	p = 0,31
Lurasidon 40 mg	79/118	25,04 (5,18)	17,91 (5,62)	-7,13 (5,53)	-5,95 (0,52)	0,27 [-1,16; 1,70]	p = 0,71
Lurasidon 120 mg	68/118	24,79 (5,06)	18,99 (4,08)	-5,81 (5,55)	-5,18 (0,56)	1,04 [-0,44; 2,52]	p = 0,17
Olanzapin 15 mg	87/121	24,13 (5,65)	17,74 (5,53)	-6,39 (4,93)	-6,22 (0,50)		
Vergleich mit Quetiapin							

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS-MD [95 %-KI]	p-Wert
		Studienbeginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Studie D1050233							
Lurasidon gepoolt	184/246	24,36 (4,09)	18,42 (4,52)	-5,94 (4,39)	-5,29 (0,31)	0,10 [-0,95; 1,16]	p = 0,85
Lurasidon 80 mg	89/125	24,39 (3,67)	18,64 (4,41)	-5,75 (3,88)	-5,05 (0,44)	0,34 [-0,88; 1,56]	p = 0,58
Lurasidon 160 mg	95/121	24,34 (4,47)	18,22 (4,63)	-6,12 (4,84)	-5,53 (0,44)	-0,13 [-1,35; 1,08]	p = 0,83
Quetiapin XR 600 mg	99/116	24,25 (3,39)	18,58 (4,34)	-5,68 (4,02)	-5,39 (0,44)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	80/132	17,49 (4,40)	16,24 (5,39)	-1,25 (4,10)	-0,95 (0,36)	-0,17 [-1,43; 1,10]	p = 0,79
Quetiapin XR 200-600 mg	35/72	18,43 (3,57)	16,74 (4,10)	-1,69 (3,01)	-0,78 (0,53)		

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002, D1050231 und D1050233) und Monat 12 (Studie: D1050234 und D1050237)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, MD = Mittelwertdifferenz, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Die Auswertung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ ergab im MMRM in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002 und D1050237) keine signifikanten Unterschiede (p = 0,91 bzw. p = 0,95) zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon (gepoolt aus 40 und 80 mg Lurasidon in D1001002 bzw. 40-120 mg in D1050237) und dem Vergleichstherapie-Arm mit 4 mg Risperidon (LS-MD = -0,09, 95 %-KI [-1,61; 1,44] bzw. 0,0, 95 %-KI [-0,9; 1,0]; siehe Tabelle 4-45).

Auch in der Studie D1050231 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,31) zwischen der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) und 15 mg Olanzapin (LS-MD = 0,65, 95 %-KI [-0,60; 1,89]; siehe Tabelle 4-45).

Bei der Behandlung mit 600 mg bzw. 200-600 mg Quetiapin XR zeigten sich in den Studien D1050233 und D1050234 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (p = 0,85 bzw. p = 0,79) gegenüber der Behandlung mit Lurasidon (gepoolten Daten der Behandlung mit 80 und

160 mg bzw. 40-160 mg) mit einer LS-MD von 0,10, 95 %-KI [-0,95; 1,16] bzw. -0,17, 95 %-KI [-1,43; 1,10] (siehe Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studienbeginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Lurasidon gepoolt	254	25,16 (6,19)	23,52 (6,88)	-1,65 (4,93)	-1,65 (0,33)	0,03 [-1,40; 1,46]	p = 0,97
Lurasidon 40 mg	125	25,16 (6,29)	23,54 (7,34)	-1,62 (5,46)	-1,62 (0,47)	0,05 [-1,52; 1,62]	p = 0,95
Lurasidon 80 mg	129	25,16 (6,11)	23,50 (6,44)	-1,67 (4,36)	-1,67 (0,46)	0,01 [-1,56; 1,57]	p = 1,00
Risperidon 4 mg	64	24,20 (5,53)	22,53 (7,29)	-1,67 (5,05)	-1,67 (0,65)		
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	410	18,80 (4,62)	17,83 (4,92)	-0,97 (3,86)	-1,10 (0,18)	0,10 [-0,49; 0,69]	p = 0,73
Risperidon 2-6 mg	197	19,04 (4,38)	17,94 (4,66)	-1,09 (4,31)	-1,20 (0,25)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						0,09 [-0,45; 0,63]	p = 0,75
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	236	24,33 (4,85)	19,71 (5,18)	-4,62 (5,70)	-4,59 (0,31)	0,86 [-0,18; 1,90]	p = 0,11
Lurasidon 40 mg	118	24,37 (4,87)	19,19 (5,75)	-5,18 (5,73)	-5,12 (0,44)	0,33 [-0,87; 1,53]	p = 0,59
Lurasidon 120 mg	118	24,29 (4,85)	20,23 (4,50)	-4,06 (5,65)	-4,06 (0,44)	1,38 [0,18; 2,59]	p = 0,02
Olanzapin 15 mg	121	24,41	18,94	-5,47	-5,45		

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
		(5,71)	(5,75)	(5,32)	(0,43)		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Lurasidon gepoolt	246	24,22 (4,18)	19,58 (5,24)	-4,64 (4,96)	-4,59 (0,27)	0,30 [-0,63; 1,24]	p = 0,52
Lurasidon 80 mg	125	24,23 (3,78)	19,89 (5,15)	-4,34 (4,40)	-4,29 (0,38)	0,60 [-0,46; 1,67]	p = 0,27
Lurasidon 160 mg	121	24,21 (4,57)	19,26 (5,33)	-4,95 (5,49)	-4,90 (0,38)	-0,00 [-1,08; 1,07]	p = 0,99
Quetiapin XR 600 mg	116	24,02 (3,60)	19,11 (4,50)	-4,91 (4,31)	-4,89 (0,39)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	132	17,92 (4,37)	17,19 (5,17)	-0,73 (3,90)	-0,76 (0,30)	-0,36 [-1,34; 0,62]	p = 0,47
Quetiapin XR 200-600 mg	72	18,90 (3,88)	18,63 (4,55)	-0,28 (3,13)	-0,40 (0,41)		

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Berechnungen basieren auf einem ANOVA Modell

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, MD = Mittelwertdifferenz, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Die Auswertung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ ergab im ANCOVA-Modell in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002 und D1050237) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit Lurasidon (gepoolt aus 40 und 80 mg Lurasidon in D1001002 bzw. 40-120 mg in D1050237) und dem Vergleichstherapie-Arm mit 4 mg Risperidon (LS-MD = 0,03, 95 %-KI [-1,40; 1,46], p = 0,97 bzw. 0,10, 95 %-KI [-0,49; 0,69], p = 0,73; siehe Tabelle 4-46).

Im Vergleich zu der Behandlung mit 15 mg Olanzapin zeigte sich in der Studie D1050231 ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) mit einer LS-MD von 0,86, 95 %-KI [-0,18; 1,90], p = 0,11 (siehe Tabelle 4-46).

Bei der Behandlung mit 600 mg bzw. 200-600 mg Quetiapin XR zeigten sich in den Studien D1050233 und D1050234 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Behandlung mit Lurasidon (gepoolten Daten der Behandlung mit 80 und 160 mg bzw. 40-160 mg) mit einer LS-MD von 0,30, 95 %-KI [-0,63; 1,24], p = 0,52 bzw. -0,36, 95 %-KI [-1,34; 0,62], p = 0,47 (siehe Tabelle 4-46).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit p = 0,92 (MMRM-Modell) und p = 0,93 (ANCOVA-Modell) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

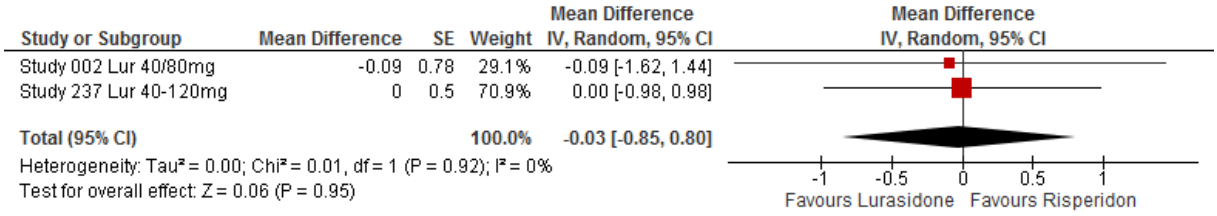

Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte im MMRM-Modell für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ mit $I^2 = 0\,\%$ und $p = 0{,}92$ keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden bestätigt und zeigten mit $p = 0{,}95$ und einer MD von -0,03, 95 %-KI [-0,85; 0,80] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Abbildung 6).

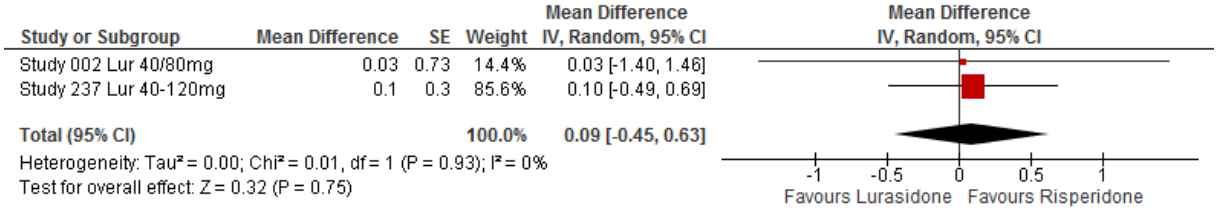

Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte im ANCOVA-Modell für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ mit $I^2 = 0\,\%$ und $p = 0{,}93$ keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden bestätigt und zeigten mit $p = 0{,}75$ und einer MD von 0,09, 95 %-KI [-0,45; 0,63] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Abbildung 7).

4.3.1.3.1.5 Endpunkt CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*) – 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.

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Die CGI-S ist eine klinische Erhebung des aktuellen Krankheitsgrades eines Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala, wobei ein hoher Score einen schwereren Krankheitsgrad widerspiegelt. Die CGI-S wurde im Rahmen der Visiten zu Studienbeginn und in Wochen 1 bis 6 (ausgenommen Woche 5) bzw. bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie erhoben.
D1050237	Die CGI-S ist eine klinische Erhebung des aktuellen Krankheitsgrades eines Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala, wobei ein hoher Score einen schwereren Krankheitsgrad widerspiegelt. Im Anschluss an ein klinisches Interview, kann die CGI-S innerhalb von 1-2 Minuten ausgefüllt werden. Die Beurteiler mussten bestimmte Schulungs- und Weiterbildungskriterien erfüllen, bevor sie für die Studie als Beurteiler zertifiziert wurden. Die Beurteiler erhielten vor Studienbeginn eine spezielle Schulung und Weiterbildung bezüglich dieser Bewertung. Die Erhebung des PANSS und der CGI-S für einen bestimmten Patienten erfolgte, wenn möglich, im gesamten Studienverlauf durch den gleichen Beurteiler. Die Beurteiler erhielten eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Es konnten Daten bezüglich der Zuverlässigkeit der Beurteiler erhoben werden. Die Erfassung des klinischen Gesamteindrucks zum Schweregrad der Erkrankung mittels CGI-S erfolgte zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), Tag 7 und 21, nach 6 Wochen, sowie in den Monaten 3, 6, 9 und 12 bzw. bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie.
D1050231	Die CGI-S ist eine klinische Erhebung des aktuellen Krankheitsgrades eines Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala, wobei ein hoher Score einen schwereren Krankheitsgrad widerspiegelt. Im Anschluss an ein klinisches Interview, kann die CGI-S innerhalb von 1-2 Minuten ausgefüllt werden. Die Beurteiler erhielten vor Studienbeginn eine spezielle Schulung und Weiterbildung bezüglich dieser Bewertung. Die empfohlene Bewertungsreihenfolge, welche mindestens 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation stattfand, war folgende: 1) MADRS; 2) BAS; 3) SAS; 4) AIMS; 5) PANSS; 6) CGI-S. Änderungen in der Reihenfolge wurden nicht als Protokollverletzung angesehen. Die Erhebung der CGI-S sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Zudem sollte die Bewertung anhand einer bestimmten Skala jeweils nur durch einen Beurteiler für alle Patienten erfolgen. Die Beurteiler erhielten eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Die Patienten wurden ausschließlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen. Die Erfassung des klinischen Gesamteindrucks zum Schweregrad der Erkrankung mittels CGI-S erfolgte zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), an Tag 4, nach einer Woche und anschließend einmal wöchentlich bis zum Studienende (Tag 42 = 6 Wochen) bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch.
D1050233	Die CGI-S ist eine klinische Erhebung des aktuellen Krankheitsgrades eines Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala, wobei ein hoher Score einen schwereren Krankheitsgrad widerspiegelt. Im Anschluss an ein klinisches Interview, kann die CGI-S innerhalb von 1-2 Minuten ausgefüllt werden. Die Beurteiler erhielten vor Studienbeginn eine spezielle Schulung und Weiterbildung bezüglich dieser Bewertung. Die Erfassung des klinischen Gesamteindrucks zum Schweregrad der Erkrankung mittels CGI-S erfolgte zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), an Tag 4, nach einer Woche und anschließend einmal wöchentlich bis zum Studienende (Tag 42 = 6 Wochen) bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch.
D1050234	Die CGI-S ist eine klinische Erhebung des aktuellen Krankheitsgrades eines Patienten anhand einer 7-Punkte-Skala, wobei ein hoher Score einen schwereren Krankheitsgrad widerspiegelt.

	Im Anschluss an ein klinisches Interview, kann die CGI-S innerhalb von 1-2 Minuten ausgefüllt werden. Die Beurteiler erhielten vor Studienbeginn eine spezielle Schulung und Weiterbildung bezüglich dieser Bewertung. Die Erfassung des klinischen Gesamteindrucks zum Schweregrad der Erkrankung mittels CGI-S erfolgte an Tag 42 in der Studie D1050233 (= Tag 0 von Studie D1050234), sowie in den Monaten 3, 6, 9 und 12 der Studie D1050234 bzw. bei einem vorzeitigen Studienabbruch.

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ 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
D1001002	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050231	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
D1050237	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „CGI-S (Clinical Global Impression – Severity Scale)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben, die Verblindung wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip, wobei die Umsetzung des ITT-Prinzips nur in Studie D1050233 adäquat erfolgte. Die Transparenz der berichteten Ergebnisse weist auf eine hohe methodische Qualität der Auswertung dieser Studie hin. Ferner gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studie D1050233 als „niedrig“ eingestuft.

Während in den übrigen vier Studien ebenfalls keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vorliegen, umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) aufgrund der

Studienabbrüche in Woche 6 bzw. in Monat 12 jeweils weniger als 70 % der ITT-Population. Die *Drop out*-Raten waren dabei – bis auf Studie D1050234 mit Quetiapin – im Lurasidon-Arm jeweils höher als im Vergleichsarm (in Woche 6 > 32 % vs. > 28 % und in Monat 12 > 60 % vs. > 49 %) , das ITT-Prinzip wurde damit nicht adäquat umgesetzt. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial dieser vier Studien für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „*CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)*“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Lurasidon gepoolt	171/254	4,50 (0,88)	3,88 (1,13)	-0,62 (1,04)	-0,39 (0,08)	0,08 [-0,25; 0,41]	p = 0,65
Lurasidon 40 mg	88/125	4,51 (0,91)	3,91 (1,20)	-0,60 (1,08)	-0,40 (0,11)	0,07 [-0,30; 0,43]	p = 0,71
Lurasidon 80 mg	83/129	4,48 (0,86)	3,84 (1,06)	-0,64 (1,01)	-0,38 (0,11)	0,08 [-0,28; 0,45]	p = 0,65
Risperidon 4 mg	54/64	4,30 (0,63)	3,69 (1,06)	-0,61 (1,02)	-0,46 (0,15)		
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	156/410	3,4 (0,7)	2,8 (0,8)	-0,5 (0,8)	-0,4 (0,1)	-0,0 [-0,2; 0,2]	p = 0,93
Risperidon 2-6 mg	101/198	3,5 (0,6)	3,0 (0,9)	-0,5 (0,8)	-0,4 (0,1)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						0,02 [-0,15; 0,19]	p = 0,81
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studienbeginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Lurasidon gepoolt	147/237	4,98 (0,65)	3,40 (0,90)	-1,59 (0,96)	-1,42 (0,07)	0,13 [-0,11; 0,37]	p = 0,28
Lurasidon 40 mg	79/119	4,99 (0,65)	3,30 (0,92)	-1,68 (0,99)	-1,46 (0,10)	0,09 [-0,18; 0,36]	p = 0,53
Lurasidon 120 mg	68/118	4,97 (0,65)	3,50 (0,87)	-1,47 (0,91)	-1,37 (0,11)	0,18 [-0,10;0,46]	p = 0,21
Olanzapin 15 mg	87/122	4,89 (0,65)	3,25 (0,77)	-1,63 (0,86)	-1,55 (0,10)		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Lurasidon gepoolt	184/246	4,94 (0,55)	3,19 (0,85)	-1,75 (0,90)	-1,60 (0,07)	0,10 [-0,13; 0,33]	p = 0,39
Lurasidon 80 mg	89/125	4,94 (0,55)	3,33 (0,94)	-1,62 (0,95)	-1,47 (0,10)	0,23 [-0,03; 0,50]	p = 0,09
Lurasidon 160 mg	95/121	4,93 (0,55)	3,05 (0,74)	-1,87 (0,84)	-1,73 (0,09)	-0,03 [-0,29; 0,24]	p = 0,85
Quetiapin XR 600 mg	99/116	4,88 (0,56)	3,12 (0,91)	-1,76 (1,00)	-1,70 (0,09)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	80/132	2,91 (0,70)	2,76 (0,77)	-0,15 (0,66)	0,01 (0,08)	-0,16 [-0,44; 0,12]	p = 0,27
Quetiapin XR 200-600 mg	35/72	3,00 (0,59)	2,80 (0,72)	-0,20 (0,68)	0,17 (0,12)		

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002, D1050231 und D1050233) und Monat 12 (Studie: D1050234 und D1050237)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, MD = Mittelwertdifferenz, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Der Score auf der „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale*)" ergab im MMRM keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002: p = 0,65 und D1050237: p = 0,93; siehe Tabelle 4-49). Mit 0,39 Punkten im Vergleich zu 0,46 Punkten sank der Score mit einer LS-MD von 0,08, 95 %-KI [-0,25; 0,41] in der Studie D1001002 weniger stark im gepoolten Lurasidon-Behandlungsarm (gepoolt aus den

Behandlungsgruppen mit 40 und 80 mg Lurasidon) als in der Risperidongruppe. Dahingegen sank der Score auf der CGI-S in der Studie D1050237 mit 0,4 Punkten sowohl in der Lurasidongruppe als unter der Behandlung mit der Vergleichstherapie gleich stark (siehe Tabelle 4-49).

Auch in der Studien D1050231 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,28) zwischen der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) und 15 mg Olanzapin (LS-MD = 0,13, 95 %-KI [-0,11; 0,37]; siehe Tabelle 4-49).

Bei der Behandlung mit 600 mg bzw. 200-600 mg Quetiapin XR zeigten sich in den Studien D1050233 und D1050234 ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (p = 0,39 bzw. p = 0,27) gegenüber der Behandlung mit Lurasidon (gepoolten Daten der Behandlung mit 80 und 160 mg bzw. 40-160 mg) mit einer LS-MD von 0,10, 95 %-KI [-0,13; 0,33] bzw. -0,16, 95 %-KI [-0,44; 0,12] (siehe Tabelle 4-49).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Lurasidon gepoolt	254	4,56 (0,90)	4,24 (1,25)	-0,32 (1,10)	-0,32 (0,07)	0,09 [-0,22; 0,39]	p = 0,57
Lurasidon 40 mg	125	4,58 (0,94)	4,22 (1,30)	-0,36 (1,14)	-0,36 (0,10)	0,05 [-0,29; 0,38]	p = 0,79
Lurasidon 80 mg	129	4,53 (0,85)	4,25 (1,21)	-0,28 (1,06)	-0,28 (0,10)	0,13 [-0,20; 0,46]	p = 0,45
Risperidon 4 mg	64	4,31 (0,66)	3,91 (1,19)	-0,41 (1,11)	-0,41 (0,14)		
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	410	3,41 (0,64)	3,21 (0,89)	-0,20 (0,87)	-0,21 (0,04)	0,06 [-0.06; 0,19]	p = 0,32
Risperidon 2-6 mg	198	3,48 (0,59)	3,20 (0,86)	-0,28 (0,76)	-0,28 (0,05)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						0,06 [-0,05; 0,17]	p = 0,25
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	237	4,96 (0,64)	3,79 (1,06)	-1,17 (1,09)	-1,17 (0,07)	0,24 [0,02; 0,46]	p = 0,04
Lurasidon 40 mg	119	4,96 (0,66)	3,74 (1,12)	-1,22 (1,12)	-1,22 (0,09)	0,19 [-0,07; 0,45]	p = 0,15
Lurasidon 120 mg	118	4,98 (0,63)	3,85 (0,99)	-1,12 (1,06)	-1,12 (0,09)	0,29 [0,03;0,55]	p = 0,03
Olanzapin 15 mg	122	4,91 (0,68)	3,56 (0,98)	-1,35 (1,06)	-1,41 (0,09)		

Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Lurasidon gepoolt	246	4,99 (0,55)	3,59 (1,16)	-1,40 (1,12)	-1,36 (0,07)	0,19 [-0,04; 0,42]	p = 0,10
Lurasidon 80 mg	125	4,99 (0,53)	3,73 (1,14)	-1,26 (1,12)	-1,22 (0,09)	0,32 [0,06; 0,58]	p = 0,02
Lurasidon 160 mg	121	4,98 (0,58)	3,45 (1,16)	-1,54 (1,11)	-1,49 (0,09)	0,05 [-0,21; 0,32]	p = 0,69
Quetiapin XR 600 mg	116	4,89 (0,59)	3,34 (1,05)	-1,54 (1,13)	-1,55 (0,10)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	132	1,94 (0,54)	3,04 (0,94)	-1,90 (1,10)	0,05 (0,08)	-0,19 [-0,44; 0,06]	p = 0,14
Quetiapin XR 200-600 mg	72	4,92 (0,58)	3,39 (1,17)	-1,53 (1,19)	0,24 (0,11)		

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Berechnungen basieren auf einem ANOVA Modell

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, MD = Mittelwertdifferenz, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Der Score auf der „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale*)" ergab im ANCOVA-Modell keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002: p = 0,57 und D1050237: p = 0,32; siehe Tabelle 4-50). Mit 0,32 Punkten im Vergleich zu 0,41 Punkten sank der Score mit einer LS-MD von 0,09, 95 %-KI [-0,22; 0,39] in der Studie D1001002 weniger stark im gepoolten Lurasidon-Behandlungsarm (gepoolt aus den Behandlungsgruppen mit 40 und 80 mg Lurasidon) als in der Risperidongruppe. Auch in der Studien D1050237 sank der Score auf der CGI-S mit 0,21 Punkten im Vergleich zu 0,28 Punkten weniger stark in der Lurasidongruppe als unter der Behandlung mit der Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4-50).

In der Studien D1050231 zeigte der Vergleich zwischen der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) und 15 mg Olanzapin einen signifikanten Vorteil (p = 0,04) zugunsten von Olanzapin (LS-MD = 0,24, 95 %-KI [0,02; 0,46]; siehe Tabelle 4-50).

Bei der Behandlung mit 600 mg bzw. 200-600 mg Quetiapin XR zeigten sich in den Studien D1050233 und D1050234 wiederum keine signifikanten Unterschiede (p = 0,10 bzw. p = 0,14) gegenüber der Behandlung mit Lurasidon (gepoolten Daten der Behandlung mit 80 und 160 mg bzw. 40-160 mg) mit einer LS-MD von 0,19, 95 %-KI [-0,04; 0,42] bzw. -0,19, 95 %-KI [-0,44; 0,06] (siehe Tabelle 4-50).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „CGI-S (Clinical Global Impression – Severity Scale)“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit $p = 0,46$ (MMRM-Modell) und $p = 0,85$ (ANCOVA-Modell) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind in Abbildung 8 und Abbildung 9 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

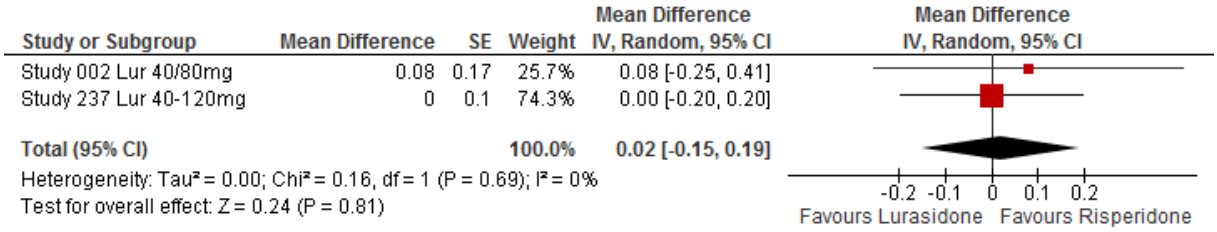

Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte im MMRM-Modell für den Endpunkt „CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ mit $I^2 = 0$ % und p = 0,69 keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden bestätigt und zeigten mit p = 0,81 und einer MD von 0,02, 95 %-KI [-0,15; 0,19] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Abbildung 8).

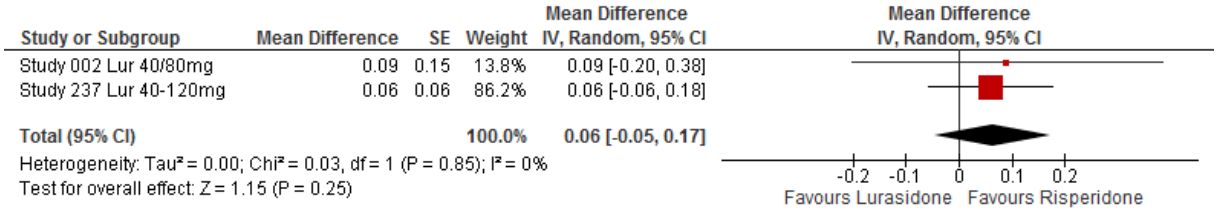

Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

Die aggregierte Meta-Analyse zeigte im ANCOVA-Modell für den Endpunkt „CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale*)“ mit $I^2 = 0$ % und p = 0,85 keinen Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden bestätigt und zeigten mit p = 0,25 und einer MD von 0,06, 95 %-KI [-0,05; 0,17] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Abbildung 9).

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Rückfallrate – 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.

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Rückfallrate“

Studie	Operationalisierung
D1001002	nicht zutreffend
D1050237	Ein psychotischer Rückfall wurde als Verschlechterung des PANSS-Gesamtscores um > 30 % seit Tag 0 bei einem CGI-S ≥ 3 definiert, oder eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Verschlechterung der Psychose oder das Aufkommen suizidaler Gedanken oder Mordgedanken sowie das Risiko der Selbstverletzung oder der Verletzung anderer. Der PANSS-Score wurde bei den Visiten im Prüfzentrum erhoben. Zusätzlich wurden alle Patienten einmal wöchentlich telefonisch kontaktiert, um UE, Compliance und Befinden zu erfassen. Wurde während oder zwischen diesen Kontakten eine Hospitalisierung des Patienten wegen Verschlechterung der Psychose bekannt bzw. notwendig, so musste dies im CRF (inkl. Aufnahme- und ggf. Entlassungsdatum) dokumentiert werden. Die Entscheidung zur Hospitalisierung wurde im Rahmen der Routineversorgung getroffen und war nicht durch Studienvorgaben geregelt.
D1050231	nicht zutreffend
D1050233	nicht zutreffend
D1050234	Ein psychotischer Rückfall wurde als Verschlechterung des PANSS-Gesamtscores um ≥ 30 % seit Tag 0 bei einem CGI-S ≥ 3 definiert, oder eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Verschlechterung der Psychose oder das Aufkommen suizidaler Gedanken oder Mordgedanken sowie das Risiko der Selbstverletzung oder der Verletzung anderer. Der PANSS-Score wurde im Rahmen von Visiten im Prüfzentrum erhoben. Zusätzlich wurden alle Patienten einmal wöchentlich telefonisch kontaktiert, um UE, Compliance und Befinden zu erfassen. Wurde während oder zwischen diesen Kontakten eine Hospitalisierung des Patienten wegen Verschlechterung der Psychose bekannt bzw. notwendig, so musste dies im Case Report Form (CRF, inkl. Aufnahme- und ggf. Entlassungsdatum) dokumentiert werden. Die Entscheidung zur Hospitalisierung wurde im Rahmen der Routineversorgung getroffen und war nicht durch Studienvorgaben geregelt.

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Rückfallrate“ 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
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Rückfallrate“ wurde in den beiden Studien D1050234 und D1050237 verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde dabei adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für beide Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Rückfallrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**			**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Tage**	***Hazard Ratio* [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon				
Studie D1050237				
Lurasidon 40-120 mg	410	82 (20,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,31 [0,87; 1,97] p = 0,19
Risperidon 2-6 mg	198	32 (16,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	
Vergleich mit Quetiapin				
Studie D1050234				
Lurasidon 80-160 mg	139	29 (20,9)	376 [n.e.; n.e.]	0,73 [0,41; 1,29] p = 0,28
Quetiapin XR 600 mg	79	21 (26,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	
a: Anzahl Patienten in der Auswertung KI = Konfidenzintervall, n.e. = nicht erreicht Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Relapse*-Population.				

In der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) erlitten im Auswertungszeitraum 20,0 % (82/410) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon (40-120 mg/Tag) und 16,2 % (32/198) der Patienten in der Vergleichsgruppe mit Risperidon (2-6 mg/Tag) einen psychotischen Rückfall.

In beiden Behandlungsgruppen wurde ein Rückfall innerhalb des Auswertungszeitraums nicht erreicht. In Bezug auf das Risiko einen psychotischen Rückfall zu erleiden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen (HR = 1,31, 95 %-KI [0,87; 1,97], p = 0,19; siehe Tabelle 4-53).

In der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) erlitten im Auswertungszeitraum 20,9 % (29/139) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon (80-160 mg/Tag) einen psychotischen Rückfall, wohingegen 26,6 % (21/79) der Patienten in der Vergleichsgruppe mit Quetiapin XR (600 mg) einen Rückfall in eine Psychose erlitten. Die mediane Zeit bis zu einem Rückfall lag in der Lurasidongruppe bei 376 Tagen (95 %-KI [n.e.; n.e.]. Bei der Quetiapingruppe wurde die mediane Zeit bis zu einem Rückfall im Auswertungszeitraum nicht erreicht. In Bezug auf das Risiko einen psychotischen Rückfall zu erleiden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen (HR = 0,73, 95 %-KI [0,41; 1,29], p = 0,28; siehe Tabelle 4-53).

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.

Der Endpunkt „Rückfallrate“ wurde lediglich in den Studien D1050234 und D1050237 erhoben.

Für den Vergleich mit Quetiapin (D1050234) und Risperidon (D1050237) liegt jeweils nur eine Studie vor, sodass kein Pooling möglich war.

4.3.1.3.1.7 Endpunkt Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus

4.3.1.3.1.7.1 Endpunkt Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen– 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.

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“

Studie	Operationalisierung
D1001002	nicht zutreffend
D1050237	nicht zutreffend
D1050231	In den ersten drei Behandlungswochen der sechswöchigen Behandlungsphase waren alle Patienten hospitalisiert. Erfüllten die Patienten die Kriterien für eine Entlassung aus der Hospitalisierung, so konnte diese nach Abschluss der vorgesehenen Untersuchungen an Tag 21 erfolgen. Im CRF wurde, wenn zutreffend, das Entlassungsdatum dokumentiert und angegeben, ob ein Patient nach Ablauf der sechs Behandlungswochen weiterhin in Hospitalisierung verblieb.
D1050233	In den ersten drei Behandlungswochen der sechswöchigen Behandlungsphase waren alle Patienten hospitalisiert. Erfüllten die Patienten die Kriterien für eine Entlassung aus der Hospitalisierung, so konnte diese nach Abschluss der vorgesehenen Untersuchungen an Tag 21 erfolgen. Im CRF wurde, wenn zutreffend, das Entlassungsdatum dokumentiert und angegeben, ob ein Patient nach Ablauf der sechs Behandlungswochen weiterhin in Hospitalisierung verblieb.
D1050234	nicht zutreffend

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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ 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
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ wurde in den beiden Studien D1050231 und D1050233 verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde dabei adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und

Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für beide Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231[b]					
Lurasidon gepoolt	228	62 (27,2)	0,86 [0,61; 1,20] p = 0,38	0,81 [0,50; 1,31] p = 0,38	-0,05 [-0,15; 0,06] p = 0,46
Lurasidon 40 mg	118	33 (28,0)	0,88 [0,60; 1,31] p = 0,53	0,84 [0,48; 1,46] p = 0,53	-0,04 [-0,16; 0,09] p = 0,63
Lurasidon 120 mg	110	29 (26,4)	0,83 [0,55; 1,25] p = 0,38	0,77 [0,44; 1,37] p = 0,38	-0,05 [-0,18; 0,07] p = 0,46
Olanzapin 15 mg	120	38 (31,7)			
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	242	55 (22,7)	0,90 [0,61; 1,33] p = 0,60	0,87 [0,52; 1,46] p = 0,60	-0,03 [-0,13; 0,08] p = 0,70
Lurasidon 80 mg	124	31 (25,0)	0,99 [0,64; 1,54] p = 0,97	0,99 [0,55; 1,78] p = 0,97	-0,00 [-0,12; 0,12] p = 0,91
Lurasidon 160 mg	118	24 (20,3)	0,81 [0,50; 1,30] p = 0,38	0,76 [0,41; 1,40] p = 0,38	-0,05 [-0,17; 0,07] p = 0,46
Quetiapin XR 600 mg	115	29 (25,2)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Die Auswertung umfasst die 11 Patienten unter Lurasidon-/Olanzapin Einnahme, für die nachträglich noch Informationen bezüglich der Hospitalisierung zur Verfügung standen (Tabelle 14.1.5.3: Errata) ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

In der Studie D1050231 wurden 27,2 % (62/228) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) versus 31,7 % (38/120) der Patienten unter der Behandlung mit 15 mg Olanzapin nach ≥ 6 Wochen aus dem Krankenhaus entlassen (siehe Tabelle 4-56).

In der Studie D1050233 wurden 22,7 % (55/242) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 80 und 160 mg Lurasidon) versus 25,2 % (29/115) der Patienten unter der Behandlung mit 600 mg Quetiapin XR nach ≥ 6 Wochen aus dem Krankenhaus entlassen (siehe Tabelle 4-56).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in beiden Studien in Bezug auf den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin bzw. Quetiapin (siehe Tabelle 4-56).

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.

Der Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“wurde lediglich in den Studien D1050231 und D1050233erhoben.

Für den Vergleich mit Olanzapin (D1050231) und Quetiapin (D1050233) liegt jeweils nur eine Studie vor, sodass kein Pooling möglich war.

4.3.1.3.1.7.2 Endpunkt Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose – 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.

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“

Studie	Operationalisierung
D1001002	nicht zutreffend
D1050237	Eine Hospitalisierung des Patienten wegen Verschlechterung der Psychose musste im CRF auf einer speziellen Seite mit Datum der Einweisung und ggf. Entlassung dokumentiert werden. Wurde der Patient während der Beobachtungsdauer nicht wegen Verschlechterung der Symptomatik eingewiesen, war im CRF zu Studienende das Feld „nein“ anzukreuzen.
D1050231	nicht zutreffend
D1050233	nicht zutreffend
D1050234	Eine Hospitalisierung des Patienten wegen Verschlechterung der Psychose musste im CRF auf einer speziellen Seite mit Datum der Einweisung und ggf. Entlassung dokumentiert werden. Wurde der Patient während der Beobachtungsdauer nicht wegen Verschlechterung der Symptomatik stationär aufgenommen, war im CRF zu Studienende das Feld „nein“ anzukreuzen.

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ 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
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ wurde in den beiden Studien D1050234 und D1050237 verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde dabei adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für beide Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**			**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Tage**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon				
Studie D1050237				
Lurasidon 40-120 mg	410	27 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,97 [0,50; 1,89] p = 0,92
Risperidon 2-6 mg	198	13 (6,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	
Vergleich mit Quetiapin				
Studie D1050234				
Lurasidon 80-160 mg	139	10 (7,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,43 [0,19; 1,00][b] p = 0,05
Quetiapin XR 600 mg	79	13 (16,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: HR = 0,433 (95 %-KI [0,188; 0,995]), p = 0,049.

KI: Konfidenzintervall, n.e.: nicht erreicht

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Relapse-Population.

In der Studie D1050237 wurden 6,6 % (27/410) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon (40 und 120 mg Lurasidon) versus 6,6 % (13/198) der Patienten unter der Behandlung mit 2-6 mg Risperidon aufgrund einer Verschlechterung der Psychose erneut ins Krankenhaus eingewiesen (siehe Tabelle 4-59). Das Risiko der Re-Hospitalisierung war zwischen beiden Therapiearmen vergleichbar hoch (HR = 0,97 [0,50; 1,89], p = 0,92; siehe Tabelle 4-59).

In der Studie D1050234 wurden 7,2 % (10/139) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon (80 und 160 mg Lurasidon) versus 16,5 % (13/79) der Patienten unter der Behandlung mit 600 mg Quetiapin XR aufgrund einer Verschlechterung der Psychose erneut

ins Krankenhaus eingewiesen (siehe Tabelle 4-59). Das Risiko der Re-Hospitalisierung war unter der Behandlung mit Quetiapin höher als in der Lurasidongruppe (HR = 0,43 [0,19; 1,00], p = 0,05; siehe Tabelle 4-59). Das nicht gerundete Ergebnis (HR = 0,433 (95 %-KI [0,188; 0,995]), p = 0,049) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Lurasidon gegenüber Quetiapin in der Langzeitstudie D1050234.

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.

Der Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ wurde lediglich in den Studien D1050234 und D1050237 erhoben.

Für den Vergleich mit Quetiapin (D1050234) und Risperidon (D1050237) liegt jeweils nur eine Studie vor, sodass kein Pooling möglich war.

4.3.1.3.1.8 Endpunkt Lebensqualität nach QWB-SA – 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.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Lebensqualität nach QWB-SA“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Keine explizite Erfassung der Lebensqualität.
D1050237	Keine explizite Erfassung der Lebensqualität.
D1050231	Keine explizite Erfassung der Lebensqualität.
D1050233	Der Interview-gestützte Fragebogen umfasste Items zur Messung der Mobilität (z. B. Fährt die Person ein Auto oder verwendet sie öffentliche Verkehrsmittel?), der körperlichen Aktivität (z. B. Kann die Person genauso schnell und weit gehen wie andere Personen im gleichen Alter?), der sozialen Aktivität (z. B. Nimmt die Person ohne Hilfe an sozialen Aktivitäten teil?) und der subjektiven Symptome, einschließlich somatischer, kognitiver und emotionaler Symptome. Der QWB wurde bereits zur Bewertung von verschiedenen Behandlungsinterventionen herangezogen, da er mit dem *Quality Adjusted Life Years* (QALYs) oder „*well years“ of life* vergleichbar ist und auch bei schizophrenen Patientenpopulationen validiert wurde. Die Lebensqualität des Patienten wurde mittels des standardisierten Fragebogens QWB-SA (*Quality of Well-Being Scale, Self Administered Version*) zu Studienbeginn (Tag 0) und in Woche 6 durch einen geschulten Interviewer im Prüfzentrum erfasst. Der Patient füllte den Fragebogen nicht selber aus.
D1050234	Der Interview-gestützte Fragebogen umfasste Items zur Messung der Mobilität (z. B. fährt die Person ein Auto oder verwendet sie öffentliche Verkehrsmittel?), der körperlichen Aktivität (z. B. kann die Person genauso schnell und weit gehen wie andere Personen im gleichen Alter?), der sozialen Aktivität (z. B. Nimmt die Person ohne Hilfe an sozialen Aktivitäten teil?) und der subjektiven Symptome, einschließlich somatischer, kognitiver und emotionaler Symptome. Der QWB wurde bereits zur Bewertung von verschiedenen Behandlungsinterventionen herangezogen, da er mit dem *Quality Adjusted Life Years* (QALYs) oder „*well years“ of life* vergleichbar ist und auch bei schizophrenen Patientenpopulationen validiert wurde. Die Lebensqualität der Patienten wurde mittels des standardisierten Fragebogens QWB-SA (*Quality of Well-Being Scale, Self Administered Version*) zu Studienbeginn (= Tag 42 von Studie D1050233) und nach 3 und 6 Monaten sowie am Studienende (nach 12 Monaten) der Studie D1050234 oder bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie erhoben. Die Erfassung erfolgte jeweils durch einen geschulten Interviewer im Prüfzentrum. Der Patient füllte den Fragebogen nicht selber aus.

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Lebensqualität nach QWB-SA“ 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
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
D1050234	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Lebensqualität nach QWB-SA“ wurde in den beiden Studien D1050233 und D1050234 verblindet erhoben, die Verblindung wurde dabei adäquat umgesetzt.

Die Auswertungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip, wobei die Umsetzung des ITT-Prinzips in Studie D1050233 adäquat erfolgte. Die Transparenz der berichteten Ergebnisse weist auf eine hohe methodische Qualität der Auswertung dieser Studie hin. Ferner gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkteerheber und nicht der Patient selbst die Eintragungen in den Fragebogen QWB-SA zur Lebensqualität vornahm, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt Lebensqualität in Studie D1050233 jedoch als „hoch“ eingestuft.

Während in Studie D1050234 keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen, umfasste jedoch die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm aufgrund der Studienabbrüche in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population. Die *Drop out*-Rate lag dabei mit > 39 % im Lurasidon-Arm niedriger als im Vergleichsarm mit Quetiapin (> 45 %), das ITT-Prinzip wurde damit nicht adäquat umgesetzt. Zudem wurde der Fragebogen nicht durch den Patienten selbst, sondern durch den Interviewer ausgefüllt. Aufgrund dieser beiden Punkte wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in Studie D1050234 ebenfalls als „hoch“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität nach QWB-SA“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Lebensqualität nach QWB-SA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Analyse)

Studie	**Studienarm**				**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Delta**		
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
Lurasidon gepoolt	218	0,57 (0,20)	0,69 (0,20)	0,12 (0,18)	-0,02 [-0,06; 0,02]	p = 0,28
Lurasidon 80 mg	111	0,57 (0,21)	0,67 (0,21)	0,09 (0,17)	-0,04 [-0,08; 0,00]	p = 0,07
Lurasidon 160 mg	107	0,56 (0,19)	0,70 (0,19)	0,14 (0,19)	-0,00 [-0,04; 0,04]	p = 0,97
Quetiapin XR 600 mg	104	0,58 (0,18)	0,71 (0,19)	0,13 (0,19)		
a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, SD = *Standard Deviation* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.						

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Lebensqualität nach QWB-SA“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie	**Studienarm**				**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Delta**		
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050234						
Lurasidon 40-160 mg	80	0,73 (0,18)	0,83 (0,17)	0,07 (0,16)	0,03 [-0,03; 0,08]	p = 0,31
Quetiapin XR 200-600 mg	39	0,74 (0,19)	0,79 (0,18)	0,04 (0,20)		
a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, SD = *Standard Deviation* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.						

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Lebensqualität nach QWB-SA“ für die beiden Studien D1050233 (Dauer 6 Wochen) und D1050234 (Dauer 12 Monate) im Einzelnen beschrieben. Die Auswertung der Lebensqualität erfolgte in Studie D1050233

anhand einer ANCOVA Analyse, während die Auswertung in Studie D1050234 anhand eines MMRM erfolgte. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse in zwei separaten Tabellen dargestellt.

Die Veränderung der „Lebensqualität nach QWB-SA“ in Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen, siehe Tabelle 4-62) ergab keinen signifikanten Unterschied (p = 0,28) zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon (gepoolt aus 80 und 160 mg Lurasidon) und dem Vergleichstherapie-Arm mit 600 mg Quetiapin XR (LS-MD = -0,02, 95 %-KI [-0,06; 0,02]). Insgesamt erhöhte sich der QWB-SA-Gesamtscore von Studienbeginn bis Ende in dem gepoolten Lurasidonarm um 0,12 (SD = 0,18) Punkte. Dies war ähnlich bei der Vergleichstherapie, in der sich der Gesamtscore um 0,13 (0,19) Punkte verbesserte.

Die Veränderung der „Lebensqualität nach QWB-SA“ in Studie D1050234 (Dauer 12 Monate, siehe Tabelle 4-63) ergab keinen signifikanten Unterschied (p = 0,31) zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon (40 bis 160 mg/Tag) und dem Vergleichstherapie-Arm mit 200-600 mg Quetiapin XR (LS-MD = 0,03, 95 %-KI [-0,03; 0,08]). Insgesamt erhöhte sich der QWB-SA-Gesamtscore von Studienbeginn bis Ende im Lurasidonarm um 0,07 (SD = 0,16) Punkte und unter der Vergleichstherapie um 0,04 (0,20) Punkte.

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.

Der Endpunkt „Lebensqualität nach QWB-SA“ wurde lediglich in den Studien D1050233 und D1050234 erhoben.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

4.3.1.3.1.9 Endpunkt Sicherheit – RCT

4.3.1.3.1.9.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – 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.

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde als jegliches außergewöhnliches medizinisches Ereignis bei Patienten definiert, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Dieses musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen. Ein UE konnte daher jegliches nachteiliges oder unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich klinisch relevante abnormale Laborbefunde), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Anwendung eines Prüfproduktes, unabhängig davon, ob zusammenhängend mit dem Prüfprodukt oder nicht, assoziiert wurde. UEs umfassten das Auftreten einer neuen Erkrankung und die Verschlechterung eines existierenden Zustandes. Sonstige außergewöhnliche Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Studie auftraten, wurden ebenfalls als UEs dokumentiert, z. B. UEs, die während der behandlungsfreien Zeit (einschließlich dem Screening oder der Nachbeobachtungszeit) auftraten, in Zusammenhang mit Studienabläufen und –bewertungen standen, oder unter Placebo stattfanden. Mangelnde Wirksamkeit war ein zu erwartendes Ergebnis und wurde nicht als UE gemeldet, es sei denn, das Ereignis war ungewöhnlich, z. B sehr viel schwerer als erwartet. Veränderungen, die auf normale Wachstums und Entwicklungsprozesse zurückzuführen waren und nicht signifikant bezüglich Vorkommen und Schwere auftraten, wurden nicht als UE angesehen. Zum Beispiel das Eintreten der Menopause zum physiologisch angemessenen Zeitpunkt. Unerwünschte Ereignisse wurden für jeden Patienten ab dem Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme, d. h. der Patient hat die Studie abgebrochen oder abgeschlossen, erfasst und gemeldet. Nach Beendigung der Studienteilnahme eines Patienten, meldete der Prüfarzt oder sein Vertreter unaufgefordert ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), wenn es mindestens als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet wurde. Unerwünschte Ereignisse wurden entweder freiwillig durch den Patienten, durch das Studienpersonal im Rahmen der körperlichen Untersuchungen, oder anhand der Frage „Wie haben Sie sich seit der letzten Befragung gefühlt?“ aufgedeckt. Alle UEs, sowie die notwendigen medizinischen Maßnahmen wurden in der Patientenakte erfasst. Angaben zum UE, Anfangsdatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Enddatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Schwere und die ergriffenen Maßnahmen, sowie die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich Schweregrad und Zusammenhang zur Studienmedikation und/oder den Studienabläufen (zum Zeitpunkt der Erfassung) wurden aufgezeichnet. Alle UEs wurden einzeln und in den Worten des Patienten (wortwörtlich) erfasst, es sei denn, das UE spiegelte nach Einschätzung des Prüfarztes einen anerkannten medizinischen Zustand, eine Krankheit oder ein Syndrom wider. In diesem Fall wurde der Zustand, die Erkrankung oder das Syndrom anstelle des einzelnen Symptoms benannt. Die UEs wurden anschließend gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 11.1 kodiert und einem Preferred Term und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet. Der Prüfarzt bewertete alle UEs bezüglich des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation und ob die Kriterien für ein SUE erfüllt wurden. Handelte es sich um ein SUE, so musste der Sponsor sofort informiert werden. Die Bewertungen erfolgten im Einklang mit den ICH-Leitlinien (*International Conference on Harmonisation*). • Gering: Für gewöhnlich vorübergehende Symptome; kein Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; für gewöhnlich kein Behandlungsbedarf. • Moderat: Ausgeprägte Symptome, die zu Beschwerden beim Patienten führen; moderater Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; möglicherweise besteht ein Behandlungsbedarf.

	• Schwerwiegend: Starke Beschwerden beim Patienten; beträchtlicher Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; eine Behandlung ist möglicherweise notwendig und möglicherweise kann der Patient nicht weiter an der Studie teilnehmen. Sollte sich die Intensität eines UE mehrmals täglich verändern, so wurde die maximale Intensität pro Tag erfasst. Jegliche Veränderung bezüglich der Schwere der Anzeichen und Symptome über einen Zeitraum von mehreren Tagen wurde als neues UE erfasst, wobei der Schweregrad abgeändert wurden und das Datum (und Uhrzeit, wenn bekannt) der Veränderung erfasst wurde. Da es sich um eine doppelblinde Studie handelte, wurde bei der Bewertung des Zusammenhangs zur Studienmedikation davon ausgegangen, dass der Patient eine aktive Studienmedikation erhielt. Sollte eine Entblindung in Erwägung gezogen werden, so wurde die Bewertung vor der Entblindung durchgeführt, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Eine der folgenden Kategorien wurde durch den Prüfarzt im Einklang mit den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation und aller weiteren Faktoren ausgewählt. • Zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung statt, welches weder durch Begleiterkrankungen noch durch oder andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden kann. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Das Ereignis sollte pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein, wobei auch eine erneute Verabreichung der Behandlung in Betracht gezogen werden sollte (*rechallenge*). • Wahrscheinlich zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Das Ereignis kann weder durch Begleiterkrankungen noch durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Informationen bezüglich einer erneuten Gabe der Studienmedikation sind für diese Definition nicht notwendig (*rechallenge*). • Möglicherweise zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Dieses könnte jedoch auch durch Begleiterkrankungen oder durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Informationen bezüglich der Reaktion nach einem Behandlungsabbruch fehlen oder sind unklar. • Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter. Es bestand nur ein temporärer Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung, sodass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist. Dieses könnte durch andere Medikamente, Chemikalien oder Begleiterkrankungen plausibel begründet werden. • Nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, mit keinem oder nur geringem temporären Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung. Mögliche Testergebnisse bezüglich eines Absetzens der Studienmedikation und einer erneuten Gabe sind negativ. Es besteht Zusammenhang zu äußeren Faktoren, wie Begleiterkrankungen, Umweltfaktoren oder andere Medikamente oder Chemikalien.
D1050237	Körperliche Untersuchungen wurden zu Studienbeginn und Studienende durchgeführt. Neben den monatlichen Besuchen im Prüfzentrum wurden alle Patienten einmal wöchentlich telefonisch kontaktiert, um UE, Compliance und Befinden zu erfassen. Ein EKG wurde für alle Patienten beim Screening, zu Studienbeginn, nach einer Woche, 6 Wochen und in den Monaten 6 und 12 durchgeführt, für Patienten mit erhöhten Risiko (Patienten über 55 Jahre oder mit kardiovaskulären Befunden) zusätzlich an den Monaten 3 und 9. Laborwerte wurden beim Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), nach sechs Wochen und danach alle 3 Monate in Serum und Urin bestimmt. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde als jegliches außergewöhnliches medizinisches Ereignis bei Patienten definiert, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Dieses musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen. Ein UE konnte daher

jegliches nachteiliges oder unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich klinisch relevante abnormale Laborbefunde), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Anwendung eines Prüfproduktes, unabhängig davon, ob zusammenhängend mit dem Prüfprodukt oder nicht, assoziiert wurde. UEs umfassten das Auftreten einer neuen Erkrankung und die Verschlechterung eines existierenden Zustandes.

Sonstige außergewöhnliche Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Studie auftraten, wurden ebenfalls als UEs dokumentiert, z. B. UEs, die während der behandlungsfreien Zeit (einschließlich dem Screening oder der Nachbeobachtungszeit) auftraten, in Zusammenhang mit Studienabläufen und –bewertungen standen, oder unter Placebo stattfanden. Mangelnde Wirksamkeit war ein zu erwartendes Ergebnis und wurde nicht als UE gemeldet, es sei denn, das Ereignis war ungewöhnlich, z. B sehr viel schwerer.

Veränderungen, die auf normale Wachstums und Entwicklungsprozesse zurückzuführen waren und nicht signifikant bezüglich Vorkommen und Schwere auftraten, wurden nicht als UE angesehen. Zum Beispiel das Eintreten der Menopause zum physiologisch angemessenen Zeitpunkt.

Unerwünschte Ereignisse wurden für jeden Patienten ab dem Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme, d. h. der Patient hat die Studie abgebrochen oder abgeschlossen, erfasst und gemeldet.

Nach Beendigung der Studienteilnahme eines Patienten, meldete der Prüfarzt oder sein Vertreter unaufgefordert ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), wenn es mindestens als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet wurde.

Unerwünschte Ereignisse wurden entweder freiwillig durch den Patienten, durch das Studienpersonal im Rahmen der körperlichen Untersuchungen, oder anhand der Frage „Wie haben Sie sich seit der letzten Befragung gefühlt?“ aufgedeckt. Alle UEs, sowie die notwendigen medizinischen Maßnahmen wurden in der Patientenakte erfasst. Angaben zum UE, Anfangsdatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Enddatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Schwere und die ergriffenen Maßnahmen, sowie die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich Schweregrad und Zusammenhang zur Studienmedikation und/oder den Studienabläufen (zum Zeitpunkt der Erfassung) wurden aufgezeichnet.

Alle UEs wurden einzeln und in den Worten des Patienten (wortwörtlich) erfasst, es sei denn, das UE spiegelte nach Einschätzung des Prüfarztes einen anerkannten medizinischen Zustand, eine Krankheit oder ein Syndrom wider. In diesem Fall wurde der Zustand, die Erkrankung oder das Syndrom anstelle des einzelnen Symptoms benannt. Die UEs wurden anschließend gemäß MedDRA Version 11.1 kodiert und einem Preferred Term und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet.

Der Prüfarzt bewertete alle UEs bezüglich des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation und ob die Kriterien für ein SUE erfüllt wurden. Handelte es sich um ein SUE, so musste der Sponsor sofort informiert werden. Die Bewertungen erfolgten im Einklang mit den ICH-Leitlinien.

- Gering: Für gewöhnlich vorübergehende Symptome; kein Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten;für gewöhnlich kein Behandlungsbedarf.
- Moderat: Ausgeprägte Symptome; die zu Beschwerden beim Patienten führen; moderater Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; möglicherweise besteht ein Behandlungsbedarf.
- Schwerwiegend: Starke Beschwerden beim Patienten; beträchtlicher Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; eine Behandlung ist möglicherweise notwendig und möglicherweise kann der Patient nicht weiter an der Studie teilnehmen.

Sollte sich die Intensität eines UE mehrmals täglich verändern, so wurde die maximale Intensität pro Tag erfasst. Jegliche Veränderung bezüglich der Schwere der Anzeichen und Symptome über einen Zeitraum von mehreren Tagen wurde als neues UE erfasst, wobei der Schweregrad abgeändert wurden und das Datum (und Uhrzeit, wenn bekannt) der Veränderung erfasst wurde.

Da es sich um eine doppelblinde Studie handelte, wurde bei der Bewertung des Zusammenhangs zur Studienmedikation davon ausgegangen, dass der Patient eine aktive

	Studienmedikation erhielt. Sollte eine Entblindung in Erwägung gezogen werden, so wurde die Bewertung vor der Entblindung durchgeführt, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Eine der folgenden Kategorien wurde durch den Prüfarzt im Einklang mit den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation und aller weiteren Faktoren ausgewählt. • Zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung statt, welches weder durch Begleiterkrankungen noch durch oder andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden kann. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Das Ereignis sollte pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein, wobei auch eine erneute Verabreichung der Behandlung in Betracht gezogen werden sollte (*rechallenge*). • Wahrscheinlich zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Das Ereignis kann weder durch Begleiterkrankungen noch durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Informationen bezüglich einer erneuten Gabe der Studienmedikation sind für diese Definition nicht notwendig (*rechallenge*). • Möglicherweise zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Dieses könnte jedoch auch durch Begleiterkrankungen oder durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Informationen bezüglich der Reaktion nach einem Behandlungsabbruch fehlen oder sind unklar. • Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter. Es bestand nur ein temporärer Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung, sodass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist. Dieses könnte durch andere Medikamente, Chemikalien oder Begleiterkrankungen plausibel begründet werden. • Nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, mit keinem oder nur geringem temporären Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung. Mögliche Testergebnisse bezüglich eines Absetzens der Studienmedikation und einer erneuten Gabe sind negativ. Es besteht Zusammenhang zu äußeren Faktoren, wie Begleiterkrankungen, Umweltfaktoren oder andere Medikamente oder Chemikalien.
D1050231	Während der ersten drei Studienwochen waren alle Patienten in obligater stationärer Behandlung, die Erfassung war also mindestens tagesaktuell. In den Studienwochen 4-6 war eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Studienteilnahme mit wöchentlichen Untersuchungsterminen möglich. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde als jegliches außergewöhnliches medizinisches Ereignis bei Patienten definiert, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Dieses musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen. Ein UE konnte daher jegliches nachteiliges oder unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich klinisch relevante abnormale Laborbefunde), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Anwendung eines Prüfproduktes, unabhängig davon, ob zusammenhängend mit dem Prüfprodukt oder nicht, assoziiert wurde. UEs umfassten das Auftreten einer neuen Erkrankung und die Verschlechterung eines existierenden Zustandes. Sonstige außergewöhnliche Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Studie auftraten, wurden ebenfalls als UEs dokumentiert, z. B. UEs, die während der behandlungsfreien Zeit (einschließlich dem Screening oder der Nachbeobachtungszeit) auftraten, in Zusammenhang mit Studienabläufen und –bewertungen standen, oder unter Placebo stattfanden. Mangelnde Wirksamkeit war ein zu erwartendes Ergebnis und wurde nicht als UE gemeldet, es sei denn, das Ereignis war ungewöhnlich, z. B sehr viel schwerer. Veränderungen, die auf normale Wachstums und Entwicklungsprozesse zurückzuführen waren und nicht signifikant bezüglich Vorkommen und Schwere auftraten, wurden nicht als UE angesehen. Zum Beispiel das Eintreten der Menopause zum physiologisch angemessenen

Zeitpunkt.

Unerwünschte Ereignisse wurden für jeden Patienten ab dem Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme, d. h. der Patient hat die Studie abgebrochen oder abgeschlossen, erfasst und gemeldet.

Nach Beendigung der Studienteilnahme eines Patienten, meldete der Prüfarzt oder sein Vertreter unaufgefordert ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), wenn es mindestens als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet wurde.

Unerwünschte Ereignisse wurden entweder freiwillig durch den Patienten, durch das Studienpersonal im Rahmen der körperlichen Untersuchungen, oder anhand der Frage „Wie haben Sie sich seit der letzten Befragung gefühlt?“ aufgedeckt. Alle UEs, sowie die notwendigen medizinischen Maßnahmen wurden in der Patientenakte erfasst. Angaben zum UE, Anfangsdatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Enddatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Schwere und die ergriffenen Maßnahmen, sowie die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich Schweregrad und Zusammenhang zur Studienmedikation und/oder den Studienabläufen (zum Zeitpunkt der Erfassung) wurden aufgezeichnet.

Alle UEs wurden einzeln und in den Worten des Patienten (wortwörtlich) erfasst, es sei denn, das UE spiegelte nach Einschätzung des Prüfarztes einen anerkannten medizinischen Zustand, eine Krankheit oder ein Syndrom wider. In diesem Fall wurde der Zustand, die Erkrankung oder das Syndrom anstelle des einzelnen Symptoms benannt. Die UEs wurden anschließend gemäß MedDRA Version 11.1 kodiert und einem Preferred Term und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet.

Der Prüfarzt bewertete alle UEs bezüglich des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation und ob die Kriterien für ein SUE erfüllt wurden. Handelte es sich um ein SUE, so musste der Sponsor sofort informiert werden. Die Bewertungen erfolgten im Einklang mit den ICH-Leitlinien.

- Gering: Für gewöhnlich vorübergehende Symptome; kein Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; für gewöhnlich kein Behandlungsbedarf.
- Moderat: Ausgeprägte Symptome, die zu Beschwerden beim Patienten führen; moderater Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; möglicherweise besteht ein Behandlungsbedarf.
- Schwerwiegend: Starke Beschwerden beim Patienten; beträchtlicher Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; eine Behandlung ist möglicherweise notwendig und möglicherweise kann der Patient nicht weiter an der Studie teilnehmen.

Sollte sich die Intensität eines UE mehrmals täglich verändern, so wurde die maximale Intensität pro Tag erfasst. Jegliche Veränderung bezüglich der Schwere der Anzeichen und Symptome über einen Zeitraum von mehreren Tagen wurde als neues UE erfasst, wobei der Schweregrad abgeändert wurden und das Datum (und Uhrzeit, wenn bekannt) der Veränderung erfasst wurde.

Da es sich um eine doppelblinde Studie handelte, wurde bei der Bewertung des Zusammenhangs zur Studienmedikation davon ausgegangen, dass der Patient eine aktive Studienmedikation erhielt. Sollte eine Entblindung in Erwägung gezogen werden, so wurde die Bewertung vor der Entblindung durchgeführt, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Eine der folgenden Kategorien wurde durch den Prüfarzt im Einklang mit den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation und aller weiteren Faktoren ausgewählt.

- Zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung statt, welches weder durch Begleiterkrankungen noch durch oder andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden kann. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Das Ereignis sollte pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein, wobei auch eine erneute Verabreichung der Behandlung in Betracht gezogen werden sollte (*rechallenge*).
- Wahrscheinlich zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung

	der Behandlung statt. Das Ereignis kann weder durch Begleiterkrankungen noch durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Informationen bezüglich einer erneuten Gabe der Studienmedikation sind für diese Definition nicht notwendig (*rechallenge*). • Möglicherweise zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Dieses könnte jedoch auch durch Begleiterkrankungen oder durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Informationen bezüglich der Reaktion nach einem Behandlungsabbruch fehlen oder sind unklar. • Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter. Es bestand nur ein temporärer Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung, sodass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist. Dieses könnte durch andere Medikamente, Chemikalien oder Begleiterkrankungen plausibel begründet werden. • Nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, mit keinem oder nur geringem temporären Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung. Mögliche Testergebnisse bezüglich eines Absetzens der Studienmedikation und einer erneuten Gabe sind negativ. Es besteht Zusammenhang zu äußeren Faktoren, wie Begleiterkrankungen, Umweltfaktoren oder andere Medikamente oder Chemikalien.
D1050233	Während der ersten drei Studienwochen waren alle Patienten in obligater stationärer Behandlung, die Erfassung war also mindestens tagesaktuell. In den Studienwochen 4-6 war eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Studienteilnahme mit wöchentlichen Untersuchungsterminen möglich. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde als jegliches außergewöhnliches medizinisches Ereignis bei Patienten definiert, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Dieses musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen. Ein UE konnte daher jegliches nachteiliges oder unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich klinisch relevante abnormale Laborbefunde), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Anwendung eines Prüfproduktes, unabhängig davon, ob zusammenhängend mit dem Prüfprodukt oder nicht, assoziiert wurde. UEs umfassten das Auftreten einer neuen Erkrankung und die Verschlechterung eines existierenden Zustandes. Sonstige außergewöhnliche Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Studie auftraten, wurden ebenfalls als UEs dokumentiert, z. B. UEs, die während der behandlungsfreien Zeit (einschließlich dem Screening oder der Nachbeobachtungszeit) auftraten, in Zusammenhang mit Studienabläufen und –bewertungen standen, oder unter Placebo stattfanden. Mangelnde Wirksamkeit war ein zu erwartendes Ergebnis und wurde nicht als UE gemeldet, es sei denn, das Ereignis war ungewöhnlich, z. B sehr viel schwerer. Veränderungen, die auf normale Wachstums und Entwicklungsprozesse zurückzuführen waren und nicht signifikant bezüglich Vorkommen und Schwere auftraten, wurden nicht als UE angesehen. Zum Beispiel das Eintreten der Menopause zum physiologisch angemessenen Zeitpunkt. Unerwünschte Ereignisse wurden für jeden Patienten ab dem Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme, d. h. der Patient hat die Studie abgebrochen oder abgeschlossen, erfasst und gemeldet. Nach Beendigung der Studienteilnahme eines Patienten, meldete der Prüfarzt oder sein Vertreter unaufgefordert ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), wenn es mindestens als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet wurde. Unerwünschte Ereignisse wurden entweder freiwillig durch den Patienten, durch das Studienpersonal im Rahmen der körperlichen Untersuchungen, oder anhand der Frage „Wie haben Sie sich seit der letzten Befragung gefühlt?“ aufgedeckt. Alle UEs, sowie die notwendigen medizinischen Maßnahmen wurden in der Patientenakte erfasst. Angaben zum UE, Anfangsdatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Enddatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Schwere und die ergriffenen Maßnahmen, sowie die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich

Schweregrad und Zusammenhang zur Studienmedikation und/oder den Studienabläufen (zum Zeitpunkt der Erfassung) wurden aufgezeichnet.

Alle UEs wurden einzeln und in den Worten des Patienten (wortwörtlich) erfasst, es sei denn, das UE spiegelte nach Einschätzung des Prüfarztes einen anerkannten medizinischen Zustand, eine Krankheit oder ein Syndrom wider. In diesem Fall wurde der Zustand, die Erkrankung oder das Syndrom anstelle des einzelnen Symptoms benannt. Die UEs wurden anschließend gemäß MedDRA Version 11.1 kodiert und einem Preferred Term und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet.

Der Prüfarzt bewertete alle UEs bezüglich des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation und ob die Kriterien für ein SUE erfüllt wurden. Handelte es sich um ein SUE, so musste der Sponsor sofort informiert werden. Die Bewertungen erfolgten im Einklang mit den ICH-Leitlinien.

- Gering: Für gewöhnlich vorübergehende Symptome; kein Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; für gewöhnlich kein Behandlungsbedarf.
- Moderat: Ausgeprägte Symptome, die zu Beschwerden beim Patienten führen; moderater Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; möglicherweise besteht ein Behandlungsbedarf.
- Schwerwiegend: Starke Beschwerden beim Patienten; beträchtlicher Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; eine Behandlung ist möglicherweise notwendig und möglicherweise kann der Patient nicht weiter an der Studie teilnehmen.

Sollte sich die Intensität eines UE mehrmals täglich verändern, so wurde die maximale Intensität pro Tag erfasst. Jegliche Veränderung bezüglich der Schwere der Anzeichen und Symptome über einen Zeitraum von mehreren Tagen wurde als neues UE erfasst, wobei der Schweregrad abgeändert wurden und das Datum (und Uhrzeit, wenn bekannt) der Veränderung erfasst wurde.

Da es sich um eine doppelblinde Studie handelte, wurde bei der Bewertung des Zusammenhangs zur Studienmedikation davon ausgegangen, dass der Patient eine aktive Studienmedikation erhielt. Sollte eine Entblindung in Erwägung gezogen werden, so wurde die Bewertung vor der Entblindung durchgeführt, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Eine der folgenden Kategorien wurde durch den Prüfarzt im Einklang mit den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation und aller weiteren Faktoren ausgewählt.

- Zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung statt, welches weder durch Begleiterkrankungen noch durch oder andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden kann. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Das Ereignis sollte pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein, wobei auch eine erneute Verabreichung der Behandlung in Betracht gezogen werden sollte (*rechallenge*).
- Wahrscheinlich zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Das Ereignis kann weder durch Begleiterkrankungen noch durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Informationen bezüglich einer erneuten Gabe der Studienmedikation sind für diese Definition nicht notwendig (*rechallenge*).
- Möglicherweise zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Dieses könnte jedoch auch durch Begleiterkrankungen oder durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Informationen bezüglich der Reaktion nach einem Behandlungsabbruch fehlen oder sind unklar.
- Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter. Es bestand nur ein temporärer Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung, sodass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist. Dieses könnte durch andere Medikamente, Chemikalien oder Begleiterkrankungen plausibel begründet werden.

	• Nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, mit keinem oder nur geringem temporären Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung. Mögliche Testergebnisse bezüglich eines Absetzens der Studienmedikation und einer erneuten Gabe sind negativ. Es besteht Zusammenhang zu äußeren Faktoren, wie Begleiterkrankungen, Umweltfaktoren oder andere Medikamente oder Chemikalien.
D1050234	Neben den monatlichen Besuchen im Prüfzentrum wurden alle Patienten einmal wöchentlich telefonisch kontaktiert, um UE, Compliance und Befinden zu erfassen; körperliche Untersuchungen wurden in den Monaten 9 und 12 durchgeführt. Ein EKG wurde für alle Patienten in den Monaten 6 und 12 durchgeführt, für Patienten mit erhöhten Risiko (Patienten über 55 Jahre oder mit kardiovaskulären Befunden) alle drei Monate. Laborwerte wurden alle 3 Monate in Serum und Urin bestimmt. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) wurde als jegliches außergewöhnliches medizinisches Ereignis bei Patienten definiert, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Dieses musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung stehen. Ein UE konnte daher jegliches nachteiliges oder unbeabsichtigtes Anzeichen (einschließlich klinisch relevante abnormale Laborbefunde), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Anwendung eines Prüfproduktes, unabhängig davon, ob zusammenhängend mit dem Prüfprodukt oder nicht, assoziiert wurde. UEs umfassten das Auftreten einer neuen Erkrankung und die Verschlechterung eines existierenden Zustandes. Sonstige außergewöhnliche Ereignisse, die im Rahmen der klinischen Studie auftraten, wurden ebenfalls als UEs dokumentiert, z. B. UEs, die während der behandlungsfreien Zeit (einschließlich dem Screening oder der Nachbeobachtungszeit) auftraten, in Zusammenhang mit Studienabläufen und –bewertungen standen, oder unter Placebo stattfanden. Mangelnde Wirksamkeit war ein zu erwartendes Ergebnis und wurde nicht als UE gemeldet, es sei denn, das Ereignis war ungewöhnlich, z. B sehr viel schwerer. Veränderungen, die auf normale Wachstums und Entwicklungsprozesse zurückzuführen waren und nicht signifikant bezüglich Vorkommen und Schwere auftraten, wurden nicht als UE angesehen. Zum Beispiel das Eintreten der Menopause zum physiologisch angemessenen Zeitpunkt. Unerwünschte Ereignisse wurden für jeden Patienten ab dem Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ende der Studienteilnahme, d. h. der Patient hat die Studie abgebrochen oder abgeschlossen, erfasst und gemeldet. Nach Beendigung der Studienteilnahme eines Patienten, meldete der Prüfarzt oder sein Vertreter unaufgefordert ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), wenn es mindestens als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet wurde. Unerwünschte Ereignisse wurden entweder freiwillig durch den Patienten, durch das Studienpersonal im Rahmen der körperlichen Untersuchungen, oder anhand der Frage „Wie haben Sie sich seit der letzten Befragung gefühlt?“ aufgedeckt. Alle UEs, sowie die notwendigen medizinischen Maßnahmen wurden in der Patientenakte erfasst. Angaben zum UE, Anfangsdatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Enddatum (und Uhrzeit, wenn bekannt), Schwere und die ergriffenen Maßnahmen, sowie die Einschätzung des Prüfarztes bezüglich Schweregrad und Zusammenhang zur Studienmedikation und/oder den Studienabläufen (zum Zeitpunkt der Erfassung) wurden aufgezeichnet. Alle UEs wurden einzeln und in den Worten des Patienten (wortwörtlich) erfasst, es sei denn, das UE spiegelte nach Einschätzung des Prüfarztes einen anerkannten medizinischen Zustand, eine Krankheit oder ein Syndrom wider. In diesem Fall wurde der Zustand, die Erkrankung oder das Syndrom anstelle des einzelnen Symptoms benannt. Die UEs wurden anschließend gemäß MedDRA Version 11.1 kodiert und einem Preferred Term und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet. Der Prüfarzt bewertete alle UEs bezüglich des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation und ob die Kriterien für ein SUE erfüllt wurden. Handelte es sich um ein SUE, so musste der Sponsor sofort informiert werden. Die Bewertungen erfolgten im Einklang mit den ICH-Leitlinien.

- Gering: Für gewöhnlich vorübergehende Symptome; kein Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; für gewöhnlich kein Behandlungsbedarf.
- Moderat: Ausgeprägte Symptome, die zu Beschwerden beim Patienten führen; moderater Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; möglicherweise besteht ein Behandlungsbedarf.
- Schwerwiegend: Starke Beschwerden beim Patienten, beträchtlicher Einfluss auf den Tagesablauf des Patienten; eine Behandlung ist möglicherweise notwendig und möglicherweise kann der Patient nicht weiter an der Studie teilnehmen.

Sollte sich die Intensität eines UE mehrmals täglich verändern, so wurde die maximale Intensität pro Tag erfasst. Jegliche Veränderung bezüglich der Schwere der Anzeichen und Symptome über einen Zeitraum von mehreren Tagen wurde als neues UE erfasst, wobei der Schweregrad abgeändert wurden und das Datum (und Uhrzeit, wenn bekannt) der Veränderung erfasst wurde.

Da es sich um eine doppelblinde Studie handelte, wurde bei der Bewertung des Zusammenhangs zur Studienmedikation davon ausgegangen, dass der Patient eine aktive Studienmedikation erhielt. Sollte eine Entblindung in Erwägung gezogen werden, so wurde die Bewertung vor der Entblindung durchgeführt, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Eine der folgenden Kategorien wurde durch den Prüfarzt im Einklang mit den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation und aller weiteren Faktoren ausgewählt.

- Zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einem zeitlich plausiblen Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung statt, welches weder durch Begleiterkrankungen noch durch oder andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden kann. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Das Ereignis sollte pharmakologisch oder phänomenologisch eindeutig sein, wobei auch eine erneute Verabreichung der Behandlung in Betracht gezogen werden sollte (*rechallenge*).
- Wahrscheinlich zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Das Ereignis kann weder durch Begleiterkrankungen noch durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Die Reaktion nach Abbruch der Behandlung (*dechallenge*) sollte klinisch plausibel sein. Informationen bezüglich einer erneuten Gabe der Studienmedikation sind für diese Definition nicht notwendig (*rechallenge*).
- Möglicherweise zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, findet in einer angemessenen zeitlichen Abfolge zur Verabreichung der Behandlung statt. Dieses könnte jedoch auch durch Begleiterkrankungen oder durch andere Medikamente oder Chemikalien begründet werden. Informationen bezüglich der Reaktion nach einem Behandlungsabbruch fehlen oder sind unklar.
- Wahrscheinlich nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter. Es bestand nur ein temporärer Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung, sodass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist. Dieses könnte durch andere Medikamente, Chemikalien oder Begleiterkrankungen plausibel begründet werden.
- Nicht zusammenhängend: Ein klinisches Ereignis, einschließlich abnormaler Laborparameter, mit keinem oder nur geringem temporären Zusammenhang zur Verabreichung der Behandlung. Mögliche Testergebnisse bezüglich eines Absetzens der Studienmedikation und einer erneuten Gabe sind negativ. Es besteht Zusammenhang zu äußeren Faktoren, wie Begleiterkrankungen, Umweltfaktoren oder andere Medikamente oder Chemikalien.

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	208 (80,6)	0,99 [0,87; 1,13] p = 0,87	0,94 [0,47; 1,89] p = 0,87	-0,01 [-0,13; 0,11] p = 0,99
Lurasidon 40 mg	127	105 (82,7)	1,01 [0,88; 1,17] p = 0,85	1,08 [0,50; 2,35] p = 0,85	0,01 [-0,12; 0,14] p = 1,00
Lurasidon 80 mg	131	103 (78,6)	0,96 [0,83; 1,12] p = 0,63	0,83 [0,39; 1,77] p = 0,63	0,01 [-0,12; 0,14] p = 0,77
Risperidon 4 mg	65	53 (81,5)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	419	354 (84,5)	1,00 [0,93; 1,07] p = 0,96	0,99 [0,62; 1,57] p = 0,96	-0,00 [-0,07; 0,06] p = 0,95
Risperidon 2-6 mg	202	171 (84,7)			
Meta-Analyse			1,00 [0,94; 1,06] p = 0,90	0,97 [0,66; 1,43] p = 0,89	-0,00 [-0,06; 0,05] p = 0,90
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	187 (78,9)	0,96 [0,87; 1,07] p = 0,48	0,82 [0,47; 1,44] p = 0,49	-0,03 [-0,12; 0,06] p = 0,58
Lurasidon 40 mg	119	90 (75,6)	0,93 [0,81; 1,05] p = 0,23	0,68 [0,37; 1,27] p = 0,23	-0,06 [-0,18; 0,05] p = 0,30
Lurasidon 120 mg	118	97 (82,2)	1,00 [0,89; 1,13] p = 0,96	1,02 [0,53; 1,97] p = 0,96	0,00 [-0,10; 0,11] p = 0,90
Olanzapin 15 mg	122	100 (82,0)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	148 (60,2)	1,01 [0,84; 1,21] p = 0,93	1,02 [0,65; 1,60] p = 0,93	0,01 [-0,11; 0,12] p = 0,98
Lurasidon 80 mg	125	72 (57,6)	0,97 [0,78; 1,19] p = 0,74	0,92 [0,55; 1,53] p = 0,74	-0,02 [-0,15; 0,11] p = 0,84
Lurasidon 160 mg	121	76 (62,8)	1,05 [0,86; 1,29] p = 0,62	1,14 [0,68; 1,92] p = 0,62	0,03 [-0,10; 0,16] p = 0,71
Quetiapin XR 600 mg	119	71 (59,7)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	97 (64,2)	0,90 [0,75; 1,07] p = 0,22	0,71 [0,40; 1,26] p = 0,24	-0,08 [-0,21; 0,06] p = 0,29
Quetiapin XR 200-600 mg	85	61 (71,8)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studie D1001002 erlitten 80,6 % (208/258) der Patienten unter Therapie mit Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) versus 81,5 % (53/65) der Patienten unter der Behandlung mit 4 mg Risperidon ein unerwünschtes Ereignis (siehe Tabelle 4-66).

In der Studie D1050237 erlitten 84,5 % (354/419) der Patienten unter der Therapie mit 40-120 mg Lurasidon versus 84,7 % (171/202) der Patienten unter der Behandlung mit 2-6 mg Risperidon ein unerwünschtes Ereignis (siehe Tabelle 4-66).

In der Studie D1050231 erlitten 78,9 % (187/237) der Patienten in der gepoolten Lurasidongruppe (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40-120 mg Lurasidon) versus 82,0 % (100/122) der Patienten unter der Behandlung mit 15 mg Olanzapin ein unerwünschtes Ereignis (siehe Tabelle 4-66).

Beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin XR traten in der Studie D1050233 in der gepoolten Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 80 und

160 mg Lurasidon) bei 60,2 % (148/246) der Patienten im Vergleich zu 59,7 % (71/119) der Patienten in der 600 mg Quetiapin XR-Gruppe unerwünschte Ereignisse auf (siehe Tabelle 4-66).

Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich in der Studie D1050234, wobei 64,2 % (97/151) der Patienten in der Lurasidongruppe versus 71,8 % (61/85) der Patienten in der Quetiapin XR-Gruppe unerwünschte Ereignisse erlitten (siehe Tabelle 4-66).

Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten für keine der Studien in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und der jeweiligen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4-66).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit p = 0,90 (Relatives Risiko), p = 0,91 (*Odds Ratio*) und p = 0,90 (Absolute Risikoreduktion) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt.

Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind nachfolgend in Abbildung 10 bis Abbildung 12 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

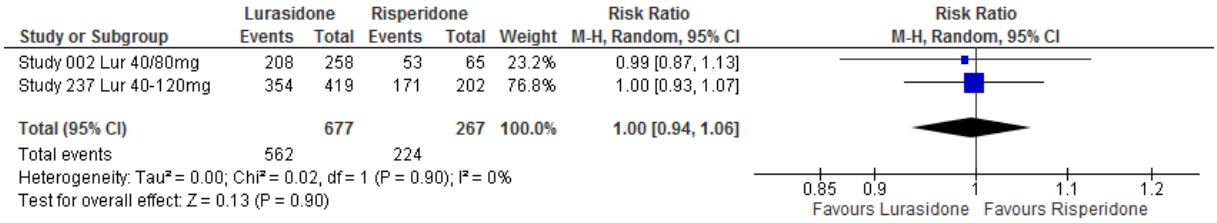

Abbildung 10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

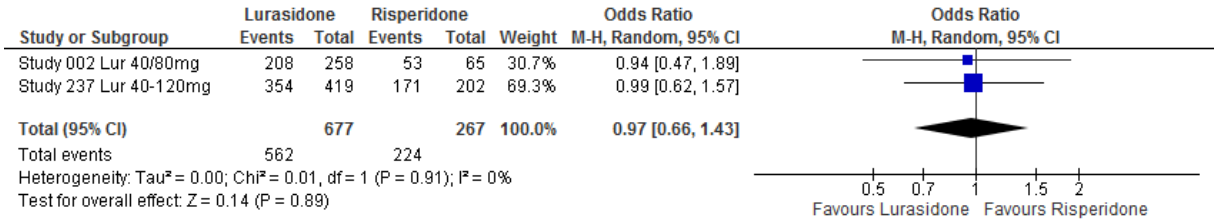

Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

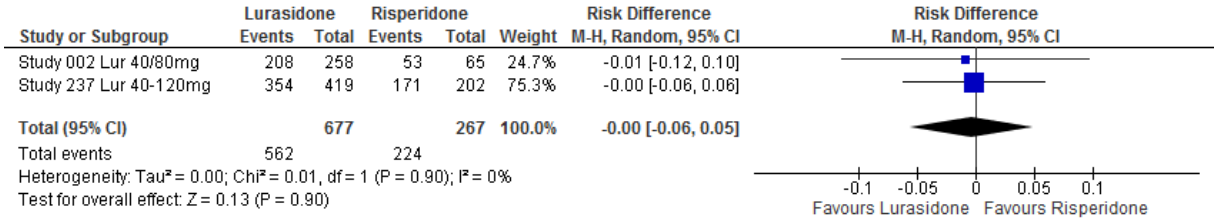

Abbildung 12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Es traten in keinem Vergleich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen auf.

4.3.1.3.1.9.2 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) – 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.

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Die erfassten UEs (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1) wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Version 11.1 kodiert und einem *Preferred Term* und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet.
D1050237	Die erfassten UEs (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1) wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Version 11.1 kodiert und einem *Preferred Term* und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet.
D1050231	Die erfassten UEs (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1) wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Version 11.1 kodiert und einem *Preferred Term* und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet.
D1050233	Die erfassten UEs (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1) wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Version 11.1 kodiert und einem *Preferred Term* und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet.
D1050234	Die erfassten UEs (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1) wurden gemäß MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) Version 11.1 kodiert und einem *Preferred Term* und einer Systemorganklasse (SOC) zugeordnet.

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Somnolenz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	10 (3,9)	n. b.	n. b.	0,04 [0,01; 0,07] p = 0,02
Anteil Schwerwiegende UEs	258	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	0 (0,0)			
Anteil Schwerwiegende UEs	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon	419	57 (13,6)	0,76 [0,52; 1,12] p = 0,17	0,73 [0,46; 1,15] p = 0,17	-0,04 [-0,11; 0,02] p = 0,23
Anteil Schwerwiegende UEs	419	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	202	36 (17,8)			
Anteil Schwerwiegende UEs	202	0 (0,0)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	30 (12,7)	1,40 [0,73; 2,70] p = 0,31	1,46 [0,71; 3,03] p = 0,31	0,04 [-0,04; 0,11] p = 0,37
Anteil Schwerwiegende UEs	237	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	122	11 (9,0)			
Anteil Schwerwiegende UEs	122	0 (0,0)			
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	13 (5,3)	0,39 [0,20; 0,79] p = 0,009	0,36 [0,17; 0,77] p = 0,009	-0,08 [-0,16; -0,01] p = 0,03
Anteil Schwerwiegende UEs	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	119	16 (13,4)			
Anteil Schwerwiegende UEs	119	0 (0,0)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	5 (3,3)	0,70 [0,19; 2,55] p = 0,59	0,69 [0,18; 2,66] p = 0,59	-0,01 [-0,08; 0,05] p = 0,86
Anteil Schwerwiegende UEs	151	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	85	4 (4,7)			
Anteil Schwerwiegende UEs	85	0 (0,0)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studie D1001002 erlitten 3,9 % (10/258) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 0 % der Patienten im Risperidon-Arm das unerwünschte Ereignis

„Somnolenz“ nach SMQs (siehe Tabelle 4-69). Die absolute Risikoreduktion zeigte mit 0,04, 95 %-KI [0,01; 0,07], p = 0,02 einen signifikanten Unterschied zugunsten von Risperidon.

In der Studie D1050237 trat die „Somnolenz“ nach SMQs bei 13,6 % (57/419) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 17,8 % (36/202) der Patienten unter Risperidon-Behandlung auf (siehe Tabelle 4-69). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Somnolenz“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-69).

Unter der Behandlung mit Olanzapin trat in der Studie D1050231 bei 9,0 % (11/122) der Patienten im Vergleich zu 12,7 % (30/237) der Patienten unter Behandlung mit Lurasidon das unerwünschte Ereignis „Somnolenz“ nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-69). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (siehe Tabelle 4-69).

In der Studie D1050233 trat bei 5,3 % (13/246) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon versus 13,4 % (16/119) der Patienten in der Quetiapingruppe das unerwünschte Ereignis „Somnolenz“ nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-69). Alle drei Effektmaße zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Lurasidon (siehe Tabelle 4-69). Im Gegensatz dazu zeigten die Effektmaße RR, OR und ARR in der Studie D1050234 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei bei 3,3 % (5/151) der Patienten in der Lurasidongruppe und bei 4,7 % (4/85) der Patienten in der Quetiapingruppe das unerwünschte Ereignis „Somnolenz“ nach SMQs auftrat (siehe Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Insomnia“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	43 (16,7)	2,71 [1,01; 7,27] p = 0,05	3,05 [1,05; 8,83] p = 0,04	0,11 [0,02; 0,19] p = 0,01
Anteil Schwerwiegende UEs	258	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	4 (6,2)			
Anteil Schwerwiegende UEs	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon	419	66 (15,8)	1,18 [0,78; 1,79] p = 0,44	1,21 [0,75; 1,96] p = 0,44	0,02 [-0,04; 0,09] p = 0,50
Anteil Schwerwiegende UEs	419	1 (0,2)	0,48 [0,03; 7,67] p = 0,61	0,48 [0,03; 7,73] p = 0,61	-0,00 [-0,02; 0,01] p = 0,84
Risperidon 2-6 mg	202	27 (13,4)			
Anteil Schwerwiegende UEs	202	1 (0,5)			
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	29 (12,2)	1,15 [0,62; 2,13] p = 0,66	1,17 [0,58; 2,34] p = 0,66	0,02 [-0,06; 0,09] p = 0,79
Anteil Schwerwiegende UEs	237	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	122	13 (10,7)			
Anteil Schwerwiegende UEs	122	0 (0,0)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	22 (8,9)	2,13 [0,83; 5,48] p = 0,12	2,24 [0,83; 6,07] p = 0,11	0,05 [-0,01; 0,10] p = 0,11
Anteil Schwerwiegende UEs	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	119	5 (4,2)			
Anteil Schwerwiegende UEs	119	0 (0,0)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	12 (7,9)	0,84 [0,36; 1,98] p = 0,70	0,83 [0,33; 2,12] p = 0,70	-0,02 [-0,10; 0,07] p = 0,89
Anteil Schwerwiegende UEs	151	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	85	8 (9,4)			
Anteil Schwerwiegende UEs	85	0 (0,0)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studie D1001002 erlitten 16,7 % (43/258) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 6,2 % (4/65) der Patienten im Risperidon-Arm das unerwünschte Ereignis „Insomnia“ nach SMQs (siehe Tabelle 4-70). Alle drei Effektmaße zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Risperidon (siehe Tabelle 4-70).

In der Studie D1050237 trat die „Insomnia“ nach SMQs bei 15,8 % (66/419) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 13,4 % (27/202) der Patienten unter Risperidon-Behandlung auf (siehe Tabelle 4-70). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Insomnia“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-70).

Unter der Behandlung mit Olanzapin trat in der Studie D1050231 bei 10,7 % (13/122) der Patienten im Vergleich zu 12,2 % (29/237) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon das unerwünschte Ereignis „Insomnia“ nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-70). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (siehe Tabelle 4-70).

In der Studie D1050233 trat bei 8,9 % (22/246) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon versus 4,2 % (5/119) der Patienten in der Quetiapingruppe das unerwünschte Ereignis „Insomnia“ nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-70). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Quetiapin (siehe Tabelle 4-70).

In der Studien D1050234 trat das unerwünschte Ereignis „Insomnia“ nach SMQs tendenziell seltener unter der Behandlung mit Lurasidon (7,9 % [12/151]) als unter der Behandlung mit Quetiapin (9,4 % [8/85]) auf, wobei die drei Effektmaße keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten (siehe Tabelle 4-70).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Agitation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	4 (1,6)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil Schwerwiegende UEs	258	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	0 (0,0)			
Anteil Schwerwiegende UEs	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon	419	18 (4,3)	1,24 [0,53; 2,92] p = 0,62	1,25 [0,51; 3,04] p = 0,62	0,01 [-0,03; 0,04] p = 0,78
Anteil Schwerwiegende UEs	419	1 (0,2)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	202	7 (3,5)			
Anteil Schwerwiegende UEs	202	0 (0,0)			
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	21 (8,9)	1,35 [0,62; 2,96] p = 0,45	1,39 [0,60; 3,23] p = 0,45	0,02 [-0,04; 0,09] p = 0,56
Anteil Schwerwiegende UEs	237	1 (0,4)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	122	8 (6,6)			
Anteil Schwerwiegende UEs	122	0 (0,0)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	10 (4,1)	1,61 [0,45; 5,75] p = 0,46	1,64 [0,44; 6,07] p = 0,46	0,02 [-0,03; 0,06] p = 0,63
Anteil Schwerwiegende UEs	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	119	3 (2,5)			
Anteil Schwerwiegende UEs	119	0 (0,0)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	6 (4,0)	0,68 [0,21; 2,15] p = 0,51	0,66 [0,20; 2,24] p = 0,51	-0,02 [-0,09; 0,05] p = 0,74
Anteil Schwerwiegende UEs	151	1 (0,7)	0,28 [0,03; 3,06] p = 0,30	0,28 [0,03; 3,10] p = 0,30	-0,02 [-0,06; 0,03] p = 0,66
Quetiapin XR 200-600 mg	85	5 (5,9)			
Anteil Schwerwiegende UEs	85	2 (2,4)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studie D1001002 erlitten 1,6 % (4/258) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 0 % der Patienten im Risperidon-Arm das unerwünschte Ereignis „Agitation“ nach SMQs (siehe Tabelle 4-71).

Die „Agitation“ nach SMQs trat in der Studie D1050237 bei 4,3 % (18/419) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 3,5 % (7/202) der Patienten unter Risperidon-Behandlung auf (siehe Tabelle 4-71).

Unter der Behandlung mit Olanzapin trat in der Studie D1050231 bei 6,6 % (8/122) der Patienten im Vergleich zu 8,9 % (21/237) der Patienten unter der Behandlung mi Lurasidon das unerwünschte Ereignis „Agitation“ nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-71).

In der Studie D1050233 trat bei 4,1 % (10/246) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon versus 2,5 % (3/119) der Patienten in der Quetiapingruppe das unerwünschte Ereignis „Agitation“ nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-71).

In der Studien D1050234 trat das unerwünschte Ereignis „Agitation“ nach SMQs tendenziell seltener unter der Behandlung mit Lurasidon (4,0 % [6/151]) als unter der Behandlung mit Quetiapin (5,9 % [5/85]) auf (siehe Tabelle 4-71).

Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in keiner der Studien signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und der jeweiligen Vergleichstherapie in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Agitation“ (siehe Tabelle 4-71).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Angststörung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	1 (0,4)	0,13 [0,01; 1,37] p = 0,09	0,12 [0,01; 1,37] p = 0,09	-0,03 [-0,08; 0,03] p = 0,43
Anteil Schwerwiegende UEs	258	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	2 (3,1)			
Anteil Schwerwiegende UEs	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon	419	39 (9,3)	1,11 [0,64; 1,91] p = 0,72	1,12 [0,62; 2,03] p = 0,72	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,83
Anteil Schwerwiegende UEs	419	2 (0,5)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	202	17 (8,4)			
Anteil Schwerwiegende UEs	202	0 (0,0)			
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	24 (10,1)	1,77 [0,78; 3,98] p = 0,17	1,85 [0,77; 4,43] p = 0,17	0,04 [-0,02; 0,11] p = 0,19
Anteil Schwerwiegende UEs	237	1 (0,4)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	122	7 (5,7)			
Anteil Schwerwiegende UEs	122	0 (0,0)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	13 (5,3)	6,29 [0,83; 47,51] p = 0,08	6,58 [0,85; 50,94] p = 0,07	0,04 [0,01; 0,08] p = 0,02
Anteil Schwerwiegende UEs	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	119	1 (0,8)			
Anteil Schwerwiegende UEs	119	0 (0,0)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	9 (6,0)	1,69 [0,47; 6,07] p = 0,42	1,73 [0,46; 6,58] p = 0,42	0,02 [-0,04; 0,09] p = 0,59
Anteil Schwerwiegende UEs	151	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	85	3 (3,5)			
Anteil Schwerwiegende UEs	85	0 (0,0)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studie D1001002 erlitten 0,4 % (1/258) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 3,1 % (2/65) der Patienten im Risperidon-Arm Angststörungen nach SMQs (siehe Tabelle 4-72). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Angststörung“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-72).

Angststörungen nach SMQs traten in der Studie D1050237 bei 9,3 % (39/419) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 8,4 % (17/202) der Patienten unter Risperidon-Behandlung auf (siehe Tabelle 4-72). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Angststörung“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-72).

Unter der Behandlung mit Olanzapin traten in der Studie D1050231 bei 5,7 % (7/122) der Patienten im Vergleich zu 10,1 % (24/237) der Patienten unter der Behandlung mi Lurasidon Angststörungen nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-72). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (siehe Tabelle 4-72).

In der Studie D1050233 traten bei 5,3 % (13/246) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon versus 0,8 % (1/119) der Patienten in der Quetiapingruppe Angststörungen nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-72). Die Effektmaße RR und OR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Quetiapin. Dahingegen zeigte die absolute Risikoreduktion mit 0,04, 95 %-KI [0,01; 0,08], p = 0,02 einen signifikanten Unterschied zugunsten von Quetiapin (siehe Tabelle 4-72).

In der Studien D1050234 trat das unerwünschte Ereignis „Angststörung“ nach SMQs bei 6,0 % (9/151) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 3,5 % (3/85) der Patienten unter der Behandlung mit Quetiapin auf, wobei die drei Effektmaße keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten (siehe Tabelle 4-72).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Schwindel“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]**[b] **p-Wert**	**OR [95 %-KI]**[c] **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]**[b] **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	1 (0,4)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil Schwerwiegende UEs	258	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	0 (0,0)			
Anteil Schwerwiegende UEs	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon	419	1 (0,2)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil Schwerwiegende UEs	419	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	202	0 (0,0)			
Anteil Schwerwiegende UEs	202	0 (0,0)			
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil Schwerwiegende UEs	237	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	122	0 (0,0)			
Anteil Schwerwiegende UEs	122	0 (0,0)			
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][b]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI][c]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI][b]** **p-Wert**
Anteil Schwerwiegende UEs	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	119	1 (0,8)			
Anteil Schwerwiegende UEs	119	0 (0,0)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Anteil Schwerwiegende UEs	151	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	85	0 (0,0)			
Anteil Schwerwiegende UEs	85	0 (0,0)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Das unerwünschte Ereignis „Schwindel“ nach SMQs trat insgesamt relativ selten auf. So litten in den Studien D1001002 und D1050237 lediglich 0,4 % (1/258) bzw. 0,2 % (1/419) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 0 % der Patienten in den Risperidon-Behandlungsarmen unter Schwindel (siehe Tabelle 4-73).

In der Studie D1050231 trat weder unter der Behandlung mit Lurasidon noch unter der Behandlung mit Olanzapin das unerwünschte Ereignis „Schwindel“ nach SMQs auf (siehe Tabelle 4-73).

Unter der Behandlung mit Quetiapin trat in der Studie D1050233 lediglich bei 1 Patienten (0,8 %) versus 0 % in der Lurasidongruppe Schwindel auf. Kein Patient litt in der Studie D1050234 unter Schwindel (siehe Tabelle 4-73).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Gastrointestinale Störungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	85 (32,9)	0,93 [0,64; 1,35] p = 0,71	0,90 [0,51; 1,59] p = 0,71	-0,02 [-0,16; 0,12] p = 0,82
Anteil Schwerwiegende UEs	258	1 (0,4)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	23 (35,4)			
Anteil Schwerwiegende UEs	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon	419	137 (32,7)	1,22 [0,94; 1,60] p = 0,14	1,33 [0,92; 1,93] p = 0,13	0,06 [-0,02; 0,14] p = 0,15
Anteil Schwerwiegende UEs	419	2 (0,5)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	202	54 (26,7)			
Anteil Schwerwiegende UEs	202	0 (0,0)			
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	88 (37,1)	1,13 [0,84; 1,53] p = 0,42	1,21 [0,76; 1,92] p = 0,42	0,04 [-0,07; 0,15] p = 0,48
Anteil Schwerwiegende UEs	237	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	122	40 (32,8)			
Anteil Schwerwiegende UEs	122	0 (0,0)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	56 (22,8)	1,04 [0,69; 1,57] p = 0,85	1,05 [0,62; 1,79] p = 0,84	0,01 [-0,01; 0,11] p = 0,95
Anteil Schwerwiegende UEs	246	1 (0,4)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	119	26 (21,8)			
Anteil Schwerwiegende UEs	119	0 (0,0)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	20 (13,2)	0,63 [0,35; 1,12] p = 0,11	0,57 [0,28; 1,15] p = 0,11	-0,08 [-0,19; 0,03] p = 0,18
Anteil Schwerwiegende UEs	151	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	85	18 (21,2)			
Anteil Schwerwiegende UEs	85	0 (0,0)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studie D1001002 litten 32,9 % (85/258) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 35,4 % (23/65) der Patienten im Risperidon-Arm unter gastrointestinalen Störungen nach SMQs (siehe Tabelle 4-74).

Gastrointestinale Störungen traten in der Studie D1050237 bei 32,7 % (137/419) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 26,7 % (54/202) der Patienten unter Risperidon-Behandlung auf (siehe Tabelle 4-74).

Unter der Behandlung mit Olanzapin traten in der Studie D1050231 bei 32,8 % (40/122) der Patienten im Vergleich zu 37,1 % (88/237) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon gastrointestinale Störungen auf (siehe Tabelle 4-74).

In der Studie D1050233 traten bei 22,8 % (56/246) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon versus 21,8 % (26/119) der Patienten in der Quetiapingruppe gastrointestinale Störungen auf (siehe Tabelle 4-74).

In der Studien D1050234 traten gastrointestinale Störungen bei 13,2 % (20/151) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 21,2 % (18/85) der Patienten unter der Behandlung mit Quetiapin auf (siehe Tabelle 4-74).

Die drei Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in keiner der Studie signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und der jeweiligen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Kardiale Störungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][b] p-Wert**	**OR [95 %-KI][c] p-Wert**	**ARR [95 %-KI][b] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	3 (1,2)	0,76 [0,08; 7,15] p = 0,81	0,75 [0,08; 7,36] p = 0,81	-0,00 [-0,05; 0,04] p = 0,72
Anteil Schwerwiegende UEs	258	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	1 (1,5)			
Anteil Schwerwiegende UEs	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon	419	11 (2,6)	0,59 [0,25; 1,40] p = 0,23	0,58 [0,24; 1,42] p = 0,23	-0,02 [-0,05; 0,02] p = 0,38
Anteil Schwerwiegende UEs	419	2 (0,5)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	202	9 (4,5)			
Anteil Schwerwiegende UEs	202	0 (0,0)			
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	11 (4,6)	0,71 [0,29; 1,71] p = 0,44	0,69 [0,27; 1,77] p = 0,45	-0,02 [-0,08; 0,04] p = 0,62
Anteil Schwerwiegende UEs	237	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	122	8 (6,6)			
Anteil Schwerwiegende UEs	122	1 (1,0)			

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI][b] p-Wert	OR [95 %-KI][c] p-Wert	ARR [95 %-KI][b] p-Wert
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	2 (0,8)	0,19 [0,04; 0,98] p = 0,05	0,19 [0,04; 0,98] p = 0,05	-0,03 [-0,08; 0,01] p = 0,15
Anteil Schwerwiegende UEs	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	119	5 (4,2)			
Anteil Schwerwiegende UEs	119	1 (0,8)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	3 (2,0)	0,21 [0,06; 0,78] p = 0,02	0,20 [0,05; 0,76] p = 0,02	-0,07 [-0,15; 0,00] p = 0,05
Anteil Schwerwiegende UEs	151	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	85	8 (9,4)			
Anteil Schwerwiegende UEs	85	1 (1,2)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studie D1001002 litten 1,2 % (3/258) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 1,5 % (1/65) der Patienten im Risperidon-Arm unter kardialen Störungen nach SMQs (siehe Tabelle 4-75). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Kardiale Störungen“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-75).

Kardiale Störungen traten in der Studie D1050237 bei 2,6 % (11/419) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 4,5 % (9/202) der Patienten unter Risperidon-Behandlung auf (siehe Tabelle 4-75). In der Lurasidongruppe traten dabei 2 (0,5 %) SUEs auf. Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Kardiale Störungen“ keine

signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-75).

Unter der Behandlung mit Olanzapin traten in der Studie D1050231 bei 6,6 % (8/122) der Patienten im Vergleich zu 4,6 % (11/237) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon kardiale Störungen auf (siehe Tabelle 4-75). In der Olanzapingruppe trat dabei ein SUE (1,0 %) auf. Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (siehe Tabelle 4-75).

In der Studie D1050233 traten bei 0,8 % (2/246) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon versus 4,2 % (5/119) der Patienten in der Quetiapingruppe kardiale Störungen auf (siehe Tabelle 4-75). In der Quetiapingruppe trat dabei ein SUE (0,8 %) auf. Die Effektmaße RR und OR zeigten signifikante Unterschiede (jeweils p = 0,05) zugunsten der Behandlung mit Lurasidon (siehe Tabelle 4-75).

In der Studien D1050234 traten kardiale Störungen bei 2,0 % (3/151) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu 9,4 % (8/85) der Patienten unter der Behandlung mit Quetiapin auf, wobei die drei Effektmaße signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Lurasidon zeigten (RR: p = 0,02, OR: p = 0,02, ARR: p = 0,05; siehe Tabelle 4-75). In der Quetiapingruppe trat dabei ein SUE (1,2 %) auf.

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.

Die Auswertung der SMQs stellt ein ergänzende Auswertung zur näheren Charakterisierung der in den Studien aufgetretenen unerwünschen Ereignisse dar. Aufgrund der teils geringen Ereigniszahlen wurde auf eine Durchführung von Meta-Analysen für die beiden Risperidonstudien verzichtet.

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.

4.3.1.3.1.9.3 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 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.

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien (gemäß ICH E2A) erfüllte: - zum Tode führte; - lebensbedrohlich war (d. h. es bestand für den Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses Lebensgefahr und nicht ein Ereignis, welches in einer schwereren Form hätte zum Tode führen können); - Hospitalisierung erforderlich oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes; - führte zu einer anhaltenden oder relevanten Behinderung/Einschränkung; - zu Fehlbildungen/Geburtsfehler - als wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führten, nicht lebensbedrohlich waren oder keine Hospitalisierung erforderten wurden trotzdem als SUEs angesehen, wenn sie aus medizinischer Sicht den Patienten gefährdeten und einen medikamentösen oder operativen Eingriff erforderten, um den Eintritt eines der Kriterien für ein SUE zu verhindern. Beispiele sind allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder in einer Arztpraxis erforderten, Blutbildveränderungen, oder Anfälle, welche nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten führten sowie die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder –Missbrauch. Es wurde zwischen schwerwiegenden und schweren UEs unterschieden. Schwerwiegend war ein Maß für die Intensität, während die Schwere durch die SUE-Kriterien definiert wurde. Zum Beispiel würde die Übernacht Einweisung in ein Krankenhaus zur Beobachtung leichter gastrointestinaler Blutungen als SUE eingestuft werden, jedoch nicht unbedingt als schwer. Vergleichsweise wurde ein schweres UE nicht unbedingt als SUE eingestuft. Zum Beispiel konnte ein schwerer Haarausfall festgestellt werden, jedoch würde dieser nicht als SUE angesehen werden. Sollte ein Patient im Laufe der Studie hospitalisiert oder einem operativen Eingriff unterzogen, was aufgrund eines Ereignisses oder Zustandes vor Studienbeginn geplant war, d. h. vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, so wurde dies als therapeutische Intervention und nicht als Ergebnis eines SUE angesehen. Sollte sich das Ereignis oder der Zustand jedoch im Verlauf der Studie verschlechtern, so wurde es als unerwünschtes Ereignis (oder SUE, wenn das Ereignis oder der Zustand zu einem schwerwiegenden Ergebnis führten wie eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes) eingestuft.
D1050237	Körperliche Untersuchungen wurden zu Studienbeginn und Studienende durchgeführt. Neben den monatlichen Besuchen im Prüfzentrum wurden alle Patienten einmal wöchentlich telefonisch kontaktiert, um UE, Compliance und Befinden zu erfassen. Ein EKG wurde für alle Patienten beim Screening, zu Studienbeginn, nach einer Woche, 6 Wochen und in den Monaten 6 und 12 durchgeführt, für Patienten mit erhöhten Risiko (Patienten über 55 Jahre oder mit kardiovaskulären Befunden) zusätzlich an den Monaten 3 und 9. Laborwerte wurden beim Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), nach sechs Wochen und danach alle 3 Monate in Serum und Urin bestimmt. Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien (gemäß ICH E2A) erfüllte: - zum Tode führte; - lebensbedrohlich war (d. h. es bestand für den Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses Lebensgefahr und nicht ein Ereignis, welches in einer schwereren Form hätte zum Tode führen können); - Hospitalisierung erforderlich oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes; - führte zu einer anhaltenden oder relevanten Behinderung/Einschränkung; - zu Fehlbildungen/Geburtsfehler - als wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führten, nicht lebensbedrohlich waren oder keine Hospitalisierung erforderten wurden trotzdem als SUEs angesehen, wenn sie aus medizinischer Sicht den Patienten gefährdeten und einen medikamentösen oder operativen Eingriff erforderten, um den Eintritt eines der Kriterien für ein SUE zu verhindern. Beispiele

	sind allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder in einer Arztpraxis erforderten, Blutbildveränderungen, oder Anfälle, welche nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten führten sowie die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder –Missbrauch. Es wurde zwischen schwerwiegenden und schweren UEs unterschieden. Schwerwiegend war ein Maß für die Intensität, während die Schwere durch die SUE-Kriterien definiert wurde. Zum Beispiel würde die Übernacht Einweisung in ein Krankenhaus zur Beobachtung leichter gastrointestinaler Blutungen als SUE eingestuft werden, jedoch nicht unbedingt als schwer. Vergleichsweise wurde ein schweres UE nicht unbedingt als SUE eingestuft. Zum Beispiel konnte ein schwerer Haarausfall festgestellt werden, jedoch würde dieser nicht als SUE angesehen werden.
D1050231	Während der ersten drei Studienwochen waren alle Patienten in obligater stationärer Behandlung, die Erfassung war also mindestens tagesaktuell. In den Studienwochen 4-6 war eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Studienteilnahme mit wöchentlichen Untersuchungsterminen möglich. Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien (gemäß ICH E2A) erfüllte: - zum Tode führte; - lebensbedrohlich war (d. h. es bestand für den Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses Lebensgefahr und nicht ein Ereignis, welches in einer schwereren Form hätte zum Tode führen können); - Hospitalisierung erforderlich oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes; - führte zu einer anhaltenden oder relevanten Behinderung/Einschränkung; - zu Fehlbildungen/Geburtsfehler - als wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führten, nicht lebensbedrohlich waren oder keine Hospitalisierung erforderten wurden trotzdem als SUEs angesehen, wenn sie aus medizinischer Sicht den Patienten gefährdeten und einen medikamentösen oder operativen Eingriff erforderten, um den Eintritt eines der Kriterien für ein SUE zu verhindern. Beispiele sind allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder in einer Arztpraxis erforderten, Blutbildveränderungen, oder Anfälle, welche nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten führten sowie die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder –Missbrauch. Es wurde zwischen schwerwiegenden und schweren UEs unterschieden. Schwerwiegend war ein Maß für die Intensität, während die Schwere durch die SUE-Kriterien definiert wurde. Zum Beispiel würde die Übernacht Einweisung in ein Krankenhaus zur Beobachtung leichter gastrointestinaler Blutungen als SUE eingestuft werden, jedoch nicht unbedingt als schwer. Vergleichsweise wurde ein schweres UE nicht unbedingt als SUE eingestuft. Zum Beispiel konnte ein schwerer Haarausfall festgestellt werden, jedoch würde dieser nicht als SUE angesehen werden.
D1050233	Während der ersten drei Studienwochen waren alle Patienten in obligater stationärer Behandlung, die Erfassung war also mindestens tagesaktuell. In den Studienwochen 4-6 war eine stationäre, teilstationäre oder ambulante Studienteilnahme mit wöchentlichen Untersuchungsterminen möglich. Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien (gemäß ICH E2A) erfüllte: - zum Tode führte; - lebensbedrohlich war (d. h. es bestand für den Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses Lebensgefahr und nicht ein Ereignis, welches in einer schwereren Form hätte zum Tode führen können); - Hospitalisierung erforderlich oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes; - führte zu einer anhaltenden oder relevanten Behinderung/Einschränkung; - zu Fehlbildungen/Geburtsfehler - als wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führten, nicht lebensbedrohlich waren oder keine Hospitalisierung erforderten wurden trotzdem als SUEs angesehen, wenn sie aus

	medizinischer Sicht den Patienten gefährdeten und einen medikamentösen oder operativen Eingriff erforderten, um den Eintritt eines der Kriterien für ein SUE zu verhindern. Beispiele sind allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder in einer Arztpraxis erforderten, Blutbildveränderungen, oder Anfälle, welche nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten führten sowie die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder –Missbrauch. Es wurde zwischen schwerwiegenden und schweren UEs unterschieden. Schwerwiegend war ein Maß für die Intensität, während die Schwere durch die SUE-Kriterien definiert wurde. Zum Beispiel würde die Übernacht Einweisung in ein Krankenhaus zur Beobachtung leichter gastrointestinaler Blutungen als SUE eingestuft werden, jedoch nicht unbedingt als schwer. Vergleichsweise wurde ein schweres UE nicht unbedingt als SUE eingestuft. Zum Beispiel konnte ein schwerer Haarausfall festgestellt werden, jedoch würde dieser nicht als SUE angesehen werden.
D1050234	Neben den monatlichen Besuchen im Prüfzentrum wurden alle Patienten einmal wöchentlich telefonisch kontaktiert, um UE, Compliance und Befinden zu erfassen; körperliche Untersuchungen wurden in den Monaten 9 und 12 durchgeführt. Ein EKG wurde für alle Patienten in den Monaten 6 und 12 durchgeführt, für Patienten mit erhöhten Risiko (Patienten über 55 Jahre oder mit kardiovaskulären Befunden) alle drei Monate. Laborwerte wurden alle 3 Monate in Serum und Urin bestimmt. Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es eines oder mehrere der folgenden Kriterien (gemäß ICH E2A) erfüllte: - zum Tode führte; - lebensbedrohlich war (d. h. es bestand für den Patienten zum Zeitpunkt des Ereignisses Lebensgefahr und nicht ein Ereignis, welches in einer schwereren Form hätte zum Tode führen können); - Hospitalisierung erforderlich oder Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes; - führte zu einer anhaltenden oder relevanten Behinderung/Einschränkung; - zu Fehlbildungen/Geburtsfehler - als wichtiges medizinisches Ereignis eingestuft. Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tode führten, nicht lebensbedrohlich waren oder keine Hospitalisierung erforderten wurden trotzdem als SUEs angesehen, wenn sie aus medizinischer Sicht den Patienten gefährdeten und einen medikamentösen oder operativen Eingriff erforderten, um den Eintritt eines der Kriterien für ein SUE zu verhindern. Beispiele sind allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder in einer Arztpraxis erforderten, Blutbildveränderungen, oder Anfälle, welche nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten führten sowie die Entwicklung einer Drogenabhängigkeit oder –Missbrauch. Es wurde zwischen schwerwiegenden und schweren UEs unterschieden. Schwerwiegend war ein Maß für die Intensität, während die Schwere durch die SUE-Kriterien definiert wurde. Zum Beispiel würde die Übernacht Einweisung in ein Krankenhaus zur Beobachtung leichter gastrointestinaler Blutungen als SUE eingestuft werden, jedoch nicht unbedingt als schwer. Vergleichsweise wurde ein schweres UE nicht unbedingt als SUE eingestuft. Zum Beispiel konnte ein schwerer Haarausfall festgestellt werden, jedoch würde dieser nicht als SUE angesehen werden.

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	15 (5,8)	1,89 [0,44; 8,06] p = 0,39	1,94 [0,43; 8,73] p = 0,39	0,03 [-0,03; 0,09] p = 0,49
Lurasidon 40 mg	127	8 (6,3)	2,05 [0,45; 9,36] p = 0,36	2,12 [0,44; 10,27] p = 0,35	0,03 [-0,04; 0,10] p = 0,50
Lurasidon 80 mg	131	7 (5,3)	1,74 [0,37; 8,13] p = 0,48	1,78 [0,36; 8,81] p = 0,48	0,03 [-0,04; 0,10] p = 0,70
Risperidon 4 mg	65	2 (3,1)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	419	46 (11,0)	1,11 [0,67; 1,82] p = 0,68	1,12 [0,65; 1,95] p = 0,68	0,01 [-0,04; 0,07] p = 0,78
Risperidon 2-6 mg	202	20 (9,9)			
Meta-Analyse			1,17 [0,73; 1,88] p = 0,51	1,20 [0,71; 2,02] p = 0,49	0,02 [-0,02; 0,06] p = 0,30
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	8 (3,4)	0,82 [0,28; 2,46] p = 0,73	0,82 [0,26; 2,55] p = 0,73	-0,01 [-0,06; 0,04] p = 0,96
Lurasidon 40 mg	119	2 (1,7)	0,41 [0,08; 2,07] p = 0,28	0,40 [0,08; 2,10] p = 0,28	-0,02 [-0,08; 0,03] p = 0,46
Lurasidon 120 mg	118	6 (5,1)	1,24 [0,39; 3,96] p = 0,72	1,25 [0,37; 4,22] p = 0,72	0,01 [-0,05; 0,07] p = 0,96
Olanzapin 15 mg	122	5 (4,1)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	5 (2,0)	0,81 [0,20; 3,32] p = 0,77	0,80 [0,19; 3,41] p = 0,77	-0,01 [-0,04; 0,04] p = 0,94
Lurasidon 80 mg	125	1 (0,8)	0,32 [0,03; 3,01] p = 0,32	0,31 [0,03; 3,04] p = 0,32	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,58
Lurasidon 160 mg	121	4 (3,3)	1,31 [0,30; 5,73] p = 0,72	1,32 [0,29; 6,04] p = 0,72	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,98
Quetiapin XR 600 mg	119	3 (2,5)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	*151*	*15 (9,9)*	*0,50 [0,26; 0,94]* *p = 0,03*	*0,44 [0,21; 0,94]* *p = 0,03*	*-0,10 [-0,21; 0,01]* *p = 0,07*
Quetiapin XR 200-600 mg	*85*	*17 (20,0)*			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studien D1001002 litten 5,8 % (15/258) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) versus 3,1 % (2/65) der Patienten unter der Behandlung mit 4 mg Risperidon an einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (siehe Tabelle 4-78).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-78).

In der Studien D1050237 erlitten 11,0 % (46/419) der Patienten unter der Therapie mit 40-120 mg Lurasidon versus 9,9 % (20/202) der Patienten unter der Behandlung mit 2-6 mg Risperidon ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (siehe Tabelle 4-78).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-78).

In der Studie D1050231 erlitten 3,4 % (8/237) der Patienten in der gepoolten Lurasidongruppe (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40-120 mg Lurasidon) versus 4,1 % (5/122) der Patienten unter der Behandlung mit 15 mg Olanzapin ein unerwünschtes Ereignis (siehe Tabelle 4-78).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (siehe Tabelle 4-78).

Beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin XR traten in der Studie D1050233 in der gepoolten Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 80 und 160 mg Lurasidon) bei 2,0 % (5/246) der Patienten im Vergleich zu 2,5 % (3/119) der Patienten in der 600 mg Quetiapin XR-Gruppe schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (siehe Tabelle 4-78).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf diesen Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Quetiapin (siehe Tabelle 4-78). In der Studie D1050234 zeigten die drei Effektmaße dahingegen signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin, wobei in der Lurasidongruppe 9,9 % (15/151) der Patienten und in der Quetiapingruppe 20,0 % (17/85) der Patienten unter einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis litten (siehe Tabelle 4-78).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit $p = 0,49$ (Relatives Risiko), $p = 0,50$ (*Odds Ratio*) und $p = 0,62$ (Absolute Risikoreduktion) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patienten-populationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind nachfolgend in Abbildung 13 bis Abbildung 15 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

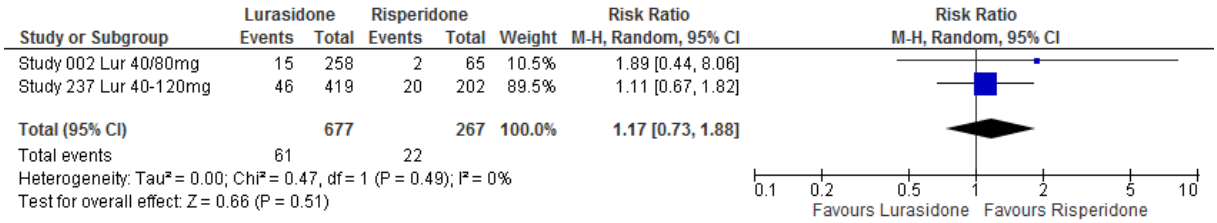

Abbildung 13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

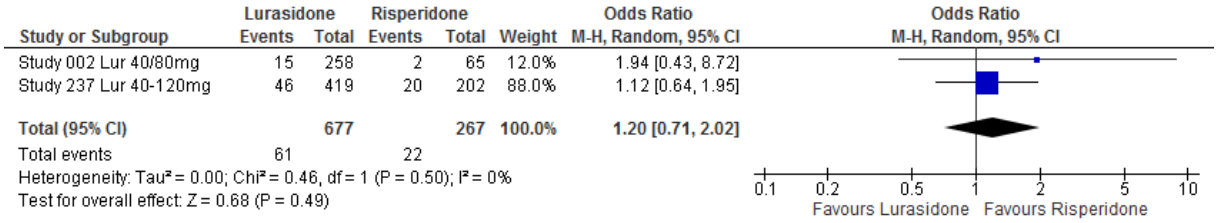

Abbildung 14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

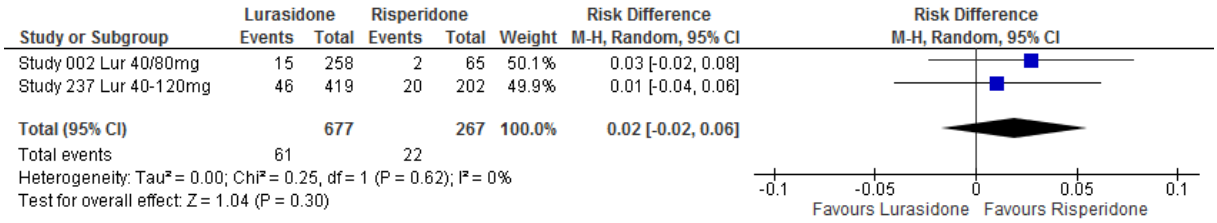

Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Es traten in keinem Vergleich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen auf.

4.3.1.3.1.9.4 Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – 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.

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 „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Unerwünschte Ereignisse wurden wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 beschrieben, definiert und registriert. Als Studienabbruch aufgrund von UEs wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von UEs und nicht auf der Krankheitsprogression basierend erfolgte. Diese Unterscheidung erfolgte durch den Untersucher.
D1050237	Unerwünschte Ereignisse wurden wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 beschrieben, definiert und registriert. Als Studienabbruch aufgrund von UEs wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von UEs und nicht auf der Krankheitsprogression basierend erfolgte. Diese Unterscheidung erfolgte durch den Untersucher.
D1050231	Unerwünschte Ereignisse wurden wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 beschrieben, definiert und registriert. Als Studienabbruch aufgrund von UEs wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von UEs und nicht auf der Krankheitsprogression basierend erfolgte. Diese Unterscheidung erfolgte durch den Untersucher.
D1050233	Unerwünschte Ereignisse wurden wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 beschrieben, definiert und registriert. Als Studienabbruch aufgrund von UEs wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von UEs und nicht auf der Krankheitsprogression basierend erfolgte. Diese Unterscheidung erfolgte durch den Untersucher.
D1050234	Unerwünschte Ereignisse wurden wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1 beschrieben, definiert und registriert. Als Studienabbruch aufgrund von UEs wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von UEs und nicht auf der Krankheitsprogression basierend erfolgte. Diese Unterscheidung erfolgte durch den Untersucher.

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	36 (14,0)	1,30 [0,60; 2,78] p = 0,51	1,34 [0,57; 3,17] p = 0,50	0,03 [-0,06; 0,13] p = 0,61
Lurasidon 40 mg	127	18 (14,2)	1,32 [0,58; 2,99] p = 0,51	1,37 [0,54; 3,47] p = 0,51	0,03 [-0,07; 0,14] p = 0,65
Lurasidon 80 mg	131	18 (13,7)	1,28 [0,56; 2,90] p = 0,56	1,32 [0,52; 3,34] p = 0,56	0,03 [-0,07; 0,14] p = 0,71
Risperidon 4 mg	65	7 (10,8)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	419	90 (21,5)	1,50 [1,02; 2,20] p = 0,04	1,63 [1,03; 2,58] p = 0,04	0,07 [0,01; 0,14] p = 0,03
Risperidon 2-6 mg	202	29 (14,4)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Meta-Analyse			1,45 [1,03; 2,05] p = 0,03	1,56 [1,04; 2,34] p = 0,03	0,06 [0,01; 0,11] p = 0,03
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	24 (10,1)	1,12 [0,57; 2,22] p = 0,74	1,14 [0,54; 2,41] p = 0,74	0,01 [-0,06; 0,08] p = 0,88
Lurasidon 40 mg	119	9 (7,6)	0,84 [0,36; 1,95] p = 0,68	0,83 [0,33; 2,07] p = 0,68	-0,02 [-0,09; 0,06] p = 0,86
Lurasidon 120 mg	118	15 (12,7)	1,41 [0,68; 2,94] p = 0,36	1,47 [0,65; 3,35] p = 0,36	0,04 [-0,05; 0,12] p = 0,48
Olanzapin 15 mg	122	11 (9,0)			
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	13 (5,3)	1,57 [0,52; 4,72] p = 0,42	1,60 [0,51; 5,03] p = 0,42	0,02 [-0,03; 0,07] p = 0,55
Lurasidon 80 mg	125	5 (4,0)	1,19 [0,33; 4,33] p = 0,79	1,20 [0,31; 4,57] p = 0,79	0,01 [-0,05; 0,06] p = 0,94
Lurasidon 160 mg	121	8 (6,6)	1,97 [0,61; 6,36] p = 0,26	2,04 [0,60; 6,95] p = 0,26	0,03 [-0,03; 0,10] p = 0,39
Quetiapin XR 600 mg	119	4 (3,4)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	19 (12,6)	0,54 [0,30; 0,95] p = 0,03	0,47 [0,23; 0,94] p = 0,03	-0,11 [-0,22; 0,00] p = 0,06
Quetiapin XR 200-600 mg	85	20 (23,50)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studien D1001002 brachen 14,0 % (36/258) der Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) versus 10,8 % (7/65) der Patienten in der Risperidongruppe die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (siehe Tabelle 4-81).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-81).

In der Studien D1050237 brachen 21,5 % (90/419) der Patienten in der Lurasidongruppe versus 14,4 % (29/202) der Patienten in der Risperidongruppe die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (siehe Tabelle 4-81).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Risperidon (siehe Tabelle 4-81).

In der Studie D1050231 brachen 10,1 % (24/237) der Patienten in der gepoolten Lurasidongruppe (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40-120 mg Lurasidon) versus 9,0 % (11/122) der Patienten unter der Behandlung mit 15 mg Olanzapin die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (siehe Tabelle 4-81).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf diesen Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (siehe Tabelle 4-81).

Beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin XR brachen in der Studie D1050233 in der gepoolten Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 80 und 160 mg Lurasidon) 5,3 % (13/246) der Patienten im Vergleich zu 3,4 % (4/119) der Patienten in der 600 mg Quetiapin XR-Gruppe die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (siehe Tabelle 4-81).
Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf diesen Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Quetiapin (siehe Tabelle 4-81). In der Studie D1050234 zeigten die drei Effektmaße dahingegen signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin, wobei in der Lurasidongruppe 12,6 % (19/151) der Patienten und in der Quetiapingruppe 23,5 % (20/85) der Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen (siehe Tabelle 4-81).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit p = 0,74 (Relatives Risiko), p = 0,70 (Odds Ratio) und p = 0,46 (Absolute Risikoreduktion) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind nachfolgend in Abbildung 16 bis Abbildung 18 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

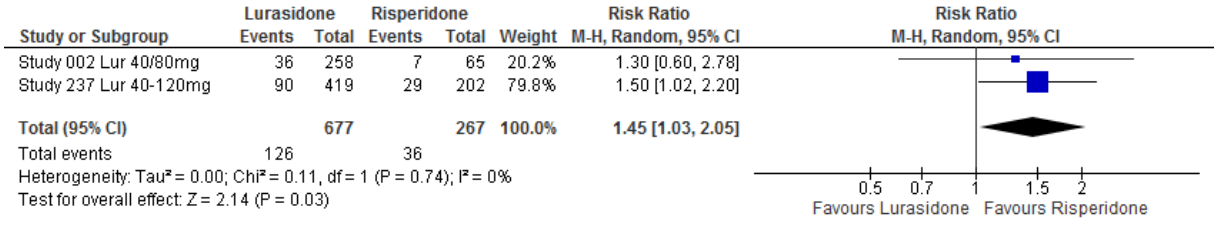

Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

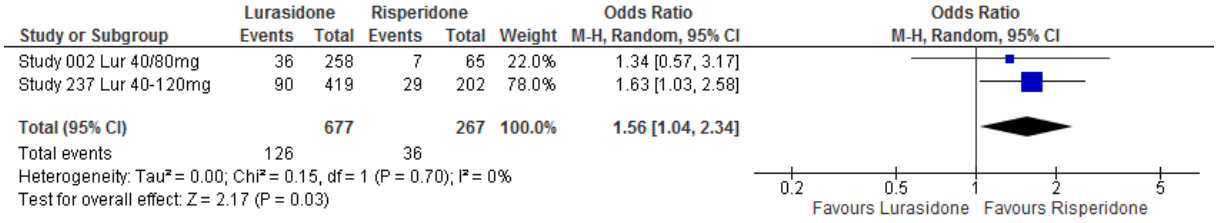

Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

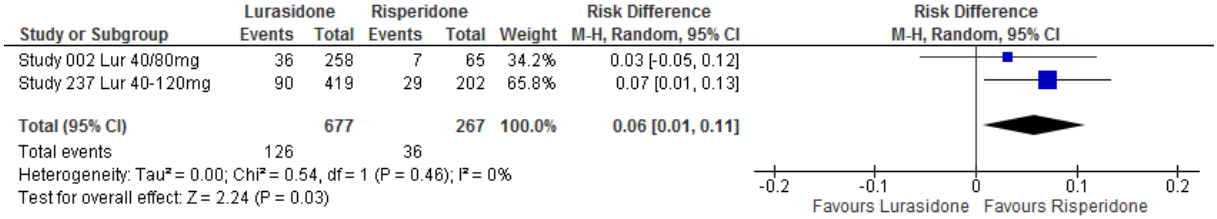

Abbildung 18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Der aggregierte Effekt stellte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Risperidon im Vergleich zur Lurasidontherapie dar. Das relative Risiko lag bei 1,45 [1,03; 2,05]. Das Odds Ratio betrug 1,56 [1,04; 2,34] und die ARR lag bei 0,06 [0,01; 0,11].

4.3.1.3.1.9.5 Endpunkt Suizidalität – 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.

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von „Suizidalität“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Die Erfassung der Suizidalität erfolgte im Rahmen der Erfassung von schweren unerwünschten Ereignissen. Die Ursache auftretender Todesfälle wurde nach MedDRA kodiert wodurch auch mögliche Suizidfälle erfasst wurden.
D1050231	Die Erfassung der Suizidalität erfolgte im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Retrospektiv wurden suizidale unerwünschte Ereignisse gemäß den Kategorien des C-CASA vollendeter Suizid, Suizidversuch, vorbereitende Maßnahmen für einen bevorstehenden Suizid, Suizidgedanken, selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht, andere nicht-beabsichtigte Selbstverletzung, selbstverletzendes Verhalten mit unbekannter suizidaler Absicht und ungenügende Information klassifiziert und ausgewertet.
D1050233	Die Erfassung der Suizidalität erfolgte im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Mit der Protokolländerung 2 wurde zudem eine Bewertung mittels des *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) während der Visiten 3 sowie 5 bis 10 ergänzt. Diese Skala dient der Identifikation und Bewertung möglicher suizidaler unerwünschter Ereignisse (suizidales Verhalten und suizidale Gedanken). Für die C-SSRS wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglicher Art von Suizidgedanke oder jeglicher Gedankenbildung während der Studienphase pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die schwerwiegendste Gedankenbildung, die Intensität der Gedankenbildung (Häufigkeit, Dauer, Kontrollierbarkeit, die Abschreckung und die Gründe der Gedanken) und der Score für die Intensität der Gedankenbildung wurden ebenfalls pro Visite zusammengefasst. Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglicher Form von Suizidverhalten, wie tatsächlicher Versuch, unterbrochener Versuch, abgebrochener Versuch oder mit Vorbereitungsmaßnahmen oder –verhalten wurden ebenfalls pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die Gesamtzahl der Patienten mit jeglichem Suizidverhalten wurde pro Visite und allgemein erfasst. Die Gesamtzahl der Versuche jeglicher Form von Suizidverhalten, wie tatsächlicher Versuch, abgebrochener und unterbrochener Versuch, welche während dieser Zeit auftraten, wurden proVisite erfasst. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglichem Suizidverhalten oder –gedanken zusammengefasst. Um auch suizidale Ereignisse zu erfassen, die nicht als solche dokumentiert wurden, wurde zusätzlich die klinische Datenbank nach Schlüsselbegriffen durchsucht, die auf suizidale unerwünschte Ereignisse hinweisen könnten (*suic*, *overdos*, *attempt*, *cut*, *gas*, *hang*, *hung*, *jump*, *mutilate*, ‘*self*r terms: *suic*, *overdos*, *attempt*, *cut*, *gas*, *hang*, *hung*, *jump*, *mutilate *poison*, *train*, *railway*, *crash*, *electr*, *asphyxia*, *suffocat*, *insulin*, *drown*, *tentamen*, *explos*, *immol*). Für jeden Patientenfall, der einem oder mehreren der obengenannten Termini entsprach, wurden die Informationen zusammengetragen und die entsprechenden Anfragen fehlender Informationen an die Studienzentren gestellt. Offensichtlich falsch-positive Suchergebnisse wurden ausgeschlossen (z. B. „Gas“ in „gastrointestial“, „cut“ in „acute“. Die so ermittelten Ereignisse wurden nach den Kategorien des C-CASA vollendeter Suizid, Suizidversuch, vorbereitende Maßnahmen für einen bevorstehenden Suizid, Suizidgedanken, selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht, andere nicht-beabsichtigte Selbstverletzung, selbstverletzendes Verhalten mit unbekannter suizidaler Absicht und ungenügende Information klassifiziert und ausgewertet.
D1050234	Die Erfassung der Suizidalität erfolgte im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Zudem wurde das Auftreten suizidaler Gedanken als ein mögliches Kriterium für den Wirksamkeitsendpunkt Rückfallrate definiert. Mit der Protokolländerung 2 wurde außerdem eine Bewertung mittels des *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) während aller Visiten ab Visite 2 ergänzt. Diese Skala dient der Identifikation und Bewertung möglicher suizidaler unerwünschter Ereignisse (suizidales Verhalten und suizidale Gedanken). Für die C-SSRS wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglicher Art von Suizidgedanke oder jeglicher Gedankenbildung während der Studienphase pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die schwerwiegendste Gedankenbildung, die Intensität der Gedankenbildung (Häufigkeit, Dauer, Kontrollierbarkeit, die Abschreckung und die Gründe der Gedanken) und der Score für die Intensität der

	Gedankenbildung wurden ebenfalls pro Visite zusammengefasst. Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglicher Form von Suizidverhalten, wie tatsächlicher Versuch, unterbrochener Versuch, abgebrochener Versuch oder mit Vorbereitungsmaßnahmen oder –verhalten wurden ebenfalls pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die Gesamtzahl der Patienten mit jeglichem Suizidverhalten wurde pro Visite und allgemein erfasst. Die Gesamtzahl der Versuche jeglicher Form von Suizidverhalten, wie tatsächlicher Versuch, abgebrochener und unterbrochener Versuch, welche während dieser Zeit auftraten, wurden pro Visite erfasst. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglichem Suizidverhalten oder –gedanken zusammengefasst.
D1050237	Die Erfassung der Suizidalität erfolgte im Rahmen der Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Zudem wurde das Auftreten suizidaler Gedanken als ein mögliches Kriterium für den Wirksamkeitsendpunkt Rückfallrate definiert. Mit der Protokolländerung 2 wurde außerdem eine Bewertung mittels des *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) während aller Visiten ab Visite 2 ergänzt. Diese Skala dient der Identifikation und Bewertung möglicher suizidaler unerwünschter Ereignisse (suizidales Verhalten und suizidale Gedanken). Für die C-SSRS wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglicher Art von Suizidgedanke oder jeglicher Gedankenbildung während der Studienphase pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die schwerwiegendste Gedankenbildung, die Intensität der Gedankenbildung (Häufigkeit, Dauer, Kontrollierbarkeit, die Abschreckung und die Gründe der Gedanken) und der Score für die Intensität der Gedankenbildung wurden ebenfalls pro Visite zusammengefasst. Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglicher Form von Suizidverhalten, wie tatsächlicher Versuch, unterbrochener Versuch, abgebrochener Versuch oder mit Vorbereitungsmaßnahmen oder –verhalten wurden ebenfalls pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die Gesamtzahl der Patienten mit jeglichem Suizidverhalten wurde pro Visite und allgemein erfasst. Die Gesamtzahl der Versuche jeglicher Form von Suizidverhalten, wie tatsächlicher Versuch, abgebrochener und unterbrochener Versuch, welche während dieser Zeit auftraten, wurden pro Visite erfasst. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglichem Suizidverhalten oder –gedanken zusammengefasst. Retrospektiv wurden suizidale unerwünschte Ereignisse gemäß den Kategorien des C-CASA vollendeter Suizid, Suizidversuch, vorbereitende Maßnahmen für einen bevorstehenden Suizid, Suizidgedanken, selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht, andere nicht-beabsichtigte Selbstverletzung, selbstverletzendes Verhalten mit unbekannter suizidaler Absicht und ungenügende Information klassifiziert und ausgewertet.

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Suizidalität“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Suizidalität“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Suizidalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 40 mg	127	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 80 mg	131	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	65	0 (0,0)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	419	7 (1,7)	0,84 [0,25; 2,85] p = 0,78	0,84 [0,24; 2,91] p = 0,78	-0,00 [-0,03; 0,02] p = 0,96
Risperidon 2-6 mg	202	4 (2,0)			
Meta-Analyse			n. b.	n. b.	-0,00 [-0,02; 0,01] p = 0,85
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	2 (0,8)	1,03 [0,09; 11,24] p = 0,98	1,03 [0,09; 11,47] p = 0,98	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,56
Lurasidon 40 mg	119	1 (0,8)	1,03 [0,07; 16,20] p = 0,99	1,03 [0,06; 16,59] p = 0,99	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,49
Lurasidon 120 mg	118	1 (0,8)	1,03 [0,07; 16,34] p = 0,98	1,03 [0,06; 16,73] p = 0,98	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,49
Olanzapin 15 mg	122	1 (0,8)			
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 80 mg	125	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Lurasidon 160 mg	121	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.

Quetiapin XR 600 mg	119	1 (0,8)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	5 (3,3)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	85	0 (0,0)			
a: Anzahl Patienten in der Auswertung ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n.b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

In der Studien D1001002 traten weder in der Lurasidongruppe noch in der Risperidongruppe suizidale Ereignisse auf (siehe Tabelle 4-84). Dahingegen traten in der Studie D1050237 bei 1,7 % (7/419) der Patienten in der Lurasidongruppe und 2,0 % (4/202) der Patienten in der Risperidongruppe Ereignisse im Kontext der Suizidalität auf. Suizidgedanken wurden bei sechs Patienten der Lurasidongruppe und drei Patienten der Risperidongruppe festgestellt. Je ein Patient der Lurasidon- und Risperidongruppe unternahm einen Suizidversuch. Die Beurteilung mittels C-SSRS zeigte suizidale Ereignisse bei 1,7 % (6/419) der Patienten der Lurasidongruppe und 1,0 % (2/202) der Patienten der Risperidongruppe. Alle sechs Patienten der Lurasidongruppe hatten suizidale Gedanken und zwei von ihnen zeigten auch suizidales Verhalten. In der Risperidongruppe wurden suizidale Gedanken bei einem Patient festgestellt und ein Patient zeigte suizidales Verhalten. Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf den Endpunkt „Suizidalität“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-84).

In der Studie D1050231 traten suizidale Ereignisse bei 0,8 % (2/237) der Patienten in der gepoolten Lurasidongruppe (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40-120 mg Lurasidon) versus 0,8 % (1/122) der Patienten unter der Behandlung mit 15 mg Olanzapin auf (siehe Tabelle 4-84). Bei allen drei suizidalen Ereignissen handelte es sich um Suizidgedanken. Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf diesen Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (siehe Tabelle 4-84).

Beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin XR trat in der Studie D1050233 lediglich ein suizidales Ereignis (0,8 %) in der 600 mg Quetiapin XR-Gruppe auf (siehe Tabelle 4-84). Dieser Patient hatte Suizidgedanken. Die Beurteilung mittels C-SSRS zeigte suizidale Gedanken bei 1,2 % (3/246) der Patienten der Lurasidongruppe (gepoolte Daten aus der Behandlung mit 40-120 mg Lurasidon). Dahingegen traten in der Studie D1050234 bei 4,0 % (6/151) der Patienten in der Lurasidongruppe versus 0 % der Patienten in der Quetiapingruppe suizidale Ereignisse auf (siehe Tabelle 4-84). Vier Patienten der Lurasidongruppe äußerten Suizidgedanken und ein Patient zeigte ein moderates suizidales Verhalten (Selbstgefährdung). Zudem trat ein vollendeter Suizid auf. Die Beurteilung mittels C-SSRS zeigte suizidale Ereignisse bei 6,6 % (10/151) der Patienten der Lurasidongruppe und 3,6 % (3/84) der Patienten der Quetiapingruppe. Suizidale Gedanken wurden bei neun Patienten der Lurasidongruppe und zwei Patienten der Quetiapingruppe festgestellt. Ein

suizidales Verhalten zeigte je ein Patient der Lurasidon- und Quetiapingruppe, wobei dieses zu einem vollendeten Suizid bei dem Patient der Lurasidongruppe führte.

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Suizidalität“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit p = n. a. (Relatives Risiko), p = n. a. (Odds Ratio) und p = 0,83 (Absolute Risikoreduktion) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind nachfolgend in Abbildung 19 bis Abbildung 21 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

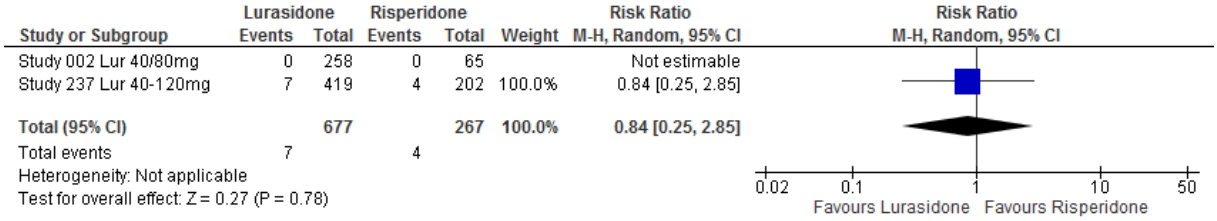

Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

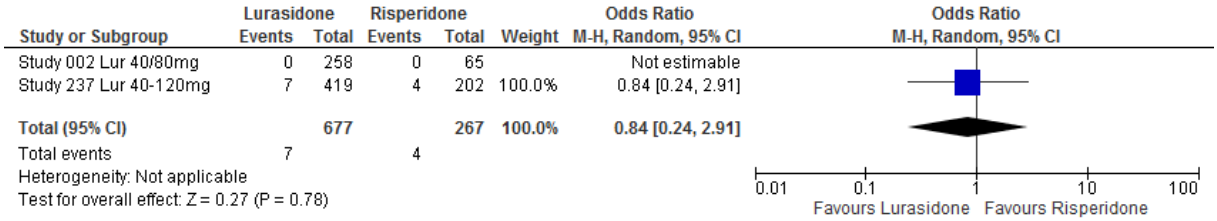

Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

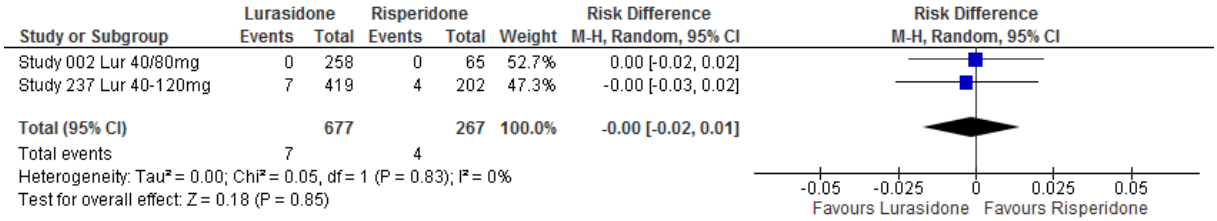

Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Suizidalität“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

In der aggregierten Meta-Analyse fand sich für die absolute Risikoreduktion kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Es trat kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen auf.

4.3.1.3.1.9.6 Endpunkt Veränderung des Körpergewichts – 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.

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von „Veränderung des Körpergewichts“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Das Körpergewicht der Patienten wurde im Rahmen der Visiten beim Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), in den Wochen 2, 4 und 6 erfasst.
D1050237	Das Körpergewicht der Patienten wurde im Rahmen der körperlichen Untersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), nach sechs Wochen, nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach neun Monaten und zu Studienende (zwölf Monate oder Studienabbruch) erfasst. Das Wiegen erfolgte im Nüchternzustand und wenn möglich nach Darmentleerung. Die Patienten wurden in Straßenkleidung gewogen, wobei die Taschen zuvor geleert wurden und schwere Kleidungsstücke wie Jacken/Mäntel und Schuhe ausgezogen wurden.
D1050231	Das Körpergewicht der Patienten wurde im Rahmen der körperlichen Untersuchung beim Screening, während der *Wash-out*-Phase, zu Studienbeginn (Tag 0), an Tag 4 und bei jedem der wöchentlichen Besuche erfasst. Zu den Visiten zu Studienbeginn, Woche 1, Woche 2, Woche 4 und Woche 6 wurde der Patient im Nüchternzustand und wenn möglich nach Darmentleerung gewogen. Die Patienten wurden in Straßenkleidung gewogen, wobei die Taschen zuvor geleert wurden und schwere Kleidungsstücke wie Jacken/Mäntel und Schuhe ausgezogen wurden.
D1050233	Das Körpergewicht der Patienten wurde im Rahmen der körperlichen Untersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), und Studienende (Tag 42) erfasst. Zu den Visiten zu Studienbeginn, Woche 1, Woche 2, Woche 4 und Woche 6 wurde der Patient im Nüchternzustand und wenn möglich nach Darmentleerung gewogen. Die Patienten wurden in Straßenkleidung gewogen, wobei die Taschen zuvor geleert wurden und schwere Kleidungsstücke wie Jacken/Mäntel und Schuhe ausgezogen wurden.
D1050234	Die Erfassung erfolgte im Rahmen der körperlichen Untersuchung wie für die Studie D1050233 beschrieben an Tag 42/233 = Tag 0/234 sowie an den Monaten 3, 6, 9 und 12 der Studie D1050234 oder zu bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie. Das Wiegen erfolgte im Nüchternzustand und wenn möglich nach Darmentleerung. Die Patienten wurden in Straßenkleidung gewogen, wobei die Taschen zuvor geleert wurden und schwere Kleidungsstücke wie Jacken/Mäntel und Schuhe ausgezogen wurden.

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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Veränderung des Körpergewichts“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Gewichtzunahme ≥ 7 %“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][b]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI][c]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI][b]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	257	5 (1,9)	0,32 [0,09; 1,14] p = 0,08	0,30 [0,08; 1,16] p = 0,08	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,30
Lurasidon 40 mg	127	3 (2,4)	0,38 [0,09; 1,66] p = 0,20	0,37 [0,08; 1,70] p = 0,20	-0,04 [-0,11; 0,04] p = 0,42
Lurasidon 80 mg	130	2 (1,5)	0,25 [0,05; 1,33] p = 0,10	0,24 [0,04; 1,34] p = 0,10	-0,04 [-0,11; 0,04] p = 0,28
Risperidon 4 mg	65	4 (6,2)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	410	30 (7,3)	0,53 [0,33; 0,87] p = 0,01	0,50 [0,29; 0,86] p = 0,01	-0,06 [-0,12; -0,01] p = 0,03
Risperidon 2-6 mg	197	27 (13,7)			
Meta-Analyse			0,50 [0,32; 0,79] p = 0,003	0,46 [0,28; 0,77] p = 0,003	-0,05 [-0,09; -0,01] p = 0,009
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	14 (5,9)	0,17 [0,10; 0,30] p < 0,001	0,12 [0,06; 0,23] p < 0,001	-0,29 [-0,38; -0,19] p < 0,001
Lurasidon 40 mg	119	9 (7,6)	0,22 [0,11; 0,43] p < 0,001	0,16 [0,07; 0,34] p < 0,001	-0,27 [-0,37; -0,16] p < 0,001
Lurasidon 120 mg	118	5 (4,2)	0,12 [0,05; 0,30] p < 0,001	0,08 [0,03; 0,22] p < 0,001	-0,30 [-0,40; -0,20] p < 0,001
Olanzapin 15 mg	122	42 (34,4)			

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI][b] p-Wert	OR [95 %-KI][c] p-Wert	ARR [95 %-KI][b] p-Wert
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	229	10 (4,4)	0,29 [0,14; 0,60] p = 0,001	0,25 [0,09; 0,72] p < 0,001	-0,11 [-0,19; -0,03] p = 0,005
Lurasidon 80 mg	116	5 (4,3)	0,28 [0,11; 0,74] p = 0,01	0,25 [0,09; 0,70] p = 0,008	-0,11 [-0,20; -0,03] p = 0,01
Lurasidon 160 mg	113	5 (4,4)	0,29 [0,11; 0,76] p = 0,01	0,26 [0,09; 0,72] p = 0,01	-0,11 [-0,20; -0,02] p = 0,01
Quetiapin XR 600 mg	111	17 (15,3)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	131	13 (9,9)	1,21 [0,48; 3,04] p = 0,69	1,23 [0,45; 3,39] p = 0,69	0,02 [-0,08; 0,11] p = 0,88
Quetiapin XR 200-600 mg	73	6 (8,2)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studien D1001002 nahmen 1,9 % (5/257) der Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) und 6,2 % (4/65) der Patienten in der Risperidongruppe ≥ 7 % an Gewicht zu (siehe Tabelle 4-87). Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in Bezug auf diesen Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-87).

In der Studie D1050237 wiesen 7,3 % (30/410) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon und 13,7 % (27/197) der Patienten unter der Behandlung mit Risperidon eine Gewichtszunahme um ≥ 7 % auf (siehe Tabelle 4-87). Die drei Effektmaße zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Lurasidon.

Unter der Behandlung mit Olanzapin nahmen 34,4 % (42/122) der Patienten in der Studie D1050231 versus 5,9 % (14/237) der Patienten in der Lurasidongruppe um ≥ 7 % an Gewicht zu (siehe Tabelle 4-87). Die drei Effektmaße zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Lurasidon.

Ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Lurasidon zeigte sich ebenfalls anhand der Effektmaße RR, OR und ARR in der Studie D1050233 im Vergleich zu der Behandlung mit Quetiapin (siehe Tabelle 4-87). In dieser Studie wiesen 4,4 % (10/229) der Patienten unter der Behandlung mit Lurasidon und 15,3 % (17/111) der Patienten unter der Behandlung mit Quetiapin eine Gewichtszunahme um ≥ 7 % auf. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich dahingegen beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin in der Studie D1050234, wobei 9,9 % (13/131) der Patienten in der Lurasidongruppe und 8,2 % (6/73) der Patienten in der Quetiapingruppe um ≥ 7 % an Gewicht zunahmen (siehe Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Lurasidon gepoolt	254	61,24 (11,31)	60,31 (11,14)	-0,94 (2,18)	-0,94 (0,14)	-1,17 [-1,79; -0,55]	p < 0,001
Lurasidon 40 mg	127	60,78 (10,54)	59,74 (10,46)	-1,05 (2,27)	-1,05 (0,20)	-1,28 [-1,96; -0,60]	p < 0,001
Lurasidon 80 mg	130	61,69 (12,04)	60,86 (11,79)	-0,83 (2,09)	-0,83 (0,20)	-1,06 [-1,74; -0,39]	p = 0,002
Risperidon 4 mg	65	61,98 (13,90)	62,21 (13,29)	0,23 (2,39)	0,23 (0,28)		
Studie D1050237[c]							
Lurasidon 40-120 mg	410	82,96 (18,43)	82,00 (18,81)	-0,97 (5,06)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Risperidon 2-6 mg	197	80,99 (16,54)	82,46 (16,45)	1,47 (5,03)	n. a.		
						SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						-0,49 [-0,64; -0,35]	p < 0,00001
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231[c]							
Lurasidon gepoolt	237	75,91 (18,89)	76,92 (18,99)	1,01 (2,54)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Lurasidon 40 mg	119	76,39 (19,26)	77,37 (19,23)	0,98 (2,85)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Lurasidon 120 mg	118	75,42 (18,59)	76,47 (18,81)	1,05 (2,19)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Olanzapin 15 mg	122	76,01 (20,07)	80,16 (21,51)	4,15 (4,26)	n. a.		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233[c]							
Lurasidon gepoolt	229	75,00 (17,17)	75,60 (17,57)	0,61 (2,83)	n. a.	n. a.	p < 0,001

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS-MD [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Lurasidon 80 mg	116	76,15 (16,99)	76,77 (17,29)	0,62 (2,58)	n. a.	n. a.	p = 0,002
Lurasidon 160 mg	113	73,81 (17,35)	74,41 (17,85)	0,60 (3,08)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Quetiapin XR 600 mg	111	72,20 (16,91)	74,28 (18,13)	2,09 (3,34)	n. a.		
Studie D1050234[c]							
Lurasidon 40-160 mg	131	72,46 (15,74)	72,69 (15,41)	0,23 (3,65)	n. a.	n. a.	p = 0,90
Quetiapin XR 200-600 mg	73	73,57 (17,66)	73,67 (18,13)	0,11 (4,06)	n. a.		

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Auswertungen basieren auf einem parametrischen ANOVA-Modell

c: Auswertungen basieren auf einem nicht-parametrischen ANCOVA-Modell

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

In der Studien D1001002 veränderte sich das Körpergewicht zwischen Studienbeginn und Studienende um -0,94 kg (SE = 0,14) bei den Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) und um 0,23 (SE = 0,28) kg bei den Patienten in der Risperidongruppe (siehe Tabelle 4-88). Die Veränderung des Körpergewichts war mit einer LS-MD von -1,17 [-1,79; -0,55], p < 0,001 unter der Behandlung mit Risperidon weniger deutlich als unter der Behandlung mit Lurasidon (siehe Tabelle 4-88). Ein umgekehrtes Ergebnis zeigte sich in der Studie D1050237, wobei sich das Gewicht bei den Patienten in der 2-6 mg Risperidongruppe signifikant stärker (p < 0,001) veränderte als bei den Patienten in der 40-120 mg Lurasidongruppe.

Auch in den Studien D1050231 und D1050233 veränderte sich das Körpergewicht bei den Patienten unter der Vergleichstherapie jeweils signifikant stärker (p < 0,001) als unter der Therapie mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon bzw. 80 und 160 mg Lurasidon; siehe Tabelle 4-88). Dies konnte durch Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenzen bestätigt werden (D1050231: SMD = -0,97 (95 %-KI [-1,20; -0,74]), p < 0,00001; D1050233: SMD = -0,49 (95 %-KI [-0,72; -0,26]), p < 0,0001). Keine Unterschiede zeigten sich dahingegen zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie D1050234 (siehe Tabelle 4-88).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit $p = 0,46$. (Relatives Risiko), $p = 0,50$. (Odds Ratio), $p = 0,58$ (Absolute Risikoreduktion) und $p = 0,80$ für die kontinuierliche Auswertung auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Der leicht abweichenden Geschlechterverteilung wird in Subgruppenanalysen Rechnung getragen. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind für die „Gewichtszunahme ≥ 7 %“ nachfolgend in Abbildung 22 bis Abbildung 24 und für „Veränderung des Körpergewichts“ in Abbildung 25 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gewichtszunahme ≥ 7 %“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

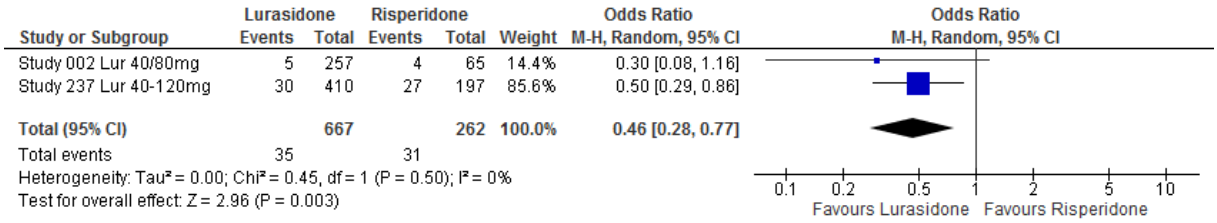

Abbildung 23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gewichtszunahme ≥ 7 %“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

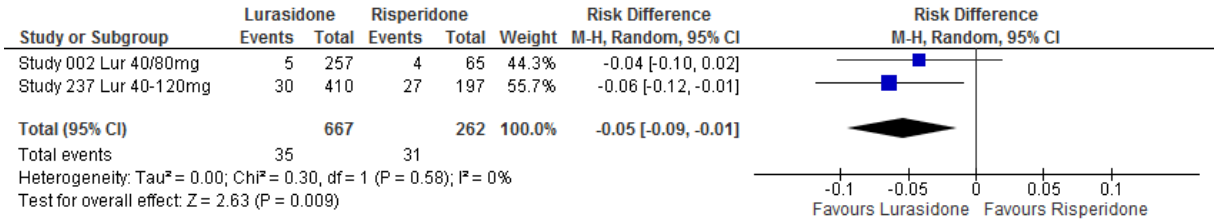

Abbildung 24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Gewichtszunahme ≥ 7 %“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Der aggregierte Effekt stellte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Lurasidon im Vergleich zur Risperidontherapie in Bezug auf den Endpunkt „Gewichtszunahme ≥ 7 %“ dar. Das relative Risiko lag bei 0,50 [0,32; 0,79]. Das Odds Ratio betrug 0,46 [0,28; 0,77] und die ARR lag bei -0,05 [-0,09; -0,01].

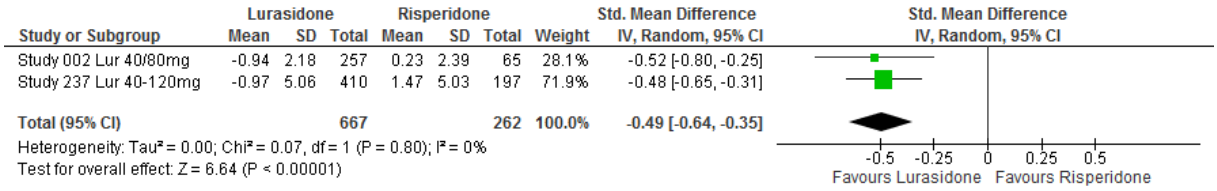

Abbildung 25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon

In der aggregierten Meta-Analyse fand sich für den Endpunkte „Veränderung des Körpergewichts“ kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und

D1050237. Der aggregierte Effekt stellte in Bezug auf diesen Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Lurasidon im Vergleich zur Risperidontherapie dar.

4.3.1.3.1.9.7 Endpunkt Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}) – 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.

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), in Woche 2, 4 und 6 erfasst. Der HbA_{1c}-Wert wurde ebensfalls zu diesen Zeitpunkten erhoben.
D1050237	Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach neun Monaten und zu Studienende (zwölf Monate oder Studienabbruch, LOCF) erfasst. Der HbA_{1c}-Wert wurde ebenfalls zu diesn Zeitpunkten erhoben.
D1050231	Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), und nach 1 und 4 Wochen und am Studienende (Tag 42 = 6 Wochen) erfasst. Der Glykohämoglobin-Wert (HbA_{1c}) wurde im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening und am Studienende (Tag 42 = 6 Wochen) erfasst.
D1050233	Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), und nach 6 Wochen erfasst. Der Glykohämoglobin-Wert (HbA_{1c}) wurde im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening nach 6 Wochen erfasst.
D1050234	Die Erfassung der Nüchternglukose und von HbA_{1c} erfolgte im Rahmen der Laboruntersuchung wie für die Studie D1050233 beschrieben an Tag 42/233 = Tag 0/234 sowie in den Monaten 3, 6, 9 und 12 der Studie D1050234 oder bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie.

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 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Lurasidon gepoolt	251	5,13 (0,47)	5,15 (0,48)	0,02 (0,23)	0,02 (0,01)	0,02 [-0,04; 0,08]	p = 0,44
Lurasidon 40 mg	126	5,18 (0,50)	5,20 (0,51)	0,02 (0,21)	0,02 (0,02)	0,02 [-0,05; 0,08]	p = 0,62
Lurasidon 80 mg	125	5,07 (0,44)	5,10 (0,45)	0,03 (0,25)	0,03 (0,02)	0,03 [-0,04; 0,10]	p = 0,37
Risperidon 4 mg	65	5,18 (0,45)	5,18 (0,40)	-0,00 (0,24)	-0,00 (0,03)		
Studie D1050237[c]							
Lurasidon 40-120 mg	352	5,67 (0,46)	5,70 (0,55)	0,04 (0,34)	n. a.	n. a.	p = 0,46
Risperidon 2-6 mg	168	5,58 (0,47)	5,65 (0,56)	0,07 (0,32)	n. a.		
						SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						-0,03 [-0,19; 0,13]	p = 0,70
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231[c]							
Lurasidon gepoolt	214	5,61 (0,46)	5,62 (0,56)	0,01 (0,27)	n. a.	n. a.	p = 0,02
Lurasidon 40 mg	113	5,64 (0,44)	5,61 (0,50)	-0,04 (0,24)	n. a.	n. a.	p = 0,001
Lurasidon 120 mg	101	5,58 (0,48)	5,64 (0,62)	0,06 (0,29)	n. a.	n. a.	p = 0,41
Olanzapin 15 mg	112	5,59 (0,48)	5,77 (0,83)	0,18 (0,57)	n. a.		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233[c]							
Lurasidon gepoolt	220	5,50 (0,44)	5,55 (0,50)	0,05 (0,36)	n. a.	n. a.	p = 0,95

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichsgruppe	
	N[a]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS-MD [95 %-KI]	p-Wert
		Studienbeginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Lurasidon 80 mg	109	5,45 (0,42)	5,54 (0,55)	0,09 (0,42)	n. a.	n. a.	p = 0,90
Lurasidon 160 mg	111	5,55 (0,46)	5,56 (0,44)	0,01 (0,28)	n. a.	n. a.	p = 0,96
Quetiapin XR 600 mg	104	5,52 (0,40)	5,55 (0,44)	0,03 (0,31)	n. a.		
Studie D1050234[c]							
Lurasidon 40-160 mg	124	5,52 (0,33)	5,63 (0,30)	0,11 (0,26)	n. a.	n. a.	p = 0,08
Quetiapin XR 200-600 mg	68	5,52 (0,39)	5,57 (0,42)	0,05 (0,26)	n. a.		

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Berechnungen basieren auf einem parametrischen-ANOVA Modell

c: Berechnungen basieren auf einem nicht-parametrischen ANCOVA-Modell

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

In der Studien D1001002 veränderte sich der HbA_{1c} zwischen Studienbeginn und Studienende bei den Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) um 0,02 (SE = 0,01) kg versus 0,00 (SE = 0,03) bei den Patienten in der Risperidongruppe (siehe Tabelle 4-91). Der HbA_{1c} veränderte sich mit einer LS-MD von 0,02 [-0,04; 0,08] ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,44).

Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich in der Studie D1050237, wobei auch hier kein signifikanter Unterschied (p = 0,46) in Bezug auf die Veränderung des HbA_{1c} zwischen den Patienten in der 40-120 mg Lurasidongruppe und der 2-6 mg Risperidongruppe auftrat.

Beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) versus 15 mg Olanzapin zeigte sich in der Studie D1050231 ein signifikanter Unterschied (p = 0,02) in Bezug auf die Veränderung des HbA_{1c}, wobei dieser sich in der Lurasidongruppe weniger stark veränderte als in der Olanzapingruppe (siehe Tabelle 4-91). Dieser Effekt konnte durch Berechnung der standardisierten Mittelwertdifferenz bestätigt werden (SMD = -0,43 (95 %-KI [-0,66; -0,19]), p = 0,0003).

Im Gegensatz dazu veränderte sich der HbA_{1c} in der Studie D1050234 nicht signifikant (p = 0,08) zwischen den Patienten unter der Behandlung mit 40-120 mg Lurasidon versus 200-600 mg Quetiapin (siehe Tabelle 4-91).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA1c)“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit p = 0,30 auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Der leicht abweichenden Geschlechterverteilung wird in Subgruppenanalysen Rechnung getragen. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Es wurde eine Meta-Analyse der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Das Ergebnis der aggregierten Meta-Analyse ist nachfolgend in Abbildung 26 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

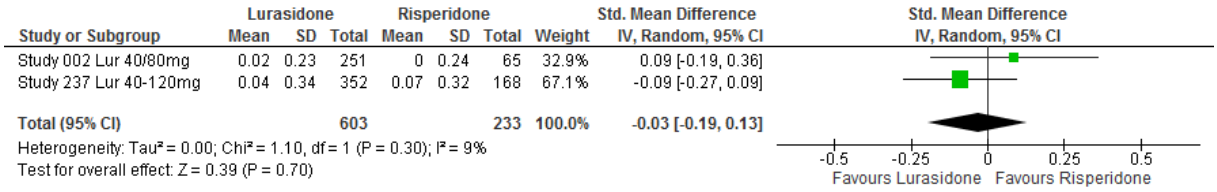

Abbildung 26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon

In der aggregierten Meta-Analyse trat kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen auf.

4.3.1.3.1.9.8 Endpunkt Nüchternglukose – 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.

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Nüchternglukose“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), in Woche 2, 4 und 6 erfasst.
D1050237	Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), nach drei Monaten, nach sechs Monaten, nach neun Monaten und zu Studienende (zwölf Monate oder Studienabbruch, LOCF) erfasst.
D1050231	Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), und nach 1 und 4 Wochen und am Studienende (Tag 42 = 6 Wochen) erfasst.
D1050233	Der Glukosewert wurde als Nüchternglukose im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), und nach 6 Wochen erfasst.
D1050234	Die Erfassung der Nüchternglukose erfolgte im Rahmen der Laboruntersuchung wie für die Studie D1050233 beschrieben an Tag 42/233 = Tag 0/234 sowie in den Monaten 3, 6, 9 und 12 der Studie D1050234 oder bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie.

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Nüchternglukose“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Nüchternglukose“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie

z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Lurasidon gepoolt	246	94,01 (13,03)	95,52 (16,62)	1,51 (14,90)	1,51 (1,03)	0,43 [-4,04; 4,90]	p = 0,85
Lurasidon 40 mg	122	96,08 (15,55)	97,16 (19,89)	1,07 (18,68)	1,07 (1,47)	-0,00 [-4,93; 4,92]	p = 1,00
Lurasidon 80 mg	124	91,98 (9,57)	93,92 (12,47)	1,94 (9,91)	1,94 (1,46)	0,87 [-4,04; 5,77]	p = 0,73
Risperidon 4 mg	64	92,77 (11,22)	93,84 (11,24)	1,08 (9,50)	1,08 (2,03)		
Studie D1050237[c]							
Lurasidon 40-120 mg	312	95,66 (15,48)	97,72 (25,09)	2,06 (24,07)	n. a.	n. a.	p = 0,02
Risperidon 2-6 mg	150	95,99 (21,85)	100,37 (20,55)	4,38 (18,72)	n. a.		
						SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse						-0,06 [-0,22; 0,10]	p = 0,47
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231[c]							
Lurasidon gepoolt	201	94,72 (19,74)	94,61 (23,43)	-0,11 (20,06)	n. a.	n. a.	p = 0,005
Lurasidon 40 mg	107	94,62 (19,21)	94,64 (15,91)	0,02 (19,01)	n. a.	n. a.	p = 0,03
Lurasidon 120 mg	94	94,83 (20,42)	94,57 (29,87)	-0,26 (21,28)	n. a.	n. a.	p = 0,01
Olanzapin 15 mg	111	94,08 (17,26)	102,15 (33,80)	8,07 (31,94)	n. a.		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233[c]							
Lurasidon gepoolt	196	94,91 (21,07)	94,37 (16,47)	-0,54 (19,32)	n. a.	n. a.	p = 0,09

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS-MD [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Lurasidon 80 mg	99	96,64 (25,55)	93,60 (18,09)	-3,04 (20,62)	n. a.	n. a.	p = 0,11
Lurasidon 160 mg	97	93,14 (15,15)	95,16 (14,67)	2,02 (17,63)	n. a.	n. a.	p = 0,20
Quetiapin XR 600 mg	99	92,17 (12,97)	97,97 (20,24)	5,80 (23,24)	n. a.		
Studie D1050234[c]							
Lurasidon 40-160 mg	109	91,79 (11,68)	95,06 (14,54)	3,27 (13,38)	n. a.	n. a.	p = 0,16
Quetiapin XR 200-600 mg	66	97,39 (22,09)	95,68 (17,73)	-1,71 (22,12)	n. a.		

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Berechnungen basieren auf einem parametrischen ANOVA-Modell

c: Berechnungen basieren auf einem nicht-parametrischen ANCOVA-Modell

KI = Konfidenzintervall, LS: *Least Squares*; n. a. = nicht anwendbar, SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

In der Studien D1001002 veränderte sich der Nüchternglukosewert zwischen Studienbeginn und Studienende bei den Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) um 1,51 kg (SE = 1,03) versus 1,08 kg (SE = 2,03) bei den Patienten in der Risperidongruppe (siehe Tabelle 4-94). Der HbA_{1c} veränderte sich mit einer LS-MD von 0,43 [-4,04; 4,90] ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,85). Im Gegensatz dazu veränderte sich die Nüchternglukose in der Studie D1050237 signifikant (p = 0,02) zwischen den Gruppen 40-120 mg Lurasidon und 2-6 mg Risperidon (siehe Tabelle 4-94).

Auch beim Vergleich zwischen 15 mg Olanzapin und Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) zeigte sich in der Studie D1050231 ein signifikanter Unterschied (p = 0,005) in Bezug auf die Veränderung der Nüchternglukose zwischen Studienbeginn und Studienende (siehe Tabelle 4-94), welcher sich ebenso in der standardisierten Mittelwertdifferenz wiederspiegelt (SMD = -0,33 (95 %-KI [-0,56; -0,09]), p = 0,006). Dahingegen konnten sowohl in der Studie D1050233 als auch in der Studie D1050234 keine signifikanten Unterschiede (p =0,09 bzw. p = 0,16) zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Quetiapin in Bezug auf die Veränderung der Nüchternglukose beobachtet werden (siehe Tabelle 4-94).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Nüchternglukose“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit $p = 0,44$ auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Es wurde eine Meta-Analyse der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Das Ergebnis der aggregierten Meta-Analyse ist nachfolgend in Abbildung 27 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

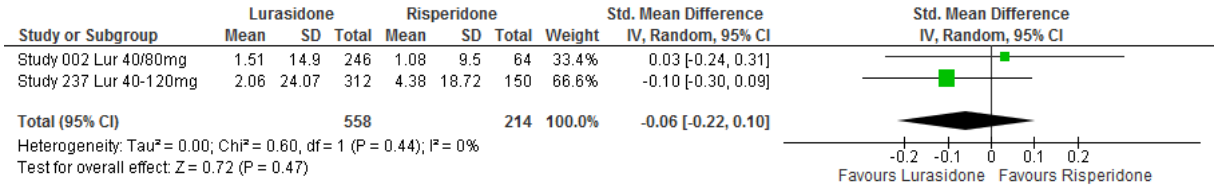

Abbildung 27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Nüchternglukose“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon

In der aggregierten Meta-Analyse fand sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Es trat kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen auf.

4.3.1.3.1.9.9 Endpunkt Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse – 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.

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Der Prolaktinwert wurde im Nüchternzustand des Patienten zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), nach 4 Wochen und nach 6 Wochen erfasst. Die Ergebnisse waren verblindet.
D1050237	Der Prolaktinwert wurde morgens im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), nach 6 Wochen, nach 3, 6 und 9 Monaten und zu Studienende (zwölf Monate oder Studienabbruch, LOCF) erfasst. Die Prolaktinergebnisse waren nach der Randomisierung verblindet, da antipsychotische Medikamente häufig den Prolaktinspiegel erhöhen. Der Prüfarzt und die Patienten wurden jedoch informiert, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100 ng/ml überschritt.
D1050231	Der Prolaktinwert wurde morgens von Patienten im Nüchternzustand im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0), nach 1 und 2 Wochen und am Studienende (Tag 42 = 6 Wochen) erfasst. Die Prolaktinergebnisse waren nach der Randomisierung verblindet, da antipsychotische Medikamente häufig den Prolaktinspiegel erhöhen. Der Prüfarzt und die Patienten wurden jedoch informiert, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100 ng/ml überschritt.
D1050233	Der Prolaktinwert wurde morgens im Blutserum im Rahmen der Laboruntersuchung zum Screening, zu Studienbeginn (Tag 0) und am Studienende (Tag 42 = 6 Wochen) erfasst. Die Prolaktinergebnisse waren nach der Randomisierung verblindet, da antipsychotische Medikamente häufig den Prolaktinspiegel erhöhen. Der Prüfarzt und die Patienten wurden jedoch informiert, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100 ng/ml überschritt.
D1050234	Die Erfassung erfolgte im Rahmen der Laboruntersuchung wie für die Studie D1050233 beschrieben an Tag 42/233 = Tag 0/234 sowie an den Monaten 3, 6 und 12 der Studie D1050234 oder bei einem vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie. Die Prolaktinergebnisse waren nach der Randomisierung verblindet, da antipsychotische Medikamente häufig den Prolaktinspiegel erhöhen. Der Prüfarzt und die Patienten wurden jedoch informiert, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100ng/ml überschritt.

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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Studie D1001002					
Vergleich mit Risperidon					
Lurasidon gepoolt	258	4 (1,6)	0,17 [0,05; 0,58] p = 0,005	0,16 [0,04; 0,57] p = 0,005	-0,08 [-0,16; 0,01] p = 0,07
Lurasidon 40 mg	127	1 (0,8)	0,09 [0,01; 0,69] p = 0,02	0,08 [0,01; 0,66] p = 0,02	-0,08 [-0,17; -0,00] p = 0,05
Lurasidon 80 mg	131	3 (2,3)	0,25 [0,06; 0,96] p = 0,04	0,23 [0,06; 0,95] p = 0,04	-0,08 [-0,17; -0,00] p = 0,13
Risperidon 4 mg	65	6 (9,2)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	419	14 (3,3)	0,48 [0,23; 0,99] p = 0,05	0,46 [0,22; 0,99] p = 0,05	-0,04 [-0,08; 0,01] p = 0,11
Risperidon 2-6 mg	202	14 (6,9)			
Meta-Analyse			n. b.	n. b.	-0,05 [-0,08; -0,01] p = 0,01
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	2 (0,8)	1,03 [0,09; 11,24] p = 0,98	1,03 [0,09; 11,47] p = 0,98	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,56
Lurasidon 40 mg	119	1 (0,8)	1,03 [0,07; 16,20] p = 0,99	1,03 [0,06; 16,59] p = 0,99	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,49
Lurasidon 120 mg	118	1 (0,8)	1,03 [0,07; 16,34] p = 0,98	1,03 [0,06; 16,73] p = 0,98	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,49
Olanzapin 15 mg	122	1 (0,8)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	2 (0,8)	0,97 [0,09; 10,56] p = 0,98	0,97 [0,09; 10,77] p = 0,98	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,56
Lurasidon 80 mg	125	2 (1,6)	1,90 [0,18; 20,72] p = 0,60	1,92 [0,17; 21,44] p = 0,60	0,01 [-0,03; 0,04] p = 0,97
Lurasidon 160 mg	121	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n.b.
Quetiapin XR 600 mg	119	1 (0,8)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	*151*	*2 (1,3)*	*n. b.*	*n. b.*	*n.b.*
Quetiapin XR 200-600 mg	*85*	*0 (0,0)*			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studien D1001002 erlitten 1,6 % (4/258) der Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) versus 9,2 % (6/65) in der Risperidongruppe ein Prolaktin-bezogenes unerwünschtes Ereignis (siehe Tabelle 4-97). Die Effektmaße RR und OR zeigten in Bezug auf diesen Endpunkt einen signifikanten Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Lurasidon (siehe Tabelle 4-97). Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich in der Studie D1050237. Hier erlitten 3,3 % (14/419) der Patienten in der 40-120 mg Lurasidongruppe und 6,9 % (14/202) der Patienten in der Risperidongruppe ein Prolaktin-bezogenes unerwünschtes Ereignis. Die Effektmaße RR und OR zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Lurasidon (siehe Tabelle 4-97).

Unter der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) versus der Behandlung mit 15 mg Olanzapin traten in der Studie D1050231 jeweils bei 0,8 % der Patienten (2/237 bzw. 1/122) Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse auf (siehe Tabelle 4-97). Die drei Effektmaße zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch in der Studie D1050233 traten Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse bei jeweils 0,8% der Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 80 und 160 mg Lurasidon) und in der 600 mg Quetiapingruppe auf. Die Effektschätzer zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-97).

In der Studie D1050234 traten lediglich bei 1,3 % (2/151) der Patienten unter der Behandlung mit 40-160 mg Lurasidon Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse auf. Kein Patient in der 200-600 mg Quetiapingruppe erlitt ein derartiges Ereignis (siehe Tabelle 4-97).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit p = 0,32 (Absolute Risikoreduktion) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Der leicht abweichenden Geschlechterverteilung wird in Subgruppenanalysen Rechnung getragen. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind nachfolgend in Abbildung 28 bis Abbildung 30 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

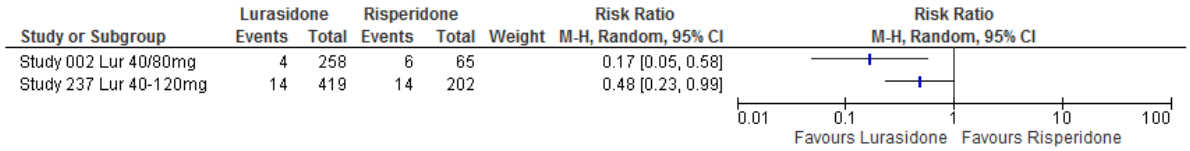

Abbildung 28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; zu Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

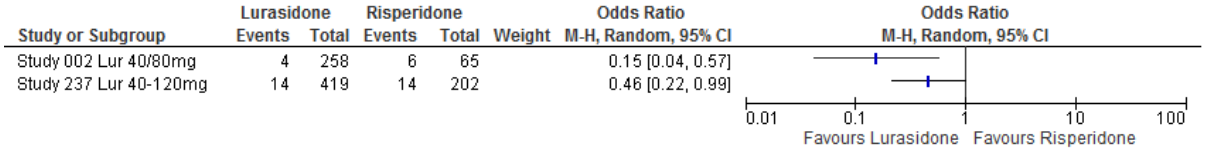

Abbildung 29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; zu Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

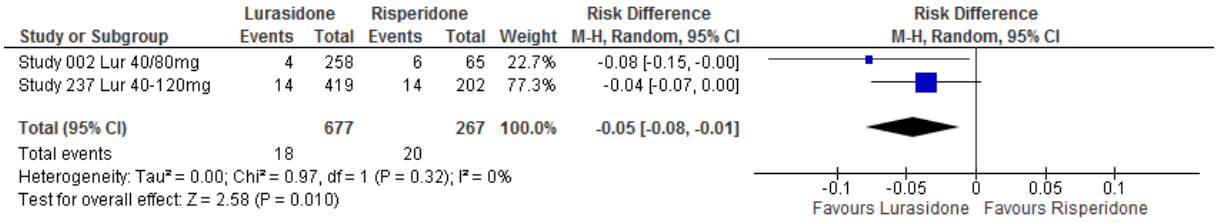

Abbildung 30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT; zu Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

In der aggregierten Meta-Analyse fand sich für die Effektmaße RR und OR ein Beleg für Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Im Gegensatz dazu fand sich in der ARR kein Hinweis auf Heterogenität. Der aggregierte Effekt stellte einen signifikanten Vorteil zugunsten von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon dar.

4.3.1.3.1.9.10 Endpunkt Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) – 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.

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	EPS-Symptome wurden im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs) zu jeder Visite (Screening, Studienbeginn und in den Wochen 1 bis 6) erfasst.
D1050237	EPS-Symptome wurden im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs) zu jeder Visite (Studienbeginn, Tag 7, sowie nach 3, 6, und 9 Wochen und ab Monat 3 monatlich bis Monat 12 bzw. vorzeitigem Studienabbruch) erfasst. Zur prospektiven Erfassung von EPS wurden die EPS-spezifischen Fragebögen Barnes Akathisia Scale (BAS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) und die Simpson-Angus Scale (SAS) zum Screening, zu Studienbeginn, Tag 7, Woche 3 und 6 und nach 3, 6, 9 Monaten und am Studienende (12 Monate) bzw. vorzeitigem Studienabbruch) angewandt.
D1050231	EPS-Symptome wurden im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs) zu jeder Visite (Screening, nach der *Wash-out*-Phase, Studienbeginn, Tag 4, und wöchentlich nach den Wochen 1 bis 6 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch) erfasst. Zur prospektiven Erfassung von EPS wurden die EPS-spezifischen Fragebögen Barnes Akathisia Scale (BAS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) und die Simpson-Angus Scale (SAS) zum Screening, zu Studienbeginn, Tag 4, und nach 1, 2, 3, 4 und 5 Wochen und am Studienende nach 6 Wochen bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch angewandt.
D1050233	EPS-Symptome wurden im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs) zu jeder Visite (Screening, nach der *Wash-out*-Phase, Studienbeginn, Tag 4, und nach 1, 2, 3, 4 und 5 Wochen und am Studienende nach 6 Wochen bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch) erfasst. Zur prospektiven Erfassung von EPS wurden die EPS-spezifischen Fragebögen Barnes Akathisia Scale (BAS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) und die Simpson-Angus Scale (SAS) zum Screening, zu Studienbeginn, Tag 4, und nach 1, 2, 3, 4 und 5 Wochen und am Studienende nach 6 Wochen bzw. vorzeitigem Studienabbruch) angewandt.
D1050234	EPS-Symptome wurden im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UEs) zu jeder Visite (Ausgangswert=Tag 42 von Studie D1050233, Tag 7 und monatlich bis Monat 12 bzw. bei vorzeitigem Studienabbruch) erfasst. Zur prospektiven Erfassung von EPS wurden die EPS-spezifischen Fragebögen Barnes Akathisia Scale (BAS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) und die Simpson-Angus Scale (SAS) zu Studienbeginn (Tag 0 = Tag 42 von Studie D1050233) und nach 3, 6, 9 Monaten und am Studienende (12 Monate) bzw. vorzeitigem Studienabbruch) angewandt.

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	258	57 (22,1)	0,72 [0,47; 1,11] p = 0,13	0,64 [0,35; 1,17] p = 0,14	-0,09 [-0,22; 0,05] p = 0,22
Lurasidon 40 mg	127	22 (17,3)	0,56 [0,33; 0,95] p = 0,03	0,47 [0,23; 0,95] p = 0,04	-0,13 [-0,28; 0,01] p = 0,06
Lurasidon 80 mg	131	35 (26,7)	0,87 [0,55; 1,38] p = 0,55	0,82 [0,43; 1,58] p = 0,55	-0,13 [-0,28; 0,01] p = 0,68
Risperidon 4 mg	65	20 (30,8)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	419	54 (12,9)	0,81 [0,54; 1,22] p = 0,32	0,79 [0,49; 1,26] p = 0,32	-0,03 [-0,09; 0,03] p = 0,40
Risperidon 2-6 mg	202	32 (15,8)			
Meta-Analyse gepoolt			0,77 [0,57; 1,03] p = 0,08	0,73 [0,50; 1,05] p = 0,09	-0,04 [-0,09; 0,01] p = 0,14
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	237	84 (35,4)	1,66 [1,14; 2,44] p = 0,009	2,03 [1,22; 3,37] p = 0,006	0,14 [0,04; 0,24] p = 0,005
Lurasidon 40 mg	119	31 (26,1)	1,22 [0,78; 1,93] p = 0,39	1,30 [0,72; 2,36] p = 0,39	0,05 [-0,07; 0,16] p = 0,48
Lurasidon 120 mg	118	53 (44,9)	2,11 [1,42; 3,13] p < 0,001	3,01 [1,71; 5,30] p < 0,001	0,24 [0,11; 0,36] p < 0,001
Olanzapin 15 mg	122	26 (21,3)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	246	30 (12,2)	2,07 [0,94; 4,58] p = 0,07	2,22 [0,95; 5,22] p = 0,07	0,06 [-0,00; 0,13] p = 0,06
Lurasidon 80 mg	125	14 (11,2)	1,90 [0,80; 5,19] p = 0,15	2,02 [0,79; 5,19] p = 0,15	0,05 [-0,03; 0,13] p = 0,21
Lurasidon 160 mg	121	16 (13,2)	2,25 [0,96; 5,27] p = 0,06	2,44 [0,97; 6,16] p = 0,06	0,07[-0,09; 0,16] p = 0,08
Quetiapin XR 600 mg	119	7 (5,9)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	151	18 (11,9)	3,38 [1,02; 11,14] p = 0,05	3,70 [1,06; 12,95] p = 0,04	0,08 [0,01; 0,16] p = 0,02
Quetiapin XR 200-600 mg	85	3 (3,5)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studien D1001002 erlitten 22,1 % (57/258) der Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) versus 30,8 % (20/65) der Patienten in der Risperidongruppe extrapyramidalmotorische Störungen (EPS; siehe Tabelle 4-97). Die drei Effektmaße zeigten in Bezug auf diesen Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (siehe Tabelle 4-100). Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich in der Studie D1050237. Hier erlitten 12,9 % (54/419) der Patienten in der 40-120 mg Lurasidongruppe und 15,8 % (32/202) der Patienten in der Risperidongruppe EPS. Die Effektmaße zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichstherapien (siehe Tabelle 4-100).

Unter der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120mg Lurasidon) traten in der Studie D1050231 bei 35,4 % (84/237) der Patienten EPS im Vergleich zu 21,3 % (26/122) der Patienten unter der Behandlung mit 15 mg Olanzapin auf (siehe Tabelle 4-100). Die drei Effektmaße zeigten einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung Olanzapin.

In der Studie D1050233 traten EPS bei 12,2 % (30/246) der Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 80 und 160 mg Lurasidon) und 5,9 % (7/119) der Patienten in der 600 mg Quetiapingruppe auf. Die Effektschätzer zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-100). Im Gegensatz dazu führte die Behandlung mit 40-160 mg Lurasidon bei 11,9 % (18/151) der Patienten in der Studie D1050234 und die Behandlung mit 200-600 mg Quetiapin bei 35 % (3/85) der Patienten zu EPS, wobei die Effektschätzer einen signifikanten Unterschied zugunsten von Lurasidon zeigten (siehe Tabelle 4-100).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit $p = 0,68$ (Relatives Risiko), $p = 0,59$ (Odds Ratio) und $p = 0,40$ (Absolute Risikoreduktion) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der

Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Es fanden sich hierbei keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind nachfolgend in Abbildung 31 bis Abbildung 33 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

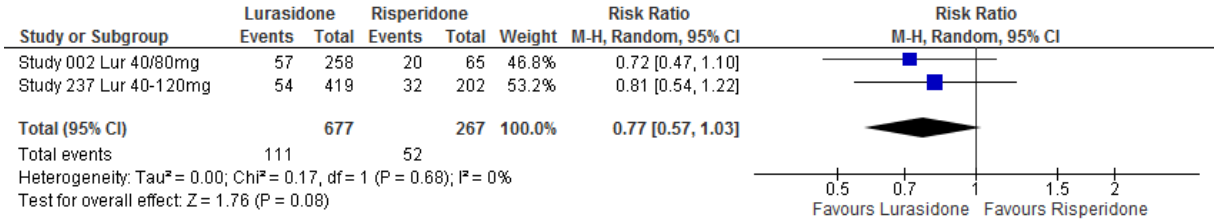

Abbildung 31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

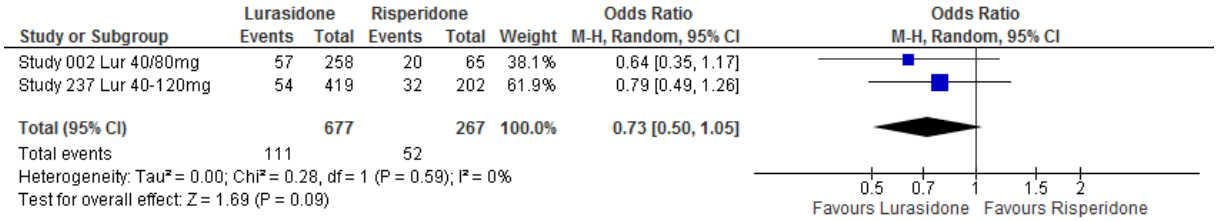

Abbildung 32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

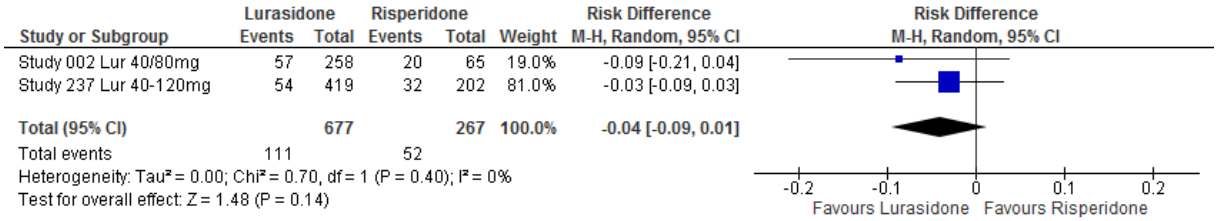

Abbildung 33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für alle drei Effektmaße keine Hinweise auf Heterogenität zwischen den Studien D1001002 und D1050237. Es traten in allen drei Vergleichen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichstherapien auf.

4.3.1.3.1.9.11 Endpunkt BAS (Barnes Akathisia Scale) – 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.

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Der BAS wurde im Rahmen dieser Studie nicht erfasst.
D1050237	Die BAS ist eine Bewertungsskala zur Erhebung von durch Neuroleptika induzierte Akathisie, wobei die Skala auch zur Bestimmung der Akathisie bedingt durch andere Medikamente herangezogen werden kann. Die BAS besteht aus 4 Items, einschließlich eines Items zur Bewertung der objektiven Unruhe, zwei Items zur Bewertung der subjektiven Unruhe (Bewusstsein und verwandte Unruhe) und eines Items zur globalen klinischen Bewertung. Alle Items sind verankert und bestehen mit Ausnahme der globalen Skala aus einer 4-Punkte-Skala. Die globale Skala besteht aus 6 Punkten (von keiner Akathisie bis schwerer Akathisie). Die subjektiven und objektiven Items bilden nach Aufsummierung einen Gesamtscore. Die BAS kann innerhalb von etwa 10 Minuten durchgeführt werden. Die Beurteiler der BAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierter Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der BAS wurde zum Screening, zu Studienbeginn, an Tag 7 und 21, nach 6 Wochen, sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erfasst. Die BAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050231	Die BAS ist eine Bewertungsskala zur Erhebung von durch Neuroleptika induzierte Akathisie, wobei die Skala auch zur Bestimmung der Akathisie bedingt durch andere Medikamente herangezogen werden kann. Die BAS besteht aus 4 Items, einschließlich eines Items zur Bewertung der objektiven Unruhe, zwei Items zur Bewertung der subjektiven Unruhe (Bewusstsein und verwandte Unruhe) und eines Items zur globalen klinischen Bewertung. Alle Items sind verankert und bestehen mit Ausnahme der globalen Skala aus einer 4-Punkte-Skala. Die globale Skala besteht aus 6 Punkten (von keiner Akathisie bis schwerer Akathisie). Die subjektiven und objektiven Items bilden nach Aufsummierung einen Gesamtscore. Die BAS kann innerhalb von etwa 10 Minuten durchgeführt werden. Die Beurteiler der BAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierter Beurteiler tätig zu sein. Folgende Reihenfolge wurde bei der Erhebung der Bewertungsskalen eingehalten: Die Erhebung des PANSS erfolgte mindestens zwei Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Die empfohlene Bewertungsreihenfolge, welche mindestens 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation stattfand, war folgende: 1) MADRS; 2) BAS; 3) SAS; 4) AIMS; 5) PANSS; 6) CGI-S. Änderungen in der Reihenfolge wurden nicht als Protokollverletzung angesehen. Die Erhebung des PANSS sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Die Erhebung des CGI-S sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Zudem sollte die Bewertung anhand einer bestimmten Skala jeweils nur durch einen Beurteiler für alle Patienten erfolgen. Es war akzeptabel, dass Beurteiler #1 einen bestimmten Patienten bezüglich des PANSS zu jedem geplanten Zeitpunkt bewertete und Beurteiler #2 diesen Patienten bezüglich des MADRS bewertete. Die Beurteiler erhielten eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Die Zuverlässigkeit der Beurteiler konnte überprüft werden. Dies umfasste u.a. Videoaufnahmen und/oder Aufnahmen von Patienteninterviews. Die Aufnahmen wurden nach Abschluss der Studie durch das Zentrum zerstört. Die Patienten wurden ausschließlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen. Der Score auf der BAS wurde zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 und in den Wochen 1 bis 6 der aktiven Behandlungsphase erfasst. Die BAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050233	Die BAS ist eine Bewertungsskala zur Erhebung von durch Neuroleptika induzierte Akathisie, wobei die Skala auch zur Bestimmung der Akathisie bedingt durch andere Medikamente herangezogen werden kann. Die BAS besteht aus 4 Items, einschließlich eines Items zur Bewertung der objektiven Unruhe, zwei Items zur Bewertung der subjektiven Unruhe (Bewusstsein und verwandte Unruhe) und eines Items zur globalen klinischen Bewertung. Alle

	Items sind verankert und bestehen mit Ausnahme der globalen Skala aus einer 4-Punkte-Skala. Die globale Skala besteht aus 6 Punkten (von keiner Akathisie bis schwerer Akathisie). Die subjektiven und objektiven Items bilden nach Aufsummierung einen Gesamtscore. Die BAS kann innerhalb von etwa 10 Minuten durchgeführt werden. Die Beurteiler der BAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierter Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der BAS wurde zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 und in den Wochen 1 bis 6 der aktiven Behandlungsphase erfasst. Die BAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050234	Die BAS ist eine Bewertungsskala zur Erhebung von durch Neuroleptika induzierte Akathisie, wobei die Skala auch zur Bestimmung der Akathisie bedingt durch andere Medikamente herangezogen werden kann. Die BAS besteht aus 4 Items, einschließlich eines Items zur Bewertung der objektiven Unruhe, zwei Items zur Bewertung der subjektiven Unruhe (Bewusstsein und verwandte Unruhe) und eines Items zur globalen klinischen Bewertung. Alle Items sind verankert und bestehen mit Ausnahme der globalen Skala aus einer 4-Punkte-Skala. Die globale Skala besteht aus 6 Punkten (von keiner Akathisie bis schwerer Akathisie). Die subjektiven und objektiven Items bilden nach Aufsummierung einen Gesamtscore. Die BAS kann innerhalb von etwa 10 Minuten durchgeführt werden. Die Beurteiler der BAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierter Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der BAS wurde zu Studienbeginn (Tag 42 der Studie D1050233) und im Rahmen der Visiten in Monat 3, 6, 9 und 12 erfasst. Die BAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“ 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
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „BAS (Barnes Akathisia Scale)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	410	0,18 (0,56)	0,23 (0,59)	0,05 (0,61)	0,04 (0,02)	0,06 [-0,02; 0,15]	p = 0,13
Risperidon 2-6 mg	198	0,15 (0,46)	0,16 (0,49)	0,00 (0,47)	-0,02 (0,04)		
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	237	0,23 (0,60)	0,38 (0,81)	0,15 (0,85)	0,15 (0,04)	0,15 [0,00; 0,29]	p = 0,05
Lurasidon 40 mg	119	0,24 (0,65)	0,30 (0,77)	0,06 (0,80)	0,08 (0,06)	0,07 [-0,09; 0,24]	p = 0,38
Lurasidon 120 mg	118	0,21 (0,54)	0,46 (0,85)	0,25 (0,89)	0,22 (0,06)	0,22 [0,05; 0,38]	p = 0,009
Olanzapin 15 mg	122	0,17 (0,48)	0,22 (0,65)	0,05 (0,78)	0,00 (0,06)		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Lurasidon gepoolt	246	0,24 (0,58)	0,28 (0,72)	0,03 (0,63)	0,04 (0,03)	0,10 [-0,02; 0,21]	p = 0,10

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Lurasidon 80 mg	125	0,29 (0,59)	0,27 (0,70)	-0,02 (0,61)	0,01 (0,05)	0,06 [-0,06; 0,19]	p = 0,33
Lurasidon 160 mg	121	0,20 (0,57)	0,28 (0,74)	0,08 (0,64)	0,08 (0,05)	0,13 [0,00; 0,26]	p = 0,05
Quetiapin XR 600 mg	116	0,24 (0,55)	0,17 (0,44)	-0,07 (0,57)	-0,05 (0,05)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	132	0,20 (0,57)	0,21 (0,59)	0,02 (0,64)	0,03 (0,04)	0,06 [-0,08; 0,21]	p = 0,37
Quetiapin XR 200-600 mg	72	0,15 (0,45)	0,14 (0,42)	-0,01 (0,46)	-0,03 (0,06)		

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1050231 und D1050233) und Monat 12 (Studie: D1050234 und D1050237) und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares* SD = *Standard Deviation,* SE = *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

In der Studien D1050237 veränderte sich der Score auf der „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“ zwischen Studienbeginn und Studienende bei den Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) um 0,04 (SE = 0,02) versus -0,02 (SE = 0,04) bei den Patienten in der Risperidongruppe (siehe Tabelle 4-103). Der Score auf der BAS veränderte sich mit einer LS-MD von 0,06, 95 %-KI [-0,02; 0,15] ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,13).

Im Gegensatz dazu veränderte sich der Score auf der BAS mit einer LS-MD von 0,15, 95 %-KI [0,00; 0,29] in der Studie D1050231 signifikant (p = 0,05) zugunsten der Behandlung mit 15 mg Olanzapin im Vergleich zur Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon, siehe Tabelle 4-103).

In den Studien D1050233 und D10502234 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (p = 0,10 bzw. p = 0,37) beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin in Bezug auf den BAS-Score (D1050233 = 0,10, 95 %-KI [-0,02; 0,21] bzw. D1050234 = 0,06, 95 %-KI [-0,08; 0,21]; siehe Tabelle 4-103).

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.

Der Endpunkt „BAS (Barnes Akathisia Scale)“ wurde lediglich in den Studien D1050231, D1050233, D1050234 und D1050237 erhoben.

Für den Vergleich mit Olanzapin (D1050231) und Risperidon (D1050237) liegt jeweils nur eine Studie vor, sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

4.3.1.3.1.9.12 Endpunkt AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) – 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.

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Die AIMS wurde im Rahmen dieser Studie nicht erfasst.
D1050237	Die AIMS ist eine klinische Bewertung von abnormalen Bewegungen. Diese besteht aus der unauffälligen Beobachtung des Patienten im Ruhezustand (mit ausgezogenen Schuhen) und aus mehreren Fragen oder Anweisungen an den Patienten. Anhand einer Schweregrad-Skala von 0 (keine) bis 4 (schwer), bewertet der Beurteiler die Dyskinesie in mehreren Körperregionen, einschließlich des Gesichtes, der Extremitäten und des Rumpfes. Es gibt zwei Items bezüglich des Zustandes der Zähne und drei Items bezüglich des Gesamteindruckes, welche die allgemeine Schwere, die Unfähigkeit und das Bewusstsein des Patienten bezüglich abnormaler Bewegungen erfassen. Die Beurteiler der AIMS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der AIMS wurde zum Screening, zu Studienbeginn, an Tag 7 und 21, nach 6 Wochen, sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erfasst. Die AIMS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050231	Die AIMS ist eine klinische Bewertung von abnormalen Bewegungen. Diese besteht aus der unauffälligen Beobachtung des Patienten im Ruhezustand (mit ausgezogenen Schuhen) und aus mehreren Fragen oder Anweisungen an den Patienten. Anhand einer Schweregrad-Skala von 0 (keine) bis 4 (schwer), bewertet der Beurteiler die Dyskinesie in mehreren Körperregionen, einschließlich des Gesichtes, der Extremitäten und des Rumpfes. Es gibt zwei Items bezüglich des Zustandes der Zähne und drei Items bezüglich des Gesamteindruckes, welche die allgemeine Schwere, die Unfähigkeit und das Bewusstsein des Patienten bezüglich abnormaler Bewegungen erfassen. Die Beurteiler des AIMS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Folgende Reihenfolge wurde bei der Erhebung der Bewertungsskalen eingehalten: Die Erhebung des PANSS erfolgte mindestens zwei Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Die empfohlene Bewertungsreihenfolge, welche mindestens 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation stattfand, war folgende: 1) MADRS; 2) BAS; 3) SAS; 4) AIMS; 5) PANSS; 6) CGI-S. Änderungen in der Reihenfolge wurden nicht als Protokollverletzung angesehen. Die Erhebung des PANSS sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Die Erhebung des CGI-S sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Zudem sollte die Bewertung anhand einer bestimmten Skala jeweils nur durch einen Beurteiler für alle Patienten erfolgen. Es war akzeptabel, dass Beurteiler #1 einen bestimmten Patienten bezüglich des PANSS zu jedem geplanten Zeitpunkt bewertete und Beurteiler #2 diesen Patienten bezüglich des MADRS bewertete. Die Beurteiler erhielten eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Die Zuverlässigkeit der Beurteiler konnte überprüft werden. Dies umfasste u.a. Videoaufnahmen und/oder Aufnahmen von Patienteninterviews. Die Aufnahmen wurden nach Abschluss der Studie durch das Zentrum zerstört. Die Patienten wurden ausschließlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen. Der Score auf der AIMS wurde zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 und in den Wochen 1 bis 6 der aktiven Behandlungsphase erfasst. Die AIMS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050233	Die AIMS ist eine klinische Bewertung von abnormalen Bewegungen. Diese besteht aus der unauffälligen Beobachtung des Patienten im Ruhezustand (mit ausgezogenen Schuhen) und aus mehreren Fragen oder Anweisungen an den Patienten. Anhand einer Schweregrad-Skala von 0 (keine) bis 4 (schwer), bewertet der Beurteiler die Dyskinesie in mehreren Körperregionen, einschließlich des Gesichtes, der Extremitäten und des Rumpfes. Es gibt zwei Items bezüglich des Zustandes der Zähne und drei Items bezüglich des Gesamteindruckes, welche die allgemeine Schwere, die Unfähigkeit und das Bewusstsein des Patienten bezüglich abnormaler Bewegungen erfassen. Die Beurteiler des AIMS mussten spezielle Qualifikationen und

	Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der AIMS wurde zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 und in den Wochen 1 bis 6 der aktiven Behandlungsphase erfasst. Die AIMS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050234	Die AIMS ist eine klinische Bewertung von abnormalen Bewegungen. Diese besteht aus der unauffälligen Beobachtung des Patienten im Ruhezustand (mit ausgezogenen Schuhen) und aus mehreren Fragen oder Anweisungen an den Patienten. Anhand einer Schweregrad-Skala von 0 (keine) bis 4 (schwer), bewertet der Beurteiler die Dyskinesie in mehreren Körperregionen, einschließlich des Gesichtes, der Extremitäten und des Rumpfes. Es gibt zwei Items bezüglich des Zustandes der Zähne und drei Items bezüglich des Gesamteindruckes, welche die allgemeine Schwere, die Unfähigkeit und das Bewusstsein des Patienten bezüglich abnormaler Bewegungen erfassen. Die Beurteiler des AIMS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der AIMS wurde zu Studienbeginn (Tag 42 der Studie D1050233) und im Rahmen der Visiten in Monat 3, 6, 9 und 12 erfasst. Die AIMS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.

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 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ 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
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf

eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	410	0,62 (1,59)	0,56 (1,37)	-0,05 (1,37)	-0,05 (0,05)	-0,02 [-0,20; 0,16]	p = 0,82
Risperidon 2-6 mg	198	0,51 (1,38)	0,52 (1,44)	0,00 (1,05)	-0,03 (0,08)		
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	237	0,38 (1,15)	0,43 (1,39)	0,05 (1,47)	0,01 (0,08)	0,03 [-0,25; 0,31]	p = 0,85
Lurasidon 40 mg	119	0,45 (1,31)	0,37 (1,13)	-0,08 (1,30)	-0,10 (0,12)	-0,08 [-0,40; 0,24]	p = 0,62
Lurasidon 120 mg	118	0,31 (0,95)	0,48 (1,62)	0,18 (1,62)	0,12 (0,12)	0,14 [-0,19; 0,46]	p = 0,40
Olanzapin 15 mg	122	0,86 (2,44)	0,71 (2,16)	-0,15 (1,73)	-0,01 (0,12)		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Lurasidon gepoolt	246	0,30 (1,14)	0,33 (1,22)	0,02 (0,95)	0,04 (0,05)	0,12 [-0,06; 0,29]	p = 0,19
Lurasidon 80 mg	125	0,31 (1,07)	0,33 (0,91)	0,02 (0,87)	0,03 (0,07)	0,11 [-0,09; 0,31]	p = 0,27
Lurasidon 160 mg	121	0,30 (1,21)	0,33 (1,47)	0,03 (1,02)	0,04 (0,07)	0,12 [-0,08; 0,33]	p = 0,23
Quetiapin XR 600 mg	116	0,27	0,22	-0,06	-0,08		

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
		(1,02)	(0,82)	(0,50)	(0,07)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	132	0,25 (0,74)	0,20 (0,76)	-0,06 (0,58)	-0,05 (0,05)	-0,16 [-0,34; 0,01]	p = 0,06
Quetiapin XR 200-600 mg	72	0,28 (0,95)	0,35 (1,02)	0,14 (0,63)	0,12 (0,07)		
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1050231 und D1050233) und Monat 12 (Studie: D1050234 und D1050237) und Relevanz für *Change from Baseline* KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares* SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard error* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.							

In der Studie D1050237 veränderte sich der Score auf der „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ zwischen Studienbeginn und Studienende bei den Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) um -0,05 (SE = 0,05) versus -0,03 (SE = 0,08) bei den Patienten in der Risperidongruppe (siehe Tabelle 4-106). Der Score auf der AIMS veränderte sich mit einer LS-MD von -0,02, 95 %-KI [-0,20; 0,16] ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,82).

Auch in der Studie D1050231 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,85) in Bezug auf den AIMS-Score beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) versus zu 15 mg Olanzapin (LS-MD = 0,03, 95 %-KI [-0,25; 0,31]; siehe Tabelle 4-106).

Vergleichbare Ergebnisse zeigten auch die Studien D1050233 und D1050234, wobei keine signifikanten Unterschiede (p = 0,19 bzw. p = 0,06) bezüglich des AIMS-Scores zwischen den Behandlungsgruppen mit Lurasidon und Quetiapin auftraten (D1050233 = 0,12, 95 %-KI [-0,06; 0,29] bzw. D1050234 = -0,16, 95 %-KI [-0,34; 0,01]; siehe Tabelle 4-106).

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.

Der Endpunkt „AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)“ wurde lediglich in den Studien D1050231, D1050233, D1050234 und D1050237 erhoben.

Für den Vergleich mit Olanzapin (D1050231) und Risperidon (D1050237) liegt jeweils nur eine Studie vor, sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

4.3.1.3.1.9.13 Endpunkt SAS (Simpson-Angus Scale) – 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.

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

Tabelle 4-107: Operationalisierung von „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Die SAS wurde im Rahmen dieser Studie nicht erfasst.
D1050237	Die SAS ist eine klinische Bewertung von Parkinsonismus, induziert durch Neuroleptika, welche aus 10 Items besteht. Die Items sind verankert und bestehen aus einer 5-Punkte-Skala. Sie bewerten die Rigidität, Gangart (Bradykinese), Zittern, Glabellareflex und Speichelfluss. Die Beurteiler der SAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der SAS wurde zum Screening, zu Studienbeginn, an Tag 7 und 21, nach 6 Wochen, sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten erfasst. Die SAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050231	Die SAS ist eine klinische Bewertung von Parkinsonismus, induziert durch Neuroleptika, welche aus 10 Items besteht. Die Items sind verankert und bestehen aus einer 5-Punkte-Skala. Sie bewerten die Rigidität, Gangart (Bradykinese), Zittern, Glabellareflex und Speichelfluss. Die Beurteiler der SAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Folgende Reihenfolge wurde bei der Erhebung der Bewertungsskalen eingehalten: Die Erhebung des PANSS erfolgte mindestens zwei Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Die empfohlene Bewertungsreihenfolge, welche mindestens 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation stattfand, war folgende: 1) MADRS; 2) BAS; 3) SAS; 4) AIMS; 5) PANSS; 6) CGI-S. Änderungen in der Reihenfolge wurden nicht als Protokollverletzung angesehen. Die Erhebung des PANSS sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Die Erhebung des CGI-S sollte für einen bestimmten Patienten im gesamten Verlauf der akuten Behandlungsphase durch den gleichen Beurteiler erfolgen. Zudem sollte die Bewertung anhand einer bestimmten Skala jeweils nur durch einen Beurteiler für alle Patienten erfolgen. Es war akzeptabel, dass Beurteiler #1 einen bestimmten Patienten bezüglich des PANSS zu jedem geplanten Zeitpunkt bewertete und Beurteiler #2 diesen Patienten bezüglich des MADRS bewertete. Die Beurteiler erhielten eine spezielle Schulung und Weiterbildung oder mussten zertifiziert sein (durch den Sponsor oder seinen Vertreter), um Bewertungen im Rahmen dieser Studie durchführen zu können. Die Zuverlässigkeit der Beurteiler konnte überprüft werden. Dies umfasste u. a. Videoaufnahmen und/oder Aufnahmen von Patienteninterviews. Die Aufnahmen wurden nach Abschluss der Studie durch das Zentrum zerstört. Die Patienten wurden ausschließlich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen. Der Score auf der SAS wurde zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 und in den Wochen 1 bis 6 der aktiven Behandlungsphase erfasst. Die SAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050233	Die SAS ist eine klinische Bewertung von Parkinsonismus, induziert durch Neuroleptika, welche aus 10 Items besteht. Die Items sind verankert und bestehen aus einer 5-Punkte-Skala. Sie bewerten die Rigidität, Gangart (Bradykinese), Zittern, Glabellareflex und Speichelfluss. Die Beurteiler der SAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der SAS wurde zum Screening, zu Studienbeginn und im Rahmen der Visiten an Tag 4 und in den Wochen 1 bis 6 der aktiven Behandlungsphase erfasst. Die SAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.
D1050234	Die SAS ist eine klinische Bewertung von Parkinsonismus, induziert durch Neuroleptika, welche aus 10 Items besteht. Die Items sind verankert und bestehen aus einer 5-Punkte-Skala. Sie bewerten die Rigidität, Gangart (Bradykinese), Zittern, Glabellareflex und Speichelfluss. Die Beurteiler der SAS mussten spezielle Qualifikationen und Schulungskriterien erfüllen, um im Rahmen dieser Studie als zertifizierte Beurteiler tätig zu sein. Der Score auf der SAS wurde zu Studienbeginn (Tag 42 der Studie D1050233) und im Rahmen der Visiten in Monat 3, 6, 9 und 12 erfasst. Die SAS wurde als mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn ausgewertet.

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 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „SAS *(Simpson-Angus Scale)*“ 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
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „SAS *(Simpson-Angus Scale)*“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Simpson-Angus Scale“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS-MD [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1050237							
Lurasidon 40-120 mg	410	0,09 (0,19)	0,10 (0,22)	0,01 (0,21)	0,00 (0,01)	0,02 [-0,02; 0,05]	p = 0,33
Risperidon 2-6 mg	198	0,13 (0,27)	0,10 (0,21)	-0,03 (0,21)	-0,02 (0,01)		
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Lurasidon gepoolt	237	0,08 (0,23)	0,12 (0,26)	0,04 (0,26)	0,04 (0,01)	0,04 [-0,01; 0,08]	p = 0,09
Lurasidon 40 mg	119	0,08 (0,25)	0,08 (0,20)	-0,01 (0,24)	0,00 (0,02)	-0,01 [-0,06; 0,04]	p = 0,72
Lurasidon 120 mg	118	0,08 (0,20)	0,17 (0,31)	0,09 (0,28)	0,09 (0,02)	0,08 [0,03; 0,13]	p < 0,001
Olanzapin 15 mg	122	0,10 (0,25)	0,10 (0,22)	-0,01 (0,21)	0,01 (0,02)		
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Lurasidon gepoolt	246	0,10 (0,21)	0,10 (0,19)	0,00 (0,20)	0,00 (0,01)	0,04 [0,01; 0,07]	p = 0,02
Lurasidon 80 mg	125	0,09 (0,20)	0,08 (0,15)	-0,01 (0,19)	-0,01 (0,01)	0,03 [-0,01; 0,07]	p = 0,11
Lurasidon 160 mg	121	0,11 (0,22)	0,11 (0,21)	0,00 (0,21)	0,00 (0,01)	0,05 [0,01; 0,09]	p = 0,01
Quetiapin XR 600 mg	116	0,11 (0,20)	0,06 (0,12)	-0,05 (0,18)	-0,05 (0,01)		
Studie D1050234							
Lurasidon 40-160 mg	132	0,08 (0,14)	0,11 (0,24)	0,03 (0,20)	0,04 (0,02)	0,06 [0,01; 0,11]	p = 0,03
Quetiapin XR 200-600 mg	72	0,06 (0,13)	0,05 (0,10)	-0,02 (0,14)	-0,01 (0,02)		

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1050231 und D1050233) und Monat 12 (Studie: D1050234 und D1050237) und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares* SD = *Standard Deviation,* SE = *Standard error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

In der Studien D1050237 veränderte sich der Score auf der „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ zwischen Studienbeginn und Studienende bei den Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) um 0,0 (SE = 0,01) versus -0,02 (SE = 0,01) bei den Patienten in der Risperidongruppe (siehe Tabelle 4-109). Der Score auf der SAS veränderte sich mit einer LS-MD von 0,02, 95 %-KI [-0,02; 0,05] ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,33).

Auch in der Studie D1050231 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,09) in Bezug auf den SAS-Score beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) versus zu 15 mg Olanzapin (LS-MD = 0,04, 95 %-KI [-0,01; 0,08]; siehe Tabelle 4-109).

Im Gegensatz dazu traten beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin sowohl in der Studie D1050233 als auch in der Studie D1050234 signifikante Unterschiede (p = 0,02 bzw. p = 0,03) in Bezug auf den SAS-Score auf. Die Unterschiede zeigten in beiden Studien einen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Quetiapin (D1050233 = 0,04, 95 %-KI [0,01; 0,07] bzw. D1050234 = 0,06, 95 %-KI [0,01; 0,11]; siehe Tabelle 4-109).

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.

Der Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ wurde lediglich in den Studien D1050231, D1050233, D1050234 und D1050237 erhoben.

Für den Vergleich mit Olanzapin (D1050231) und Risperidon (D1050237) liegt jeweils nur eine Studie vor, sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

4.3.1.3.1.9.14 Endpunkt QT-Intervall-Verlängerung – 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.

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von „QT-Intervall-Verlängerung“

Studie	Operationalisierung
D1001002	Im Rahmen des Screenings und zu den Visiten zu Studienbeginn, in Woche 2 und 6, sowie bei einem vorzeitigen Studienabbruch, wurde das EKG im Ruhezustand durchgeführt. Das EKG in Woche 6 oder bei einem vorzeitigen Studienabbruch erfolgte vor Einnahme weiterer Antipsychotika. Die folgenden EKG-Parameter wurden berechnet: RR-Intervall, QT-Intervall, PR-Intervall, QRS-Dauer, QTc (Fridericia’s Korrektur [QTcF] und Bazett’s Korrektur [QTcB]). Die EKG-Ergebnisse wurden für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen herangezogen. Nach der Entblindung wurde zudem die Beeinflussung auf die QTc-Verlängerung in jeder Behandlungsgruppe ausgewertet.
D1050237	Ein Standard-12-Kanal-EKG wurde jeweils beim Screening, zu Studienbeginn, nach einer Woche, 6 Wochen, 6 Monaten sowie zum Studienende durchgeführt, sowie im Fall eines kardiovaskulären Ereignisses oder Verdachtsmoments. Die EKGs wurden morgens etwa vier Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation im Ruhezustand durchgeführt. Bei Patienten, welche die Studienmedikation abends verabreicht bekamen, musste das EKG nicht nach vier Stunden durchgeführt werden. Die Uhrzeit und das Datum des EKGs mussten dokumentiert werden. Zusätzliche EKGs erfolgten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), einschließlich ältere Patienten (≥65 Jahre), Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich stabilisierte Arrhythmien, stabilisierte *Angina pectoris*, stabilisierte kongestive Herzinsuffizienz der Klassen 1 oder 2 der *New York Heart Association*, oder ein vorangegangener Herzinfarkt. Diese Patienten wurden in einer Subgruppe für EKG-Parameter erfasst. Bei Patienten dieser Subgruppe wurden zusätzliche EKGs in Monat 3 und Monat 9 durchgeführt.
D1050231	Ein Standard-12-Kanal-EKG wurde beim Screening, zu Studienbeginn, nach 2 und 3 Behandlungswochen sowie zum Studienende durchgeführt, sowie im Fall eines kardiovaskulären Ereignisses oder Verdachtsmoments. Im Falle eines Verdachtsmoments sollte, wenn möglich, auch eine Blutprobe für die Bestimmung des Lurasidonspiegels genommen werden. Die EKGs wurden morgens etwa vier Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation im Ruhezustand durchgeführt. Zusätzliche EKGs erfolgten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), einschließlich ältere Patienten (≥65 Jahre), Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich stabilisierte Arrhythmien, stabilisierte *Angina pectoris*, stabilisierte kongestive Herzinsuffizienz der Klassen 1 oder 2 der *New York Heart Association*, oder ein vorangegangener Herzinfarkt. Diese Patienten wurden in einer Subgruppe für EKG-Parameter erfasst. Bei Patienten dieser Subgruppe wurden EKGs zu den Visiten Screening, zu Studienbeginn, nach 2 und 3 Behandlungswochen sowie zum Studienende durchgeführt (zu Studienbeginn erfolgte für die EKG-Subgruppe eine dreifache Messung).
D1050233	Ein Standard-12-Kanal-EKG wurde beim Screening, zu Studienbeginn, sowie zum Studienende durchgeführt, sowie im Fall eines kardiovaskulären Ereignisses oder Verdachtsmoments. Im Falle eines Verdachtsmoments sollte, wenn möglich, auch eine Blutprobe für die Bestimmung des Lurasidonspiegels genommen werden. Die EKGs wurden morgens etwa vier Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation im Ruhezustand durchgeführt. Zusätzliche EKGs erfolgten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), einschließlich ältere Patienten (≥65 Jahre), Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich stabilisierte Arrhythmien, stabilisierte *Angina pectoris*, stabilisierte kongestive Herzinsuffizienz der Klassen 1 oder 2 der *New York Heart Association*, oder ein vorangegangener Herzinfarkt. Diese Patienten wurden in einer Subgruppe für EKG-Parameter erfasst. Bei Patienten dieser Subgruppe wurden EKGs zu den Visiten Screening, zu Studienbeginn, nach 2 und 3

	Behandlungswochen sowie zum Studienende durchgeführt (zu Studienbeginn erfolgte für die EKG-Subgruppe eine dreifache Messung).
D1050234	Ein Standard-12-Kanal-EKG wurde jeweils nach 6 und 12 Behandlungsmonaten durchgeführt, sowie im Fall eines kardiovaskulären Ereignisses oder Verdachtsmoments. Im Falle eines Verdachtsmoments sollte, wenn möglich, auch eine Blutprobe für die Bestimmung des Lurasidonspiegels genommen werden. Die EKGs wurden morgens etwa 12-16 Stunden nach Verabreichung der abendlichen Studienmedikation im Ruhezustand durchgeführt. Zusätzliche EKGs erfolgten bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiale Ereignisse (gemäß Einschätzung des Prüfarztes), einschließlich ältere Patienten (≥65 Jahre), Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen einschließlich stabilisierte Arrhythmien, stabilisierte *Angina pectoris*, stabilisierte kongestive Herzinsuffizienz der Klassen 1 oder 2 der *New York Heart Association*, oder ein vorangegangener Herzinfarkt. Diese Patienten wurden in einer Subgruppe für EKG-Parameter erfasst. Bei Patienten dieser Subgruppe wurden zusätzliche EKGs in Monat 3 und Monat 9 durchgeführt.

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 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „QT-Intervall-Verlängerung“ 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
D1001002	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050231	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050233	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050234	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D1050237	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ wurde in allen fünf Studien verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Verblindung als auch das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sonstige, für die Einstufung wesentlichen Aspekte, wie z. B. die Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse, wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wurde das Verzerrungspotenzial auf Ebene

des Endpunktes für alle Studien als „niedrig“ eingestuft (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „QT-Verlängerung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Lurasidon gepoolt	254	4 (1,6)	0,34 [0,08; 1,49] p = 0,15	0,33 [0,07; 1,52] p = 0,15	-0,03 [-0,09; 0,03] p = 0,45
Lurasidon 40 mg	127	2 (1,6)	0,34 [0,06; 1,99] p = 0,23	0,33 [0,05; 2,03] p = 0,23	-0,03 [-0,10; 0,04] p = 0,51
Lurasidon 80 mg	127	2 (1,6)	0,34 [0,06; 1,99] p = 0,23	0,33 [0,05; 2,03] p = 0,23	-0,03 [-0,10; 0,04] p = 0,51
Risperidon 4 mg	65	3 (4,6)			
Studie D1050237					
Lurasidon 40-120 mg	407	46 (11,3)	0,76 [0,49; 1,17] p = 0,21	0,73 [0,44; 1,20] p = 0,21	-0,04 [-0,10; 0,03] p = 0,28
Risperidon 2-6 mg	194	29 (14,9)			
Meta-Analyse			0,70 [0,45; 1,10] p = 0,13	0,67 [0,42; 1,08] p = 0,10	-0,03 [-0,07; 0,01] p = 0,10
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Lurasidon gepoolt	227	14 (6,2)	0,53 [0,26; 1,08] p = 0,08	0,50 [0,23; 1,09] p = 0,08	-0,05 [-0,13; 0,02] p = 0,15
Lurasidon 40 mg	117	9 (7,7)	0,67 [0,30; 1,48] p = 0,32	0,64 [0,26; 1,53] p = 0,31	-0,04 [-0,12; 0,04] p = 0,43
Lurasidon 120 mg	110	5 (4,5)	0,39 [0,15; 1,06] p = 0,06	0,36 [0,13; 1,05] p = 0,06	-0,07 [-0,15; 0,01] p = 0,08

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Olanzapin 15 mg	121	14 (11,6)			
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Lurasidon gepoolt	228	13 (5,7)	1,23 [0,45; 3,37] p = 0,69	1,25 [0,43; 3,59] p = 0,68	0,01 [-0,05; 0,07] p = 0,88
Lurasidon 80 mg	113	6 (5,3)	1,15 [0,36; 3,65] p = 0,82	1,16 [0,34; 3,90] p = 0,82	0,01 [-0,06; 0,07] p = 0,94
Lurasidon 160 mg	115	7 (6,1)	1,32 [0,43; 4,02] p = 0,63	1,34 [0,41; 4,34] p = 0,63	0,02 [-0,05; 0,08] p = 0,85
Quetiapin XR 600 mg	108	5 (4,6)			
Studie D1050234					
Lurasidon 40-160 mg	122	2 (1,6)	0,27 [0,05; 1,42] p = 0,12	0,25 [0,05; 1,43] p = 0,12	-0,05 [-0,12; 0,03] p = 0,30
Quetiapin XR 200-600 mg	65	4 (6,2)			

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

In der Studien D1001002 verlängerte sich das QT-Intervall bei 1,6 % (4/254) der Patienten in der Lurasidongruppe (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 80 mg Lurasidon) versus 4,6 % (3/65) in der Risperidongruppe (siehe Tabelle 4-112). Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich in der Studie D1050237. Hier verlängerte sich das QT-Intervall bei 11,3 % (46/407) der Patienten in der 40-120 mg Lurasidongruppe und 14,9 % (29/194) der Patienten in der Risperidongruppe.

Unter der Behandlung mit Lurasidon (gepoolte Daten der Behandlung mit 40 und 120 mg Lurasidon) versus der Behandlung mit 15 mg Olanzapin verlängerte sich in der Studie D1050231 das QT-Intervall bei 6,2 % bzw. 11,6 % der Patienten (14/227 bzw. 14/121) (siehe Tabelle 4-112).

Eine Verlängerung des QT-Intervalls trat in den Studien D1050233 und D1050234 bei 5,7 % 13/228 bzw. 1,6 % 2/122 der Patienten in den Lurasidongruppen versus 4,6 % (5/108) bzw. 6,2 % (4/65) der Patienten in den Quetiapingruppen auf (siehe Tabelle 4-112).

Die Effektmaße RR, OR und ARR zeigten in keiner der Studien in Bezug auf diesen Endpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-112).

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.

In den Studien D1001002 und D1050237 wurde der Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ jeweils im Vergleich zu Risperidon analysiert. In den beiden Studien wurden die gleichen Definitionen des Endpunktes zugrunde gelegt. Trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume und leicht divergierender Patientencharakteristika zeigten die beiden Studien vergleichbare Ergebnisse. Der Test auf Subgruppenunterschiede wies mit $p = 0,31$ (Relatives Risiko), $p = 0,34$ (Odds Ratio) und $p = 0,87$ (Absolute Risikoreduktion) auf weitgehende Homogenität hin, sodass der Vollständigkeit halber ein Pooling der Ergebnisse der Risperidonvergleiche vorgenommen wurde.

Für den Vergleich mit Olanzapin liegt nur eine Studie vor (D1050231), sodass kein Pooling möglich war.

Zum Vergleich mit Quetiapin existieren zwei Studien (D1050233 und D1050234), wobei in die Studie D1050234 die Therapieansprecher der Studie D1050233 eingehen, sodass ein Pooling hier nicht sinnvoll war.

Der Vergleich hinsichtlich soziodemographischer und krankheitsbezogener Charakteristika der Patienten aus den Lurasidon-Studien mit Schizophrenie-Patienten aus in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) zeigt hinsichtlich des Alters keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden verschiedenen Patientenpopulationen.
Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die leicht abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt. Gleiches gilt für die Dauer der Erkrankung sowie den PANSS. Auch hier fanden sich Unterschiede. Doch auch hier wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, in denen der Einfluss auf den Endpunkt untersucht wurde. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Es wurden Meta-Analysen der Studien D1001002 und D1050237 auf Basis aggregierter Ergebnisse durchgeführt. Die Ergebnisse der aggregierten Meta-Analysen sind nachfolgend in

Abbildung 34 bis Abbildung 36 dargestellt, wobei zusätzlich der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet wurde.

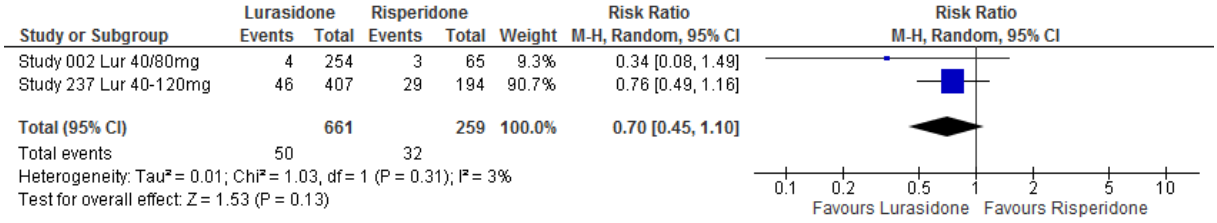

Abbildung 34: Meta-Analyse für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

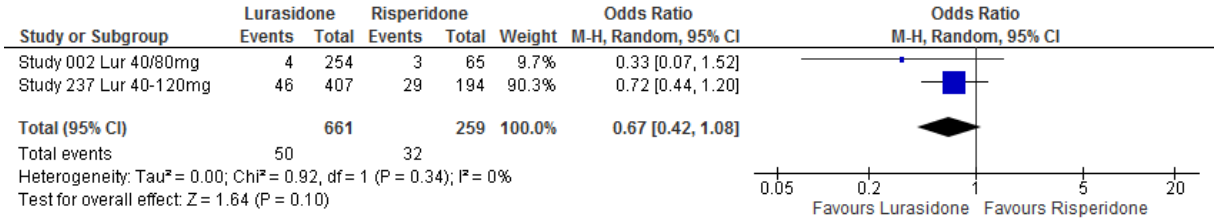

Abbildung 35: Meta-Analyse für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

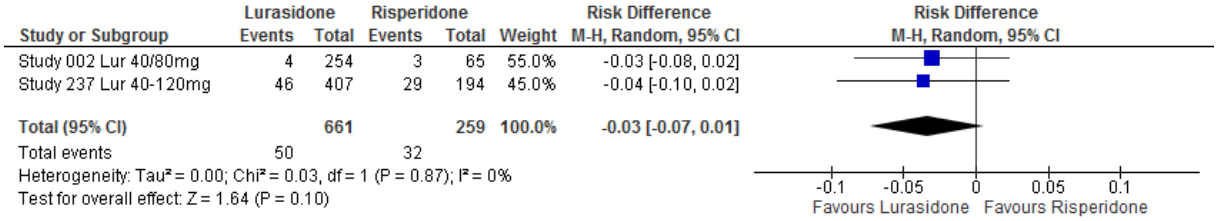

Abbildung 36: Meta-Analyse für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

In der aggregierten Meta-Analyse fanden sich für keinen der Effektschätzer signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungen.

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.

Alle Wirksamkeits– und Sicherheitsendpunkte der fünf Studien wurden *post hoc* anhand verschiedener Subgruppen beurteilt. Diese umfassten die Gruppen Alter (< 55 vs. ≥ 55 Jahre), Geschlecht, Europa vs. Nicht-Europa, Weiße vs. Nicht-Weiße, PANSS zu Studienbeginn (Kurzzeitstudien: ≤ 75 vs. > 75; Langzeitstudien: ≤ 95 vs. > 95) und Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre).

Die Wahl der Trennpunkte zur Kategorisierung der quantitativen Merkmale erfolgte gemäß den folgenden Kriterien:

Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)

Im Fall der Variable Alter wurden die in den Studien definierten Kategorien < 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre gewählt, um nicht vom Vorgehen der klinischen Studien abzuweichen. (4-7, 85)

Schizophreniesymptomatik (PANSS)

Die Wahl der Trennpunkte für die Kategorien zur Schizophreniesymptomatik zu Studienbeginn erfolgte gemäß *Mortimer* (2007) und *Leucht* 2005 für den PANSS im Fall der Kurzzeitstudien stratifiziert nach ≤ 95 vs. > 95 sowie im Fall der Langzeitstudien stratifiziert nach ≤ 75 vs. > 75. (86, 87)

Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)

Patienten in einer akuten Erkrankungsphase der Schizophrenie können generell wesentlich stärker auf eine Behandlung im Vergleich zu chronisch erkrankten Patienten ansprechen. Um

die gleichmäßige Verteilung von Patienten in unterschiedlichen Erkrankungsphasen auf verschiedene Behandlungsarme sicherzustellen, empfiehlt die EMA in ihrer Guideline zur Behandlung der Schizophrenie neben der Stratifizierung der Randomisierung nach Patienten in verschiedenen Erkrankungsphasen den Einschluss von mindestens 20 % an Patienten mit einer Erkrankungsdauer < 5 Jahren in klinischen Studien. (13) Für die Durchführung von Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier wurde daher die Dauer der Erkrankung in die Kategorien < 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre stratifiziert.

A priori waren weitere Effektmodifikatoren hinsichtlich ihres Einflusses auf verschiedene Endpunkte untersucht worden. Sie sind vollständig in Abschnitt 4.2.5.5 aufgelistet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt. Eine Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.2.

4.3.1.3.2.1 *Post hoc* Subgruppenanalysen zur Studienpopulation - RCT

4.3.1.3.2.1.1 Interaktionstests

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden in einem ersten Schritt für alle Subgruppen Tests auf Interaktionen durchgeführt. Angaben zur Methodik finden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Das Ergebnis für den jeweiligen Interaktionstest wurde als „Beleg“ auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von ≤ 0,05 vorlag, und als „Hinweis“ auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert ≤ 0,2 vorlag. Lag mindestens ein Hinweis oder aber ein Beleg auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen. (14)

Die Angaben, welche Subgruppen *a priori* und welche Subgruppen *post hoc* definiert wurden, befinden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Auf die Subgruppenergebnisse soll im Folgenden näher eingegangen werden. In den Tabellen (Tabelle 4-113, Tabelle 4-114, Tabelle 4-115 und Tabelle 4-116) findet sich eine Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die Interaktionen vorlagen, werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Sämtliche durchgeführten Subgruppenanalysen sind vollständig im Modul 5 im Ordner Studienberichte hinterlegt.

Tabelle 4-113: Lurasidon vs. Risperidon (D1001002 und D1050237) Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
Schizophreniesymptomatik PANSS							
Gesamtpunktzahl (MMRM-Modell)	**0,02**[b]	0,72	0,88	0,79	0,79	**0,09**[a]	0,45
Gesamtpunktzahl (ANCOVA-Modell)	**0,03**[b]	0,84	0,99	0,99	1,00	**0,08**[a]	0,32
Positivskala (MMRM-Modell)	**0,006**[b]	1,00	1,00	0,49	0,62	**0,08**[a]	0,50
Positivskala (ANCOVA-Modell)	**0,04**[b]	0,59	0,89	0,86	0,89	**0,06**[a]	0,52
Negativskala (MMRM-Modell)	**0,02**[b]	0,44	1,00	0,22	0,58	**0,14**[a]	0,86
Negativskala (ANCOVA-Modell)	**0,01**[b]	0,31	0,99	0,29	0,34	**0,18**[a]	0,24
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)							
MMRM-Modell	0,26	0,22	0,30	0,69	0,92	**0,07**[a]	0,98
ANCOVA-Modell	**0,12**[a]	0,79	0,69	0,87	0,59	**0,03**[b]	**0,07**[a]
Rückfallrate	**0,03**[b]	0,72	n. b.	**0,19**[a]	0,31	n.a.	**0,20**[a]

Subgruppen Endpunkte	Alter (< 55 vs. ≥ 55)	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	Europa vs. Nicht-Europa	Weiße vs. Nicht-Weiße	PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)	PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)	Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)
Hospitalisierung							
Re-Hospitalisierung	0,45	**0,07**[a]	n. b.	**0,03**[b]	0,84	n. a.	0,47
Hospitalisierung (Verbleib > 6 Wochen)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach QWB-SA	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse	RR = **0,14**[a] OR = **0,07**[a] ARR = **0,10**[a]	RR = 0,43 OR = 0,44 ARR = 0,43	RR = 0,93 OR = 0,95 ARR = 0,93	RR = 0,67 OR = 0,66 ARR = 0,67	RR = **0,01**[b] OR = **0,03**[b] ARR = **0,01**[b]	RR = 0,21 OR = **0,17**[a] ARR = **0,20**[a]	RR = 0,68 OR = 0,62 ARR = 0,66
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0,38 OR = 0,37 ARR = 0,21	RR = 0,40 OR = 0,41 ARR = 0,62	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,89	RR = **0,04**[b] OR = **0,04**[b] ARR = **0,07**[a]	RR = 0,53 OR = 0,52 ARR = 0,48	RR = 0,40 OR = 0,41 ARR = 0,49	RR = 0,29 OR = 0,28 ARR = **0,16**[a]
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 0,34 OR = 0,37 ARR = 0,47	RR = 0,98 OR = 0,93 ARR = 0,83	RR = 0,99 OR = 0,99 ARR = 0,91	RR = 0,50 OR = 0,60 ARR = 0,96	RR = **0,11**[a] OR = **0,10**[a] ARR = **0,10**[a]	RR = 0,29 OR = 0,29 ARR = 0,36	RR = 0,25 OR = 0,24 ARR = **0,19**[a]
Suizidalität	RR = n.b. OR = n.b. ARR = 0,95	RR = 0,27 OR = 0,26 ARR = 0,38	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,99	RR = 0,72 OR = 0,72 ARR = 0,72	RR = 0,52 OR = 0,52 ARR = 0,51	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 1,00	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,87
Veränderung des Körpergewichtes							

Subgruppen Endpunkte	Alter (< 55 vs. ≥ 55)	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	Europa vs. Nicht-Europa	Weiße vs. Nicht-Weiße	PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)	PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)	Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)
≥ 7%	RR = 0,21 OR = **0,19**[a] ARR = **0,03**[b]	RR = 0,38 OR = 0,36 ARR = **0,18**[a]	RR = 0,78 OR = 0,81 ARR = 0,99	RR = 0,48 OR = 0,49 ARR = 0,88	RR = **0,09**[a] OR = **0,09**[a] ARR = **0,04**[b]	RR = 0,71 OR = 0,73 ARR = 0,25	RR = 0,83 OR = 0,90 ARR = 0,52
Studienbeginn gegenüber Auswertungszeitpunkt	0,71	0,50	0,51	0,82	**0,19**[a]	0,95	0,79
Glukosestoffwechsel							
Nüchternglukose	0,92	0,43	0,72	**0,09**[a]	0,30	**0,16**[a]	0,83
HbA_{1c}	0,83	**0,13**[a]	0,29	0,32	0,31	0,69	0,85
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse	RR = 0,63 OR = 0,61 ARR = **0,12**[a]	RR = 0,60 OR = 0,56 ARR = **0,13**[a]	RR = 0,60 OR = 0,49 ARR = **0,10**[a]	RR = 0,89 OR = 0,87 ARR = 0,52	RR = 0,68 OR = 0,69 ARR = 0,89	RR = 0,98 OR = 1,00 ARR = 0,26	RR = 0,33 OR = 0,33 ARR = 0,25
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)	RR = 0,41 OR = 0,48 ARR = 0,56	RR = 0,38 OR = 0,39 ARR = 0,45	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,77	RR = 0,38 OR = 0,40 ARR = 0,52	RR = 0,70 OR = 0,68 ARR = 0,63	RR = 0,61 OR = 0,60 ARR = 0,58	RR = 0,31 OR = 0,32 ARR = 0,34
Barnes Akathisia Scale (BAS)	0,70	0,52	n. b.	0,40	0,93	n. a.	0,41
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)	**0,08**[a]	0,45	0,37	0,41	**0,19**[a]	n. a.	**0,11**[a]
Simpson-Angus Scale (SAS)	0,27	0,48	0,43	**0,10**[a]	0,78	n. a.	0,41

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
QT-Intervall Verlängerung	RR = **0,13**[a] OR = **0,11**[a] ARR = **0,15**[a]	RR = 0,56 OR = 0,54 ARR = 0,22	RR = 0,45 OR = 0,44 ARR = 0,32	RR = **0,18**[a] OR = **0,17**[a] ARR = 0,30	RR = 0,47 OR = 0,48 ARR = 0,53	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,51	RR = **0,09**[a] OR = **0,10**[a] ARR = **0,13**[a]

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion
ARR = Absolute Risikoreduktion, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale
n.a. = nicht anwendbar
n.b. = nicht berechenbar
Berechnet mittels Review Manager, Version 5.3 (1)

Tabelle 4-114: Lurasidon vs. Olanzapin (D1050231) Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
Schizophreniesymptomatik PANSS							
Gesamtpunktzahl (MMRM-Modell)	0,87	**0,17**[a]	0,25	0,97	n. a.	0,94	0,23
Gesamtpunktzahl (ANCOVA-Modell)	0,62	0,53	0,26	0,57	n. a.	0,65	0,39
Positivskala (MMRM-Modell)	0,87	0,27	0,33	0,89	n. a.	0,78	0,59
Positivskala (ANCOVA-Modell)	0,95	0,75	0,31	0,74	n. a.	0,31	0,94
Negativskala (MMRM-Modell)	0,73	0,26	0,30	0,70	n. a.	0,87	**0,13**[a]
Negativskala (ANCOVA-Modell)	0,28	**0,17**[a]	**0,19**[a]	0,21	n. a.	0,48	0,24
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)							
MMRM-Modell	0,82	**0,12**[a]	0,55	0,38	n. a.	0,58	**0,05**[b]
ANCOVA-Modell	0,96	0,87	0,41	0,49	n. a.	0,86	0,42
Rückfallrate	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
Hospitalisierung							
Re-Hospitalisierung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Hospitalisierung (Verbleib > 6 Wochen)	RR = **0,13**[a] OR = **0,14**[a] ARR = **0,10**[a]	RR = 0,34 OR = 0,36 ARR = 0,41	RR = 0,39 OR = 0,36 ARR = 0,29	RR = 0,36 OR = 0,38 ARR = 0,42	n. a.	RR = 0,39 OR = 0,35 ARR = 0,31	RR = 0,29 OR = 0,25 ARR = **0,15**[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach QWB-SA	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Unerwünschte Ereignisse	RR = 0,46 OR = 0,51 ARR = 0,26	RR = 0,34 OR = 0,34 ARR = 0,33	RR = 0,46 OR = 0,37 ARR = 0,42	RR = 0,90 OR = 0,93 ARR = 0,91	n. a.	RR = 0,51 OR = 0,55 ARR = 0,52	RR = **0,03**[b] OR = **0,02**[b] ARR = **0,02**[b]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,95	RR = 0,31 OR = 0,31 ARR = 0,46	RR = 0,30 OR = 0,29 ARR = 0,33	RR = 0,40 OR = 0,39 ARR = 0,35	n. a.	RR = 0,88 OR = 0,88 ARR = 0,92	RR = **0,19**[a] OR = **0,19**[a] ARR = **0,08**[a]
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 0,48 OR = 0,46 ARR = **0,19**[a]	RR = 0,94 OR = 0,94 ARR = 0,91	RR = 0,23 OR = 0,22 ARR = 0,27	RR = 0,50 OR = 0,50 ARR = 0,47	n. a.	RR = 0,72 OR = 0,72 ARR = 0,74	RR = 0,76 OR = 0,76 ARR = 0,72
Suizidalität	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 1,00	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,99	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 1,00	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,93	n. a.	RR = 0,58 OR = 0,58 ARR = 0,48	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 1,00
Veränderung des Körpergewichtes							

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
≥ 7%	RR = **0,20**[a] OR = **0,16**[a] ARR = **0,004**[b]	RR = 0,21 OR = **0,13**[a] ARR = **0,007**[b]	RR = n. b. OR = n. b. ARR = **0,005**[b]	RR = **0,05**[b] OR = **0,05**[b] ARR = 0,33	n. a.	RR = 0,71 OR = 0,67 ARR = 0,60	RR = 0,49 OR = 0,32 ARR = **0,005**[b]
Studienbeginn gegenüber Auswertungszeitpunkt	0,02	**0,08**[a]	0,79	**0,10**[a]	n. a.	0,59	0,34
Glukosestoffwechsel							
Nüchternglukose	**0,15**[a]	0,46	0,57	0,47	n. a.	0,30	0,59
HbA_{1c}	0,41	0,38	**0,10**[a]	0,51	n. a.	0,34	0,93
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 1,00	RR = n.b. OR = n.b. ARR = 0,96	RR = 0,21 OR = 0,21 ARR = 0,24	RR = 0,27 OR = 0,27 ARR = 0,23	n. a.	RR = 0,63 OR = 0,63 ARR = 0,50	RR = n.b. OR = n.b. ARR = 0,90
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)	RR = **0,04**[b] OR = **0,06**[a] ARR = **0,08**[a]	RR = 0,59 OR = 0,64 ARR = 0,77	RR = 0,36 OR = 0,31 ARR = **0,15**[a]	RR = **0,09**[a] OR = **0,09**[a] ARR = **0,08**[a]	n. a.	RR = 0,72 OR = 0,73 ARR = 0,76	RR = 0,57 OR = 0,51 ARR = 0,43
Barnes Akathisia Scale (BAS)	0,73	**0,14**[a]	**0,05**[b]	0,49	n. a.	0,61	0,73
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)	0,96	0,44	0,84	0,94	n. a.	**0,19**[a]	0,74
Simpson-Angus Scale (SAS)	0,80	0,75	**0,18**[a]	0,84	n. a.	**0,03**[b]	0,84

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
QT-Intervall Verlängerung	RR = 0,37 OR = 0,36 ARR = 0,46	RR = 0,76 OR = 0,72 ARR = 0,51	RR = 0,96 OR = 0,95 ARR = 0,90	RR = 0,56 OR = 0,54 ARR = 0,39	n. a.	RR = 0,96 OR = 0,93 ARR = 0,70	RR = 0,78 OR = 0,78 ARR = 0,77

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion
ARR = Absolute Risikoreduktion, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale
n.a. = nicht anwendbar
n.b. = nicht berechenbar
Berechnet mittels Review Manager, Version 5.3 (1)

Tabelle 4-115: Lurasidon vs. Quetiapin (D1050233) Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
Schizophreniesymptomatik PANSS							
Gesamtpunktzahl (MMRM-Modell)	0,40	**0,10**[a]	**0,14**[a]	0,42	n. a.	0,57	**0,05**[b]
Gesamtpunktzahl (ANCOVA-Modell)	0,67	0,29	**0,13**[a]	0,22	n. a.	0,54	**0,01**[b]
Positivskala (MMRM-Modell)	0,93	**0,16**[a]	0,22	0,21	n. a.	0,64	**0,04**[b]
Positivskala (ANCOVA-Modell)	0,66	0,49	**0,14**[a]	**0,10**[a]	n. a.	0,49	**0,002**[b]
Negativskala (MMRM-Modell)	0,22	0,41	**0,19**[a]	0,68	n. a.	0,23	**0,07**[a]
Negativskala (ANCOVA-Modell)	0,47	0,82	0,40	0,51	n. a.	0,77	**0,006**[b]
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)							
MMRM-Modell	**0,09**[a]	**0,13**[a]	0,83	0,77	n. a.	**0,07**[a]	**0,08**[a]
ANCOVA-Modell	0,88	0,29	0,86	0,90	n. a.	**0,05**[b]	**0,004**[b]
Rückfallrate	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

Subgruppen Endpunkte	Alter (< 55 vs. ≥ 55)	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	Europa vs. Nicht-Europa	Weiße vs. Nicht-Weiße	PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)	PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)	Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)
Hospitalisierung							
Re-Hospitalisierung	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Hospitalisierung (Verbleib > 6 Wochen)	RR = **0,19**[a] OR = **0,15**[a] ARR = **0,07**[a]	RR = 0,99 OR = 0,99 ARR = 0,96	RR = **0,11**[a] OR = **0,10**[a] ARR = **0,09**[a]	RR = 0,30 OR = 0,28 ARR = 0,26	n. a.	RR = 0,57 OR = 0,55 ARR = 0,49	RR = 0,22 OR = **0,20**[a] ARR = **0,15**[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach QWB-SA	0,37	0,37	0,64	0,78	n. a.	0,81	0,27
Unerwünschte Ereignisse	RR = 0,32 OR = 0,37 ARR = 0,33	RR = 0,43 OR = 0,43 ARR = 0,42	RR = 0,82 OR = 0,82 ARR = 0,82	RR = 0,53 OR = 0,51 ARR = 0,51	n. a.	RR = 0,66 OR = 0,66 ARR = 0,66	RR = 0,67 OR = 0,67 ARR = 0,67
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = n. b. OR = n, b. ARR = 0,96	RR = 0,26 OR = 0,25 ARR = **0,16**[a]	RR = 0,63 OR = 0,63 ARR = 0,44	RR = 0,62 OR = 0,61 ARR = 0,46	n. a.	RR = 0,39 OR = 0,39 ARR = 0,26	RR = 0,23 OR = 0,23 ARR = 0,24
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 0,90 OR = 0,90 ARR = 0,74	RR = 0,83 OR = 0,84 ARR = 0,98	RR = 0,50 OR = 0,51 ARR = 0,69	RR = 0,58 OR = 0,59 ARR = 0,87	n. a.	RR = 0,77 OR = 0,76 ARR = 0,65	RR = **0,11**[a] OR = **0,11**[a] ARR = **0,20**[a]
Suizidalität	RR = n.b. OR = n.b. ARR = 0,92	RR = n.b. OR = n.b. ARR = 0,60	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,52	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,46	n. a.	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,51	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,43
Veränderung des Körpergewichtes							

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
≥ 7%	RR = 0,60 OR = 0,60 ARR = 0,80	RR = 0,93 OR = 0,93 ARR = 0,98	RR = 0,93 OR = 0,95 ARR = **0,02**[b]	RR = 0,47 OR = 0,55 ARR = 0,59	n. a.	RR = 0,69 OR = 0,72 ARR = 0,94	RR = 0,41 OR = 0,39 ARR = 0,26
Studienbeginn gegenüber Auswertungszeitpunkt	0,33	0,90	0,63	0,31	n. a.	0,41	0,38
Glukosestoffwechsel							
Nüchternglukose	0,59	0,49	0,50	**0,06**[a]	n. a.	0,86	0,58
HbA_{1c}	0,62	**0,18**[a]	0,45	0,64	n. a.	0,28	0,92
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 1,00	RR = 0,73 OR = 0,73 ARR = 0,62	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,97	RR = 0,58 OR = 0,58 ARR = 0,48	n. a.	RR = 0,56 OR = 0,56 ARR = 0,46	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,98
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)	RR = 0,92 OR = 0,99 ARR = 0,71	RR = 0,41 OR = 0,40 ARR = 0,28	RR = 0,47 OR = 0,50 ARR = 0,84	RR = 0,36 OR = 0,33 ARR = **0,13**[a]	n. a.	RR = **0,10**[a] OR = **0,10**[a] ARR = **0,08**[a]	RR = 0,84 OR = 0,84 ARR = 0,77
Barnes Akathisia Scale (BAS)	0,91	**0,17**[a]	**0,14**[a]	**0,16**[a]	n. a.	0,80	0,93
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)	0,98	0,94	0,31	0,68	n. a.	1,00	0,28
Simpson-Angus Scale (SAS)	0,63	0,78	0,78	0,58	n. a.	0,34	**0,03**[b]

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
QT-Intervall Verlängerung	RR = 0,98 OR = 0,98 ARR = 0,68	RR = 0,25 OR = 0,25 ARR = 0,27	RR = **0,15**[a] OR = **0,14**[a] ARR = **0,08**[a]	RR = 0,36 OR = 0,36 ARR = 0,38	n. a.	RR = 0,39 OR = 0,39 ARR = 0,37	RR = 0,80 OR = 0,81 ARR = 0,85

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion
ARR = Absolute Risikoreduktion, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale
n.a. = nicht anwendbar
n.b. = nicht berechenbar
Berechnet mittels Review Manager, Version 5.3 (1)

Tabelle 4-116: Lurasidon vs. Quetiapin (D1050234) Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studien

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
Schizophreniesymptomatik PANSS							
Gesamtpunktzahl (MMRM-Modell)	0,29	0,34	0,27	**0,15**[a]	0,94	n. a.	0,49
Gesamtpunktzahl (ANCOVA-Modell)	0,92	0,59	0,58	0,89	0,80	n. a.	0,31
Positivskala (MMRM-Modell)	0,92	0,34	0,21	0,66	0,88	n. a.	0,37
Positivskala (ANCOVA-Modell)	0,56	0,48	0,28	0,95	0,63	n. a.	0,48
Negativskala (MMRM-Modell)	0,48	0,64	0,25	0,39	0,57	n. a.	0,78
Negativskala (ANCOVA-Modell)	0,85	0,50	**0,13**[a]	**0,14**[a]	0,81	n. a.	0,54
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)							
MMRM-Modell	0,80	**0,06**[a]	**0,17**[a]	0,63	0,80	n. a.	**0,07**[a]
ANCOVA-Modell	0,68	**0,08**[a]	0,43	0,89	0,90	n. a.	**0,008**[b]
Rückfallrate	0,31	0,83	0,50	0,46	0,88	n. a.	0,27

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
Hospitalisierung							
Re-Hospitalisierung	n. b.	0,31	0,60	0,89	0,32	n. a.	**0,11**[a]
Hospitalisierung (Verbleib > 6 Wochen)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach QWB-SA	n. b.	0,68	0,39	0,73	0,30	n. a.	0,51
Unerwünschte Ereignisse	RR = 0,35 OR = 0,40 ARR = 0,34	RR = 0,46 OR = 0,40 ARR = 0,43	RR = 0,53 OR = 0,46 ARR = 0,50	RR = 0,47 OR = 0,51 ARR = 0,48	RR = 0,54 OR = 0,58 ARR = 0,56	n. a.	RR = 0,60 OR = 0,81 ARR = 0,71
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0,91 OR = 0,92 ARR = 0,98	RR = 0,93 OR = 0,85 ARR = 0,57	RR = 0,51 OR = 0,50 ARR = 0,50	RR < **0,0001**[b] OR = **0,001**[b] ARR < **0,00001**[b]	RR = 0,35 OR = 0,31 ARR = 0,21	n. a.	RR = 0,84 OR = 0,86 ARR = 0,99
Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	RR = 0,86 OR = 0,89 ARR = 0,94	RR = 0,83 OR = 0,88 ARR = 0,93	RR = 0,93 OR = 0,84 ARR = 0,55	RR = 0,95 OR = 0,98 ARR = 0,89	RR = 0,32 OR = 0,27 ARR = **0,19**[a]	n. a.	RR = 0,96 OR = 0,91 ARR = 0,74
Suizidalität	RR = n.b. OR = n.b. ARR = 0,74	RR = 0,95 OR = 0,95 ARR = 0,68	RR = 0,94 OR = 0,94 ARR = 0,78	RR = 0,51 OR = 0,51 ARR = 0,45	RR = n.b. OR = n.b. ARR = **0,04**[b]	n. a.	RR = 0,89 OR = 0,90 ARR = 0,65
Veränderung des Körpergewichtes							

Subgruppen Endpunkte	Alter (< 55 vs. ≥ 55)	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	Europa vs. Nicht-Europa	Weiße vs. Nicht-Weiße	PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)	PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)	Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)
≥ 7%	RR = **0,20**[a] OR = **0,19**[a] ARR = 0,24	RR = 0,91 OR = 0,90 ARR = 0,83	RR = 0,73 OR = 0,72 ARR = 0,63	RR = 0,57 OR = 0,57 ARR = 0,52	RR = 0,47 OR = 0,38 ARR = **0,02**[b]	n. a.	RR = 0,68 OR = 0,68 ARR = 0,70
Studienbeginn gegenüber Auswertungszeitpunkt	0,85	0,86	0,77	0,23	0,48	n. a.	0,56
Glukosestoffwechsel							
Nüchternglukose	0,54	0,10	0,92	0,83	0,76	n. a.	0,21
HbA1c	0,86	0,57	0,83	0,83	0,72	n. a.	0,73
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse	RR = n.b. OR = n.b. ARR =0,89	RR = n. b. OR = n. b. ARR = 0,28	RR = 0,94 OR = 0,94 ARR = 0,98	RR = 0,88 OR = 0,88 ARR = 0,91	RR = n.b. OR = n.b. ARR =0,65	n. a.	RR = n.b. OR = n.b. ARR = 0,61
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)	RR = 0,21 OR = 0,24 ARR = 0,53	RR = 0,72 OR = 0,71 ARR = 0,62	RR = 0,95 OR = 0,91 ARR = 0,28	RR = 0,42 OR = 0,39 ARR = **0,09**[a]	RR = 0,29 OR = 0,26 ARR = **0,04**[b]	n. a.	RR = 0,80 OR = 0,81 ARR = 0,91
Barnes Akathisia Scale (BAS)	0,62	0,62	0,44	**0,20**[a]	0,52	n. a.	**0,15**[a]
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)	0,75	0,83	0,82	1,00	0,24	n. a.	0,86
Simpson-Angus Scale (SAS)	0,74	1,00	0,42	0,39	0,77	n. a.	0,61

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 55 vs. ≥ 55)**	**Geschlecht (Männer vs. Frauen)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Weiße vs. Nicht-Weiße**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)**	**PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)**	**Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)**
QT-Intervall Verlängerung	RR = 0,70 OR = 0,66 ARR = 0,42	RR = 0,61 OR = 0,60 ARR = 0,56	RR = 0,31 OR = 0,31 ARR = 0,47	RR = 0,55 OR = 0,55 ARR = 0,84	RR = 0,38 OR = 0,36 ARR = 0,25	n. a.	RR = 0,66 OR = 0,67 ARR = 0,82

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion
ARR = Absolute Risikoreduktion, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko
PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale
n.a. = nicht anwendbar
n.b. = nicht berechenbar
Berechnet mittels Review Manager, Version 5.3 (1)

4.3.1.3.2.1.2 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	115/176	90,66 (14,84)	79,79 (20,14)	-10,87 (16,20)	-4,64 (1,75)	4,17 [-3,00; 11,34]	p = 0,25
Risperidon 4 mg	39/48	85,72 (11,06)	71,77 (19,41)	-13,95 (13,78)	-8,82 (3,19)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	56/78	95,82 (17,22)	83,95 (19,11)	-11,88 (14,43)	-8,16 (2,59)	-4,64 [-16,41; 7,13]	p = 0,44
Risperidon 4 mg	15/16	91,40 (16,63)	87,40 (19,00)	-4,00 (6,89)	-3,52 (5,37)		
Studie D1050237							
< 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	131/358	64,12 (13,54)	55,82 (14,15)	-8,31 (10,53)	-4,53 (0,91)	2,93 [-0,00; 5,87]	p = 0,05
Risperidon 2-6 mg	90/177	64,84 (12,55)	56,09 (12,15)	-8,76 (11,96)	-7,46 (1,18)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	26/52	60,58 (11,15)	55,23 (11,09)	-5,35 (10,42)	-6,01 (2,18)	-5,86 [-14,15; 2,44]	p = 0,17
Risperidon 2-6 mg	10/20	62,20 (12,19)	59,50 (8,85)	-2,70 (11,67)	-0,15 (3,59)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse < 55 Jahre						3,11 [0,41; 5,81]	p = 0,02
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre						-5,45 [-12,20; 1,29]	p = 0,11

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert (un-adjustiert)
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Interaktions-p-Wert							p = 0,02

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002) und Monat 12 (D1050237)
b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; MD = *Mean Difference*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.
Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Review Manager, Version 5.3 berechnet.

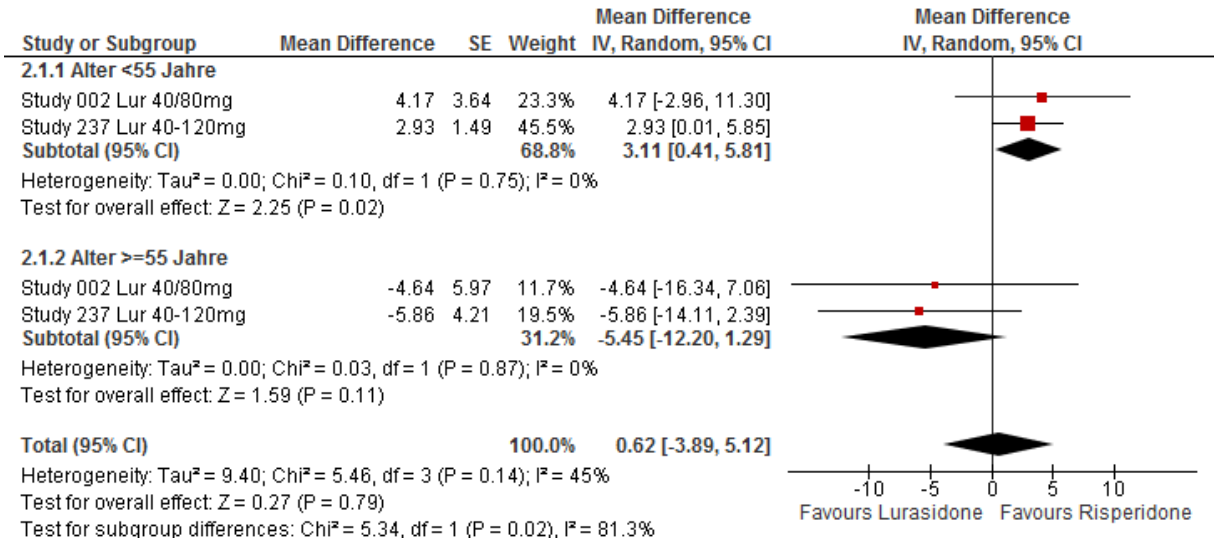

Abbildung 37: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Männer							
Lurasidon gepoolt	119/185	97,18 (10,72)	68,29 (16,05)	-28,89 (18,82)	-23,44 (1,62)	5,67 [0,35; 10,99]	p = 0,04
Olanzapin 15 mg	68/94	95,71 (11,37)	64,18 (15,53)	-31,53 (15,85)	-29,12 (2,16)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	28/51	97,71 (10,91)	64,50 (15,16)	-33,21 (15,10)	-28,84 (3,30)	-2,61 [-13,15; 7,92]	p = 0,63
Olanzapin 15 mg	19/27	95,37 (10,46)	67,00 (13,70)	-28,37 (16,94)	-26,23 (4,20)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,17
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Männer							
Lurasidon gepoolt	132/178	97,92 (10,54)	70,25 (17,16)	-27,67 (14,40)	-24,34 (1,47)	0,76 [-4,47; 5,99]	p = 0,78
Quetiapin XR 600 mg	63/75	97,16 (10,23)	69,54 (16,69)	-27,62 (15,68)	-25,11 (2,21)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	52/68	97,42 (10,32)	66,58 (13,61)	-30,85 (13,92)	-24,11 (2,36)	8,41 [0,91; 15,91]	p = 0,03
Quetiapin XR 600 mg	36/41	97,78 (10,46)	63,97 (16,02)	-33,81 (14,28)	-32,52 (2,98)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,10

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie D1050231 und D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Review Manager, Version 5.3 berechnet.							

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Europa							
Lurasidon gepoolt	87/107	97,56 (8,93)	70,79 (14,78)	-26,77 (11,55)	-22,22 (1,86)	7,01 [0,73; 13,29]	p = 0,03
Quetiapin XR 600 mg	49/53	98,63 (9,06)	68,35 (15,03)	-30,29 (13,01)	-29,23 (2,58)		
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	97/139	97,97 (11,69)	67,79 (17,48)	-30,18 (16,27)	-25,82 (1,70)	0,54 [-5,35; 6,42]	p = 0,86
Quetiapin XR 600 mg	50/63	96,16 (11,28)	66,70 (18,10)	-29,46 (17,56)	-26,37 (2,46)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,14

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Review Manager, Version 5.3 berechnet.

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnitzität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050234							
Weiß							
Lurasidon 40-160 mg	50/79	68,22 (13,49)	61,06 (12,46)	-7,16 (10,51)	-3,15 (2,11)	-5,83 [-11,78; 0,12]	p = 0,06
Quetiapin XR 200-600 mg	25/49	64,68 (10,99)	61,56 (10,79)	-3,12 (9,09)	2,68 (2,61)		
Nicht-Weiß							
Lurasidon 40-160 mg	30/53	57,47 (15,95)	46,63 (16,68)	-10,83 (14,48)	-8,14 (2,73)	-6,45 [-15,42; 2,52]	p = 0,16
Quetiapin XR 200-600 mg	10/23	65,10 (13,41)	55,30 (15,90)	-9,80 (11,80)	-1,69 (4,09)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,15

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Monat 12 (D1050234)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Review Manager, Version 5.3 berechnet.

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	106/162	82,24 (7,18)	72,97 (16,59)	-9,26 (14,77)	-4,90 (1,86)	4,96 [-2,09; 12,02]	p = 0,17
Risperidon 4 mg	42/48	81,57 (6,31)	68,69 (14,81)	-12,88 (13,28)	-9,86 (3,14)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	65/92	108,85 (11,51)	94,49 (17,42)	-14,35 (16,51)	-7,37 (2,60)	-6,92 [-18,93; 5,09]	p = 0,26
Risperidon 4 mg	12/16	107,33 (9,73)	102,08 (15,42)	-5,25 (10,38)	-0,45 (5,68)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,09

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Review Manager, Version 5.3 berechnet.

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studienbeginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	54/67	98,65 (11,10)	66,70 (18,47)	-31,94 (15,92)	-29,19 (2,36)	-3,28 [-11,35; 4,80]	p = 0,43
Quetiapin XR 600 mg	25/34	94,64 (9,05)	62,96 (17,54)	-31,68 (15,67)	-25,94 (3,34)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	130/179	97,42 (10,19)	70,25 (15,24)	-27,16 (13,39)	-22,33 (1,47)	6,15 [1,13; 11,18]	p = 0,02
Quetiapin XR 600 mg	74/82	98,31 (10,54)	69,05 (16,09)	-29,26 (15,37)	-28,48 (2,08)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,05

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Der Interaktions-p-Wert wurde mittels Review Manager, Version 5.3 berechnet.

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	176	90,98 (15,42)	86,65 (24,64)	-4,34 (20,46)	-4,34 (1,47)	4,02 [-2,22; 10,26]	p = 0,21
Risperidon 4 mg	48	88,06 (12,85)	79,71 (26,02)	-8,35 (19,55)	-8,35 (2,82)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	78	94,42 (17,14)	87,38 (20,37)	-7,04 (16,92)	-7,04 (2,21)	-3,54 [-14,06; 6,98]	p = 0,51
Risperidon 4 mg	16	91,38 (16,07)	87,88 (18,45)	-3,50 (6,95)	-3,50 (4,88)		
Studie D1050237							
< 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	358	65,29 (12,50)	62,77 (15,61)	-2,52 (13,65)	-2,67 (0,65)	2,62 [0,50; 4,74]	p = 0,02
Risperidon 2-6 mg	177	65,50 (12,42)	60,47 (14,71)	-5,03 (12,90)	-5,30 (0,90)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	52	63,10 (11,13)	58,77 (12,77)	-4,33 (10,46)	-4,50 (1,90)	-5,03 [-12,83; 2,76]	p = 0,21
Risperidon 2-6 mg	20	63,05 (10,96)	63,90 (10,81)	0,85 (11,79)	0,53 (3,26)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse < 55 Jahre						2,76 [0,76; 4,77]	p = 0,007
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre						-4,50 [-10,75; 1,75]	p = 0,16
Interaktions-p-Wert							p = 0,03
a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*							

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert (un-adjustiert)
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.							

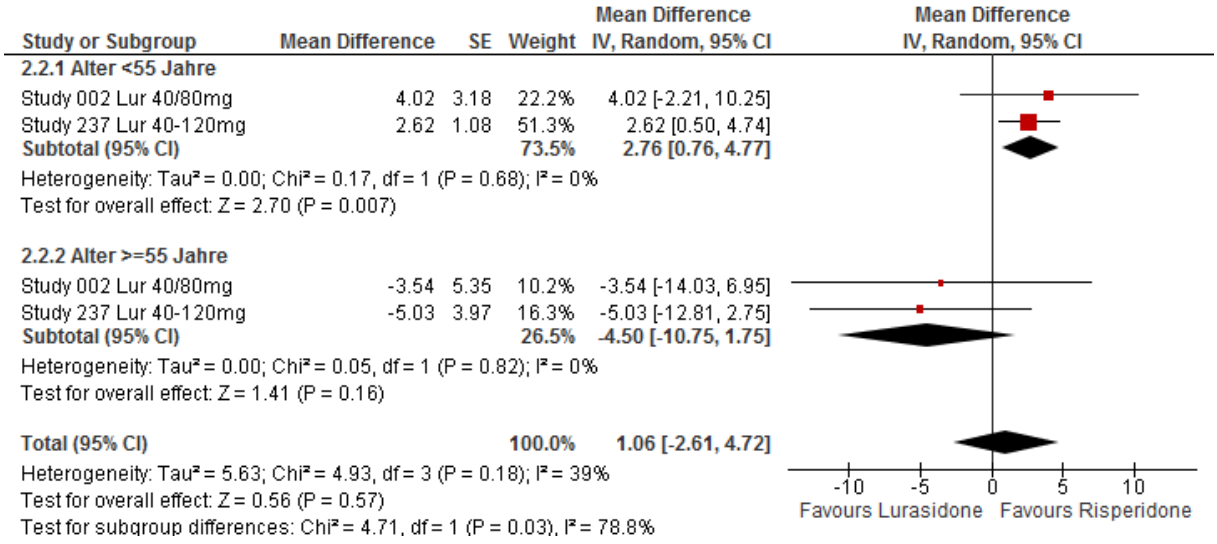

Abbildung 38: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studienbeginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Europa							
Lurasidon gepoolt	107	97,75 (9,70)	76,63 (20,30)	-21,12 (17,66)	-21,39 (1,74)	6,97 [1,11; 12,83]	p = 0,02
Quetiapin XR 600 mg	53	98,94 (9,19)	70,57 (16,65)	-28,38 (14,55)	-28,34 (2,46)		
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	139	97,55 (11,51)	74,44 (20,75)	-23,11 (19,61)	-22,33 (1,52)	0,91 [-4,39; 6,22]	p = 0,74
Quetiapin XR 600 mg	63	96,73 (10,98)	72,63 (20,78)	-24,10 (19,49)	-23,24 (2,25)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	162	82,19 (7,15)	78,41 (19,99)	-3,77 (18,32)	-3,77 (1,53)	5,12 [-1,16; 11,41]	p = 0,11
Risperidon 4 mg	48	82,27 (6,51)	73,38 (20,15)	-8,90 (17,86)	-8,90 (2,81)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	92	109,39 (12,05)	101,77 (21,44)	-7,62 (21,16)	-7,62 (2,03)	-5,74 [-16,11; 4,62]	p = 0,28
Risperidon 4 mg	16	108,75 (9,53)	106,88 (18,60)	-1,88 (15,02)	-1,87 (4,86)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	67	98,61 (10,75)	71,90 (20,95)	-26,72 (18,78)	-23,64 (2,51)	-5,19 [-13,14; 2,76]	p = 0,20
Quetiapin XR 600 mg	34	96,82 (10,12)	73,21 (23,58)	-23,62 (19,89)	-18,35 (3,48)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	179	97,27 (10,74)	76,70 (20,29)	-20,57 (18,55)	-20,62 (1,34)	6,76 [2,12; 11,41]	p = 0,004
Quetiapin XR 600 mg	82	98,12 (10,30)	71,06 (16,79)	-27,06 (16,38)	-27,40 (2,00)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.3 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	115/176	21,14 (4,69)	17,72 (5,98)	-3,42 (5,03)	-1,42 (0,55)	2,23 [-0,03; 4,49]	p = 0,05
Risperidon 4 mg	39/48	20,49 (3,96)	15,97 (5,57)	-4,51 (5,24)	-4,11 (0,72)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	56/78	22,00 (5,39)	18,34 (5,52)	-3,66 (5,33)	-2,52 (0,81)	-1,41 [-5,12; 2,29]	p = 0,45
Risperidon 4 mg	15/16	21,40 (4,12)	20,07 (4,59)	-1,33 (2,29)	-1,23 (1,19)		
Studie D1050237							
< 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	131/358	14,17 (4,43)	11,94 (4,14)	-2,23 (3,42)	-1,26 (0,29)	0,70 [-0,24; 1,65]	p = 0,15
Risperidon 2-6 mg	90/177	14,46 (4,31)	12,00 (4,00)	-2,46 (3,61)	-1,97 (0,38)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	26/52	13,96 (3,75)	11,77 (2,63)	-2,19 (3,66)	-2,39 (0,71)	-3,00 [-5,70; -0,30]	p = 0,03
Risperidon 2-6 mg	10/20	13,50 (3,27)	12,90 (3,87)	-0,60 (4,30)	0,61 (1,17)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse < 55 Jahre						1,11 [-0,22; 2,43]	p = 0,10
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre						-2,45 [-4,62; -0,28]	p = 0,03

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Interaktions-p-Wert							p = 0,006

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002) und Monat 12 (D1050237)
b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

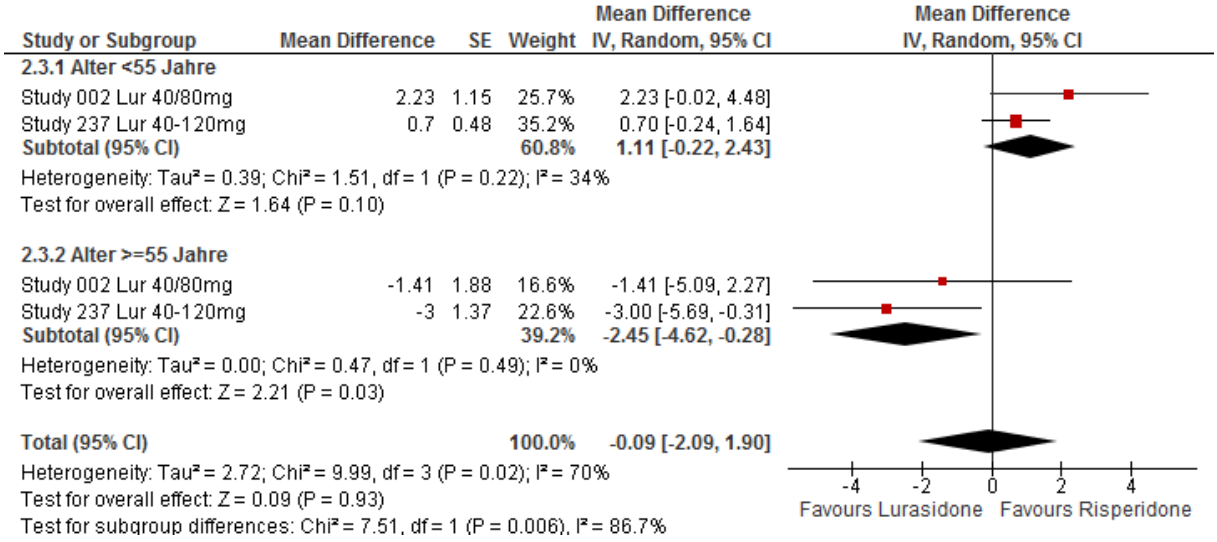

Abbildung 39: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Männer							
Lurasidon gepoolt	132/178	26,01 (3,65)	16,55 (5,66)	-9,46 (5,28)	-8,40 (0,50)	0,42 [-1,34; 2,18]	p = 0,64
Quetiapin XR 600 mg	63/75	25,89 (3,01)	16,06 (5,85)	-9,83 (5,41)	-8,82 (0,74)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	52/68	25,08 (3,72)	14,58 (3,99)	-10,50 (4,70)	-8,48 (0,80)	2,61 [0,09; 5,13]	p = 0,04
Quetiapin XR 600 mg	36/41	25,36 (4,06)	13,83 (5,47)	-11,53 (4,64)	-11,09 (1,00)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,16

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	106/162	19,26 (3,59)	16,16 (4,93)	-3,10 (4,51)	-1,54 (0,57)	2,22 [-0,00; 4,44]	p = 0,05
Risperidon 4 mg	42/48	19,83 (3,73)	15,29 (4,50)	-4,55 (4,94)	-3,75 (0,98)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	65/92	24,94 (4,81)	20,80 (6,05)	-4,14 (5,95)	-2,24 (0,76)	-1,67 [-5,44; 2,10]	p = 0,38
Risperidon 4 mg	12/16	23,92 (3,23)	23,50 (4,21)	-0,42 (2,43)	-0,57 (1,77)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,08

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002)
b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	54/67	26,72 (3,45)	15,28 (5,55)	-11,44 (5,33)	-10,33 (0,79)	-1,16 [-3,87; 1,54]	p = 0,40
Quetiapin XR 600 mg	25/34	24,96 (3,36)	13,76 (6,54)	-11,20 (5,47)	-9,18 (1,12)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	130/179	25,34 (3,71)	16,28 (5,19)	-9,05 (4,90)	-7,67 (0,49)	2,17 [0,49; 3,85]	p = 0,01
Quetiapin XR 600 mg	74/82	25,95 (3,42)	15,76 (5,47)	-10,19 (5,10)	-9,84 (0,69)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,04

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	176	21,66 (4,85)	20,17 (7,67)	-1,49 (6,20)	-1,49 (0,46)	1,94 [-0,02; 3,90]	p = 0,05
Risperidon 4 mg	48	21,38 (4,61)	17,94 (7,11)	-3,44 (5,92)	-3,44 (0,89)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	78	22,08 (5,47)	19,94 (6,34)	- 2,14 (6,03)	-2,14 (0,69)	-1,02 [-4,32; 2,29]	p = 0,55
Risperidon 4 mg	16	21,81 (4,31)	20,69 (5,08)	-1,13 (2,36)	-1,31 (1,53)		
Studie D1050237							
< 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	358	15,15 (4,05)	14,46 (5,16)	-0,70 (4,47)	-0,79 (0,22)	0,71 [-0,02; 1,44]	p = 0,06
Risperidon 2-6 mg	177	15,21 (4,19)	13,81 (4,96)	-1,40 (4,15)	-1,49 (0,31)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	52	14,67 (3,81)	12,92 (3,76)	-1,75 (3,14)	-1,64 (0,65)	-1,66 [-4,35; 1,02]	p = 0,22
Risperidon 2-6 mg	20	13,55 (2,74)	14,35 (4,94)	0,80 (5,13)	0,02 (1,12)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse < 55 Jahre						0,97 [-0,02; 1,96]	p = 0,05
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre						-1,40 [-3,49; 0,68]	p = 0,16
Interaktions-p-Wert							p = 0,04
a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*							

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert (un-adjustiert)
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.							

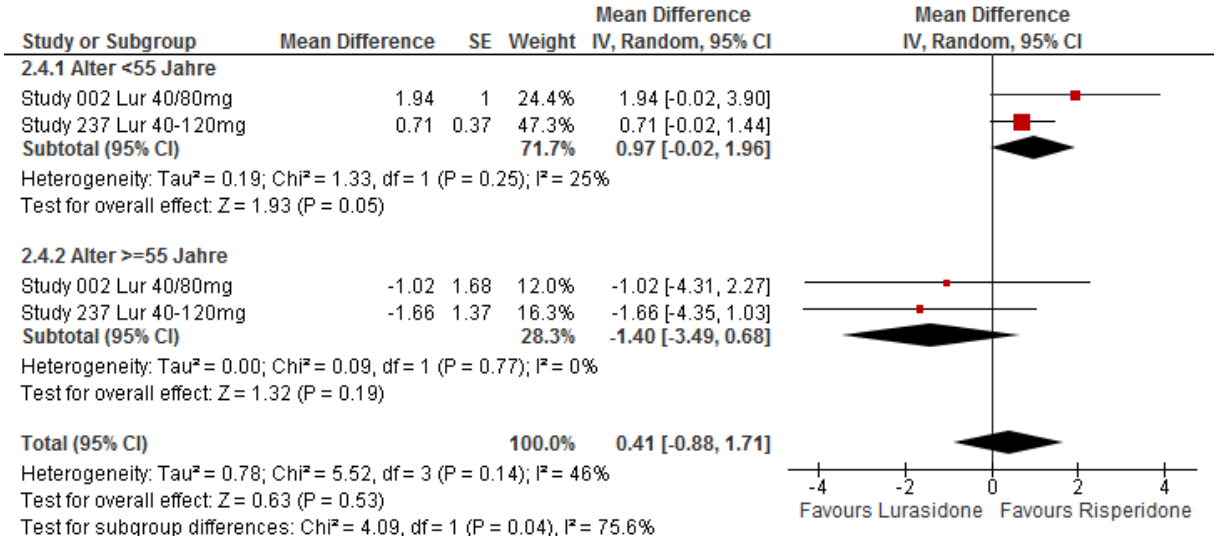

Abbildung 40: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studienbeginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Europa							
Lurasidon gepoolt	107	25,18 (3,36)	17,53 (6,70)	-7,64 (6,20)	-8,00 (0,60)	2,40 [0,40; 4,41]	p = 0,02
Quetiapin XR 600 mg	53	25,04 (3,18)	15,04 (5,98)	-10,00 (5,31)	-10,40 (0,84)		
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	139	26,54 (3,87)	18,82 (7,04)	-7,72 (6,73)	-7,32 (0,52)	0,38 [-1,44; 2,20]	p = 0,68
Quetiapin XR 600 mg	63	26,90 (3,54)	18,62 (7,42)	-8,29 (6,42)	-7,69 (0,78)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Weiß							
Lurasidon gepoolt	138	25,23 (3,65)	18,16 (6,86)	-7,07 (6,02)	-7,01 (0,60)	2,35 [0,55; 4,15]	p = 0,01
Quetiapin XR 600 mg	69	25,43 (3,47)	16,16 (6,69)	-9,28 (5,74)	-9,42 (0,78)		
Nicht-Weiß							
Lurasidon gepoolt	108	26,86 (3,61)	18,39 (7,00)	-8,47 (7,00)	-7,64 (0,64)	0,02 [-2,11; 2,14]	p = 0,99
Quetiapin XR 600 mg	47	26,96 (3,36)	18,19 (7,35)	-8,77 (6,36)	-7,65 (0,94)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	162	19,61 (3,59)	18,21 (6,22)	-1,40 (5,66)	-1,40 (0,48)	2,16 [0,18; 4,14]	p = 0,03
Risperidon 4 mg	48	20,29 (3,89)	16,73 (6,14)	-3,56 (5,81)	-3,56 (0,88)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	92	25,63 (4,93)	23,42 (7,81)	-2,21 (6,92)	-2,21 (0,64)	-1,46 [-4,71; 1,80]	p = 0,38
Risperidon 4 mg	16	25,06 (4,43)	24,31 (5,11)	-0,75 (2,77)	-0,75 (1,53)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,06

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	67	26,54 (3,51)	17,06 (6,66)	-9,48 (6,77)	-8,86 (0,86)	-2,36 [-5,06; 0,35]	p = 0,09
Quetiapin XR 600 mg	34	25,88 (3,63)	17,56 (8,79)	-8,32 (7,02)	-6,47 (1,19)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	179	25,73 (3,77)	18,71 (6,97)	-7,02 (6,27)	-7,08 (0,46)	2,48 [0,89; 4,06]	p = 0,002
Quetiapin XR 600 mg	82	26,12 (3,45)	16,74 (6,16)	-9,38 (5,51)	-9,56 (0,68)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.4 Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	115/176	24,93 (5,74)	22,23 (6,32)	-2,70 (4,74)	-1,68 (0,44)	0,85 [-0,93; 2,63]	p = 0,35
Risperidon 4 mg	39/48	23,95 (5,30)	20,18 (6,55)	-3,77 (3,67)	-2,52 (0,79)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	56/78	27,63 (6,76)	24,14 (6,89)	-3,48 (3,64)	-2,77 (0,65)	-2,44 [-5,35; 0,47]	p = 0,10
Risperidon 4 mg	15/16	25,20 (5,93)	24,80 (6,01)	-0,40 (3,02)	-0,33 (1,33)		
Studie D1050237							
< 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	131/358	18,95 (4,67)	16,95 (5,00)	-1,99 (3,97)	-1,27 (0,32)	0,38 [-0,64; 1,40]	p = 0,46
Risperidon 2-6 mg	90/177	19,36 (4,64)	17,67 (5,03)	-1,69 (5,02)	-1,66 (0,41)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	26/52	18,54 (5,15)	16,96 (4,57)	-1,58 (4,58)	-1,90 (0,76)	-1,70 [-4,57; 1,16]	p = 0,24
Risperidon 2-6 mg	10/20	19,10 (3,54)	18,60 (2,32)	-0,50 (3,66)	-0,20 (1,24)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse < 55 Jahre						0,50 [-0,39; 1,38]	p = 0,27
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre						-2,06 [-4,09; -0,03]	p = 0,05

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]/N[b]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert (un-adjustiert)
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Interaktions-p-Wert							p = 0,02

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002) und Monat 12 (D1050237)
b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

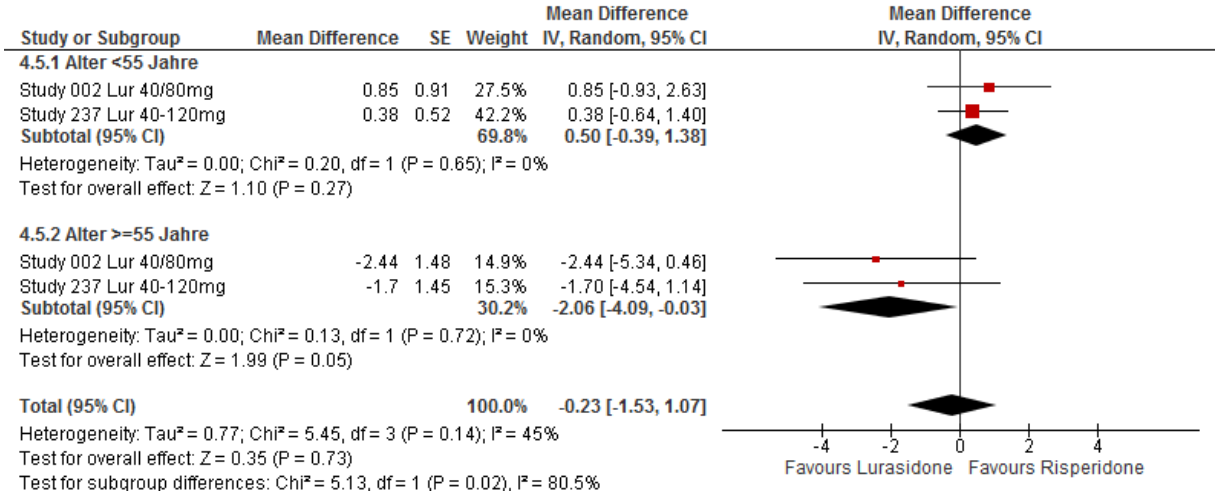

Abbildung 41: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (MMRM-Modell)

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Europa							
Lurasidon gepoolt	87/107	24,45 (4,18)	19,59 (4,06)	-4,86 (3,25)	-4,15 (0,46)	0,93 [-0,63; 2,49]	p = 0,24
Quetiapin XR 600 mg	49/53	25,35 (2,61)	20,02 (4,25)	-5,33 (3,38)	-5,08 (0,64)		
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	97/139	24,29 (4,04)	17,38 (4,67)	-6,91 (5,04)	-6,14 (0,42)	-0,51 [-1,97; 0,96]	p = 0,50
Quetiapin XR 600 mg	50/63	23,18 (3,73)	17,16 (3,99)	-6,02 (4,57)	-5,63 (0,61)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,19

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	106/162	22,95 (4,53)	20,75 (6,04)	-2,21 (4,12)	-1,81 (0,46)	0,63 [-1,13; 2,39]	p = 0,48
Risperidon 4 mg	42/48	22,33 (4,08)	19,31 (5,37)	-3,02 (3,92)	-2,81 (0,63)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	65/92	30,48 (5,74)	26,31 (5,90)	-4,17 (4,63)	-2,42 (0,62)	-1,97 [-4,98; 1,04]	p = 0,20
Risperidon 4 mg	12/16	31,17 (3,86)	29,00 (5,29)	-2,17 (3,38)	-0,71 (1,16)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,14

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002)
b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	35/49	25,17 (5,44)	16,66 (5,29)	-8,51 (6,19)	-7,60 (0,82)	-1,16 [-3,73; 1,41]	p = 0,37
Olanzapin 15 mg	23/29	24,83 (5,69)	18,13 (5,15)	-6,70 (4,68)	-6,44 (1,01)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	112/187	24,85 (5,02)	18,96 (4,78)	-5,89 (5,22)	-4,94 (0,44)	1,15 [-0,31; 2,62]	p = 0,12
Olanzapin 15 mg	64/92	23,88 (5,66)	17,59 (5,70)	-6,28 (5,05)	-6,10 (0,60)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,13
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	54/67	24,56 (3,77)	17,50 (4,77)	-7,06 (4,78)	-6,57 (0,59)	-1,46 [-3,49; 0,57]	p = 0,16
Quetiapin XR 600 mg	25/34	23,96 (3,28)	17,96 (4,38)	-6,00 (4,95)	-5,11 (0,85)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	130/179	24,28 (4,23)	18,81 (4,37)	-5,48 (4,16)	-4,76 (0,37)	0,75 [-0,52; 2,01]	p = 0,25
Quetiapin XR 600 mg	74/82	24,35 (3,44)	18,78 (4,34)	-5,57 (3,69)	-5,50 (0,52)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,07

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie D1050231 und D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	176	24,38 (5,79)	23,07 (6,84)	-1,30 (5,21)	-1,30 (0,39)	0,82 [-0,83; 2,48]	p = 0,33
Risperidon 4 mg	48	23,98 (5,46)	21,85 (7,63)	-2,13 (5,53)	-2,12 (0,75)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	78	26,94 (6,70)	24,51 (6,92)	-2,42 (4,15)	-2,42 (0,59)	-2,11 [-4,90; 0,68]	p = 0,14
Risperidon 4 mg	16	24,88 (5,88)	24,56 (5,89)	-0,31 (2,94)	-0,31 (1,30)		
Studie D1050237							
< 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	358	15,15 (4,05)	14,46 (5,16)	-0,70 (4,47)	-0,79 (0,22)	0,71 [-0,02; 1,44]	p = 0,06
Risperidon 2-6 mg	177	15,21 (4,19)	13,81 (4,96)	-1,40 (4,15)	-1,49 (0,31)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	52	14,67 (3,81)	12,92 (3,76)	-1,75 (3,14)	-1,64 (0,65)	-1,66 [-4,35; 1,02]	p = 0,22
Risperidon 2-6 mg	20	13,55 (2,74)	14,35 (4,94)	0,80 (5,13)	0,02 (1,12)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse < 55 Jahre						0,73 [0,06; 1,39]	p = 0,03
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre						-1,88 [-3,81; 0,06]	p = 0,06
Interaktions-p-Wert							p = 0,01
a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*							

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert (un-adjustiert)
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error* Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.							

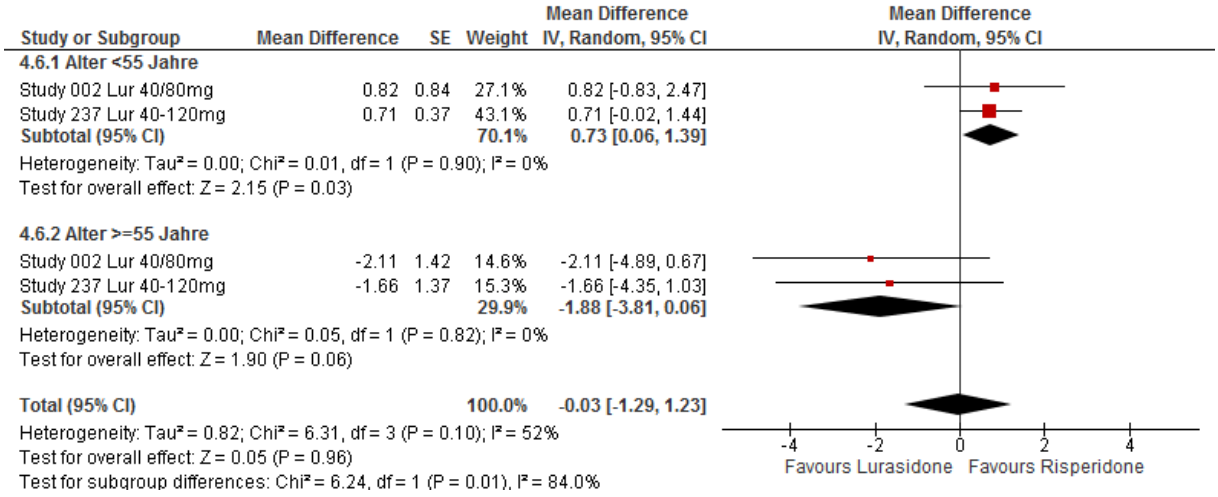

Abbildung 42: Meta-Analyse für Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Männer							
Lurasidon gepoolt	185	24,43 (4,80)	19,87 (5,06)	-4,56 (5,70)	-4,48 (0,37)	1,03 [-0,15; 2,21]	p = 0,09
Olanzapin 15 mg	94	24,50 (5,89)	18,84 (5,92)	-5,66 (5,47)	-5,51 (0,50)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	51	23,98 (5,05)	19,14 (5,62)	-4,84 (5,77)	-5,19 (0,77)	-1,01 [-3,69; 1,67]	p = 0,46
Olanzapin 15 mg	27	24,11 (5,17)	19,30 (5,19)	-4,81 (4,79)	-4,19 (1,11)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Europa							
Lurasidon gepoolt	14	25,93 (3,12)	23,14 (4,69)	-2,79 (4,66)	-1,98 (1,27)	3,65 [-0,68; 7,98]	p = 0,10
Olanzapin 15 mg	7	26,00 (4,00)	19,29 (3,64)	-6,71 (4,68)	-5,64 (1,79)		
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	222	24,23 (4,93)	19,50 (5,14)	-4,73 (5,75)	-4,79 (0,32)	0,69 [-0,39; 1,76]	p = 0,21
Olanzapin 15 mg	114	24,32 (5,80)	18,92 (5,86)	-5,39 (5,36)	-5,48 (0,45)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,19
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050234							
Europa							
Lurasidon 40-160 mg	67	19,16 (3,98)	19,16 (4,49)	0,00 (3,59)	0,29 (0,41)	0,30 [-1,00; 1,60]	p = 0,65
Quetiapin XR 200-600 mg	40	19,75 (3,83)	19,38 (4,11)	-0,38 (2,75)	-0,01 (0,53)		
Nicht-Europa							
Lurasidon 40-160 mg	65	16,63 (4,41)	15,15 (5,07)	-1,48 (4,09)	-1,76 (0,43)	-1,22 [-2,69; 0,25]	p = 0,10
Quetiapin XR 200-600 mg	32	17,84 (3,73)	17,69 (4,96)	-0,16 (3,59)	-0,54 (0,63)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studienbeginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050234							
Weiß							
Lurasidon 40-160 mg	*79*	*19,05 (4,22)*	*19,05 (4,37)*	*0,00 (3,51)*	*0,35 (0,43)*	*0,23 [-0,97; 1,44]*	*p = 0,70*
Quetiapin XR 200-600 mg	*49*	*19,00 (4,09)*	*19,08 (4,09)*	*0,08 (2,94)*	*0,11 (0,53)*		
Nicht-Weiß							
Lurasidon 40-160 mg	*53*	*16,23 (4,07)*	*14,42 (5,06)*	*-1,81 (4,22)*	*-1,94 (0,52)*	-1,37 [-3,14; 0,41]	*p = 0,13*
Quetiapin XR 200-600 mg	*23*	*18,70 (3,47)*	*17,65 (5,38)*	*-1,04 (3,44)*	*-0,57 (0,77)*		
Interaktions-p-Wert							*p = 0,14*

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	162	22,52 (4,70)	21,28 (6,30)	-1,23 (4,56)	-1,23 (0,41)	0,70 [-0,97; 2,38]	p = 0,41
Risperidon 4 mg	48	22,23 (4,29)	20,29 (6,13)	-1,94 (5,24)	-1,94 (0,75)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	92	29,82 (5,74)	27,45 (6,07)	-2,37 (5,46)	-2,37 (0,54)	-1,49 [-4,25; 1,27]	p = 0,29
Risperidon 4 mg	16	30,13 (4,57)	29,25 (6,41)	-0,88 (4,50)	-0,88 (1,30)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	67	24,72 (3,71)	18,72 (5,50)	-6,00 (5,10)	-4,81 (0,59)	-1,80 [-3,65; 0,06]	p = 0,06
Quetiapin XR 600 mg	34	23,79 (3,79)	19,47 (5,01)	-4,32 (5,34)	-3,00 (0,81)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	179	24,04 (4,34)	19,91 (5,12)	-4,13 (4,83)	-4,27 (0,31)	1,18 [0,10; 2,26]	p = 0,03
Quetiapin XR 600 mg	82	24,11 (3,54)	18,96 (4,30)	-5,15 (3,82)	-5,45 (0,47)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,006

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.5 Endpunkt CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)* - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	167/227	4,93 (0,53)	3,16 (0,84)	-1,77 (0,89)	-1,66 (0,06)	0,06 [-0,13; 0,25]	p = 0,53
Quetiapin XR 600 mg	93/109	4,85 (0,53)	3,13 (0,91)	-1,72 (0,99)	-1,72 (0,08)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	17/19	4,94 (0,75)	3,41 (0,94)	-1,53 (1,01)	-1,49 (0,19)	0,69 [-0,03; 1,40]	p = 0,06
Quetiapin XR 600 mg	6/7	5,33 (0,82)	3,00 (0,89)	-2,33 (1,03)	-2,18 (0,31)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,09

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Männer							
Lurasidon gepoolt	119/186	5,00 (0,66)	3,45 (0,93)	-1,56 (0,95)	-1,37 (0,08)	0,22 [-0,04; 0,49]	p = 0,10
Olanzapin 15 mg	68/95	4,88 (0,64)	3,18 (0,77)	-1,71 (0,85)	-1,59 (0,11)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	28/51	4,89 (0,57)	3,18 (0,77)	-1,71 (0,98)	-1,59 (0,17)	-0,25 [-0,78; 0,28]	p = 0,35
Olanzapin 15 mg	19/27	4,90 (0,74)	3,53 (0,70)	-1,37 (0,90)	-1,34 (0,21)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,12
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Männer							
Lurasidon gepoolt	132/178	4,96 (0,56)	3,23 (0,92)	-1,73 (0,96)	-1,63 (0,08)	-0,03 [-0,32; 0,26]	p = 0,83
Quetiapin XR 600 mg	63/75	4,87 (0,55)	3,21 (0,88)	-1,67 (0,98)	-1,60 (0,12)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	52/68	4,87 (0,53)	3,06 (0,61)	-1,81 (0,74)	-1,53 (0,13)	0,36 [-0,05; 0,77]	p = 0,08
Quetiapin XR 600 mg	36/41	4,89 (0,57)	2,97 (0,94)	-1,92 (1,02)	-1,89 (0,16)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,13

Studie D1050234							
Männer Lurasidon 40-160 mg	60/95	2,92 (0,74)	2,77 (0,79)	-0,15 (0,73)	0,06 (0,10)	0,04 [-0,33; 0,40]	p = 0,84
Quetiapin XR 200-600 mg	21/43	3,05 (0,50)	2,81 (0,51)	-0,24 (0,62)	0,03 (0,16)		
Frauen							
Lurasidon 40-160 mg	20/37	2,90 (0,55)	2,75 (0,72)	-0,15 (0,37)	-0,12 (0,16)	-0,53 [-1,02; -0,03]	p = 0,04
Quetiapin XR 200-600 mg	14/29	2,93 (0,73)	2,79 (0,97)	-0,14 (0,77)	0,41 (0,19)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,06

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie D1050231 und D1050233) und Monat 12 (Studie D1050234)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050234							
Europa							
Lurasidon 40-160 mg	45/67	3,07 (0,45)	3,02 (0,50)	-0,04 (0,56)	n. b.	0,01 [-0,35; 0,37]	p = 0,95
Quetiapin XR 200-600 mg	23/40	3,09 (0,42)	2,87 (0,63)	-0,22 (0,67)	n. b.		
Nicht-Europa							
Lurasidon 40-160 mg	35/65	2,71 (0,89)	2,43 (0,92)	-0,29 (0,75)	n. b.	-0,38 [-0,82; 0,07]	p = 0,10
Quetiapin XR 200-600 mg	12/32	2,83 (0,83)	2,67 (0,89)	-0,17 (0,72)	n. b.		
Interaktions-p-Wert							p = 0,17

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Monat 12 (Studie D1050234)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	106/162	4,15 (0,73)	3,53 (1,04)	-0,62 (1,00)	-0,42 (0,10)	0,24 [-0,15; 0,62]	p = 0,22
Risperidon 4 mg	42/48	4,26 (0,54)	3,50 (0,97)	-0,76 (1,01)	-0,65 (0,17)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	65/92	5,06 (0,83)	4,45 (1,05)	-0,62 (1,11)	-0,34 (0,13)	-0,44 [-1,10; 0,21]	p = 0,19
Risperidon 4 mg	12/16	4,42 (0,90)	4,33 (1,15)	-0,08 (0,90)	0,10 (0,31)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,07
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D105233							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	88/122	4,74 (0,54)	2,97 (0,84)	-1,77 (1,00)	-1,65 (0,10)	0,33 [-0,01; 0,66]	p = 0,06
Quetiapin XR 600 mg	48/55	4,75 (0,56)	2,75 (0,93)	-2,00 (1,15)	-1,97 (0,14)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	96/124	5,11 (0,50)	3,39 (0,81)	-1,73 (0,80)	-1,56 (0,09)	-0,10 [-0,42; 0,22]	p = 0,53
Quetiapin XR 600 mg	51/61	5,00 (0,53)	3,47 (0,73)	-1,53 (0,78)	-1,46 (0,13)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,07

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie: D1001002 und D1050233)

b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]/N[b]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	35/50	5,17 (0,45)	3,06 (1,00)	-2,11 (0,99)	-1,92 (0,15)	-0,30 [-0,77; 0,17]	p = 0,21
Olanzapin 15 mg	23/29	4,70 (0,56)	3,09 (0,60)	-1,61 (0,78)	-1,62 (0,19)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	112/187	4,92 (0,69)	3,50 (0,85)	-1,42 (0,89)	-1,27 (0,08)	0,24 [-0,03; 0,51]	p = 0,08
Olanzapin 15 mg	64/93	4,95 (0,68)	3,31 (0,81)	-1,64 (0,90)	-1,51 (0,11)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,05
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	54/67	5,02 (0,41)	2,91 (0,92)	-2,11 (0,92)	-2,05 (0,13)	-0,23 [-0,66; 0,21]	p = 0,30
Quetiapin XR 600 mg	25/34	4,72 (0,54)	2,76 (1,27)	-1,96 (1,49)	-1,82 (0,18)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	130/179	4,90 (0,60)	3,30 (0,79)	-1,60 (0,85)	-1,43 (0,08)	0,23 [-0,04; 0,50]	p = 0,09
Quetiapin XR 600 mg	74/82	4,93 (0,56)	3,24 (0,72)	-1,69 (0,78)	-1,66 (0,11)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,08

Studie D1050234							
< 5 Jahre Lurasidon 40-160 mg	27/44	2,56 (0,89)	2,33 (0,83)	-0,22 (0,58)	-0,08 (0,14)	-0,54 [-1,06; -0,01]	p = 0,04
Quetiapin XR 200-600 mg	9/20	2,89 (0,78)	3,00 (1,12)	0,11 (0,78)	0,45 (0,23)		
≥ 5 Jahre Lurasidon 40-160 mg	53/88	3,09 (0,49)	2,98 (0,64)	-0,11 (0,70)	0,04 (0,10)	0,01 [-0,32; 0,34]	p = 0,95
Quetiapin XR 200-600 mg	26/52	3,04 (0,53)	2,73 (0,53)	-0,31 (0,62)	0,03 (0,13)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,07

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung in Woche 6 (Studie D1050231 und D1050233) und 12 Monate (D1050234)
b: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	176	4,51 (0,88)	4,22 (1,29)	-0,28 (1,12)	-0,28 (0,08)	0,17 [-0,18; 0,53]	p = 0,33
Risperidon 4 mg	48	4,29 (0,68)	3,83 (1,29)	-0,46 (1,22)	-0,46 (0,16)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	78	4,67 (0,94)	4,27 (1,16)	-0,40 (1,05)	-0,40 (0,13)	-0,15 [-0,74; 0,45]	p = 0,63
Risperidon 4 mg	16	4,38 (0,62)	4,13 (0,81)	-0,25 (0,68)	-0,25 (0,28)		
Studie D1050237							
< 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	358	3,42 (0,63)	3,23 (0,91)	-0,18 (0,87)	-0,20 (0,04)	0,11 [-0,02; 0,25]	p = 0,10
Risperidon 2-6 mg	178	3,48 (0,60)	3,16 (0,86)	-0,32 (0,75)	-0,31 (0,06)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	52	3,35 (0,68)	3,04 (0,71)	-0,31 (0,81)	-0,26 (0,12)	-0,23 [-0,72; 0,27]	p = 0,37
Risperidon 2-6 mg	20	3,45 (0,51)	3,50 (0,89)	0,05 (0,76)	-0,03 (0,21)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse < 55 Jahre						0,12 [-0,01; 0,25]	p = 0,07
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre						-0,20 [-0,57; 0,18]	p = 0,30
Interaktions-p-Wert							p = 0,12
a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*							

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert (un-adjustiert)
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

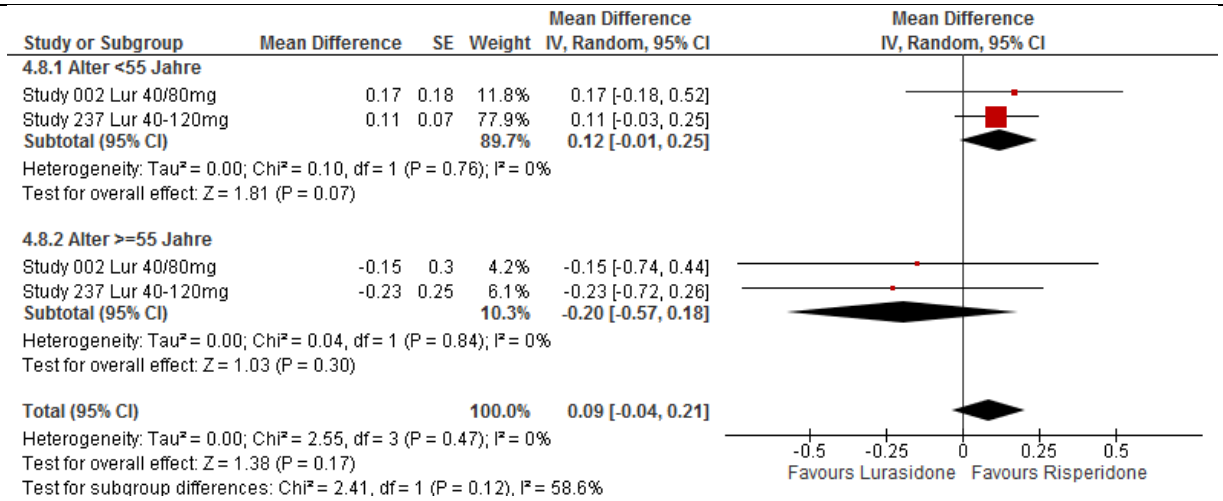

Abbildung 43: Meta-Analyse für Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050234							
Männer							
Lurasidon 40-160 mg	95	2,99 (0,81)	3,03 (0,99)	0,04 (0,84)	0,09 (0,10)	-0,04 [-0,37; 0,28]	p = 0,80
Quetiapin XR 200-600 mg	43	3,23 (0,75)	3,33 (0,97)	0,09 (1,02)	0,13 (0,14)		
Frauen							
Lurasidon 40-160 mg	37	3,00 (0,47)	3,05 (0,81)	0,05 (0,70)	-0,26 (0,17)	-0,54 [-1,01; -0,06]	p = 0,03
Quetiapin XR 200-600 mg	29	2,93 (0,84)	3,48 (1,43)	0,55 (1,24)	0,28 (0,18)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	162	4,22 (0,75)	3,93 (1,20)	-0,29 (1,06)	-0,29 (0,09)	0,29 [-0,06; 0,65]	p = 0,11
Risperidon 4 mg	48	4,25 (0,56)	3,67 (1,08)	-0,58 (1,11)	-0,58 (0,16)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	92	5,14 (0,83)	4,77 (1,16)	-0,37 (1,17)	-0,37 (0,11)	-0,49 [-1,08; 0,09]	p = 0,10
Risperidon 4 mg	16	4,50 (0,89)	4,63 (1,26)	0,13 (0,96)	0,13 (0,27)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,03
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D105233							
PANSS ≤ 95							
Lurasidon gepoolt	122	4,78 (0,51)	3,41 (1,17)	-1,37 (1,22)	-1,44 (0,10)	0,41 [0,07; 0,74]	p = 0,02
Quetiapin XR 600 mg	55	4,71 (0,60)	2,95 (1,04)	-1,76 (1,29)	-1,84 (0,15)		
PANSS > 95							
Lurasidon gepoolt	124	5,19 (0,52)	3,77 (1,12)	-1,43 (1,02)	-1,19 (0,11)	-0,04 [-0,36; 0,28]	p = 0,80
Quetiapin XR 600 mg	61	5,05 (0,53)	3,70 (0,92)	-1,34 (0,93)	-1,14 (0,14)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ANCOVA-Modell)

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	41	4,44 (0,87)	3,63 (1,32)	-0,80 (1,25)	-0,80 (0,17)	0,11 [-0,60; 0,83]	p = 0,76
Risperidon 4 mg	12	4,33 (0,89)	3,42 (1,16)	-0,92 (1,24)	-0,92 (0,32)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	204	4,58 (0,91)	4,36 (1,22)	-0,22 (1,06)	-0,22 (0,08)	0,05 [-0,29; 0,39]	p = 0,76
Risperidon 4 mg	51	4,31 (0,62)	4,04 (1,18)	-0,27 (1,06)	-0,27 (0,16)		
Studie D1050237							
< 5 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	66	3,40 (0,70)	3,12 (1,15)	-0,28 (1,14)	-0,06 (0,11)	0,38 [0,02; 0,74]	p = 0,04
Risperidon 2-6 mg	34	3,50 (0,56)	2,88 (1,01)	-0,62 (0,99)	-0,44 (0,15)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	344	3,41 (0,63)	3,23 (0,83)	-0,18 (0,80)	-0,21 (0,04)	0,01 [-0,12; 0,15]	p = 0,85
Risperidon 2-6 mg	164	3,47 (0,60)	3,26 (0,82)	-0,21 (0,69)	-0,23 (0,06)		
						MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse < 5 Jahre						0,33 [0,01; 0,64]	p = 0,04
Meta-Analyse ≥ 5 Jahre						0,02 [-0,11; 0,14]	p = 0,81
Interaktions-p-Wert							p = 0,07

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D105233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	67	5,06 (0,42)	3,22 (1,14)	-1,84 (1,10)	-1,59 (0,14)	-0,41 [-0,87; 0,05]	p = 0,08
Quetiapin XR 600 mg	34	4,85 (0,61)	3,32 (1,51)	-1,53 (1,60)	-1,18 (0,20)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	179	4,96 (0,59)	3,73 (1,14)	-1,23 (1,09)	-1,24 (0,08)	0,36 [0,09; 0,63]	p = 0,008
Quetiapin XR 600 mg	82	4,90 (0,58)	3,35 (0,79)	-1,55 (0,88)	-1,60 (0,11)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,004
Studie D105234							
< 5 Jahre							
Lurasidon 40-160 mg	*44*	*2,66 (0,81)*	*2,59 (1,04)*	*-0,07 (0,79)*	*0,04 (0,15)*	*-0,55 [-1,05; -0,05]*	*p = 0,03*
Quetiapin XR 200-600 mg	*20*	*2,90 (1,12)*	*3,30 (1,30)*	*0,40 (1,47)*	*0,59 (0,23)*		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon 40-160 mg	*88*	*3,16 (0,62)*	*3,26 (0,81)*	*0,10 (0,80)*	*0,13 (0,10)*	*-0,08 [-0,38; 0,23]*	*p = 0,63*
Quetiapin XR 200-600 mg	*52*	*3,19 (0,63)*	*3,42 (1,13)*	*0,23 (0,98)*	*0,20 (0,13)*		
Interaktions-p-Wert							*p = 0,008*

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

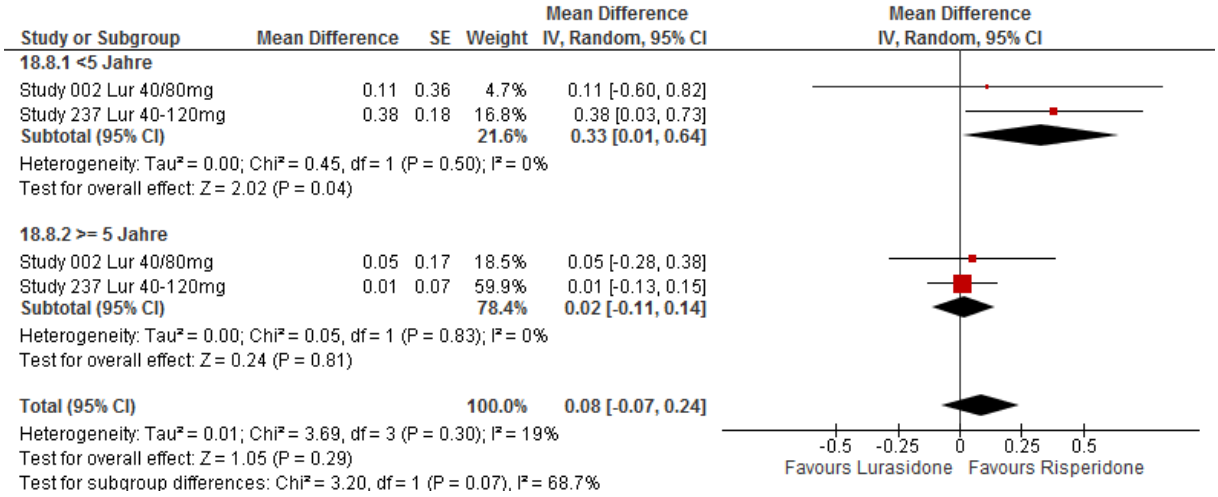

Abbildung 44: Meta-Analyse für Endpunkt „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (ANCOVA-Modell)

4.3.1.3.2.1.6 Endpunkt Rückfallrate - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Rückfallrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**			**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Tage**	***Hazard Ratio* [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon				
Studie D1050237				
< 55 Jahre				
Lurasidon 40-120 mg	358	76 (21,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,52 [0,98; 2,36] p = 0,06
Risperidon 2-6 mg	178	27 (15,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	
≥ 55 Jahre				
Lurasidon 40-120 mg	52	6 (11,5)	n. e. [371; n. e.]	0,36 [0,11; 1,23] p = 0,10
Risperidon 2-6 mg	20	5 (25,0)	n. e. [293; n. e.]	
Interaktions-p-Wert				p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall, n. e. = nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Relapse*-Population.

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Rückfallrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**			**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Tage**	***Hazard Ratio* [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon				
Studie D1050237				
Weiß				
Lurasidon 40-120 mg	149	32 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,06 [0,61; 1,86] p = 0,84
Risperidon 2-6 mg	86	20 (23,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	
Nicht-Weiß				
Lurasidon 40-120 mg	261	50 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,88 [1,00; 3,53] p = 0,05
Risperidon 2-6 mg	112	12 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	
Interaktions-p-Wert				p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall, n. e. = nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Relapse*-Population.

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Rückfallrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**			**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Tage**	***Hazard Ratio* [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon				
Studie D1050237				
< 5 Jahre				
Lurasidon 40-120 mg	66	15 (22,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,74 [0,79; 9,50] p = 0,11
Risperidon 2-6 mg	34	3 (8,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	
≥ 5 Jahre				
Lurasidon 40-120 mg	344	67 (19,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,16 [0,75; 1,79] p = 0,51
Risperidon 2-6 mg	164	29 (17,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	
Interaktions-p-Wert				p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall, n. e. = nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Relapse*-Population.

4.3.1.3.2.1.7 Endpunkt Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus

4.3.1.3.2.1.7.1 Endpunkt Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**			**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Tage**	***Hazard Ratio* [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon				
Studie D1050237				
Männer				
Lurasidon 40-120 mg	294	24 (8,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,56 [0,63; 3,89] p = 0,34
Risperidon 2-6 mg	124	6 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	
Frauen				
Lurasidon 40-120 mg	116	3 (2,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,33 [0,08; 1,32] p = 0,12
Risperidon 2-6 mg	74	7 (9,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	
Interaktions-p-Wert				p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall, n. e. = nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Relapse*-Population.

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**			**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Tage**	***Hazard Ratio* [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon				
Studie D1050237				
Weiß				
Lurasidon 40-120 mg	149	9 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,49 [0,19; 1,25] p = 0,14
Risperidon 2-6 mg	86	10 (11,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	
Nicht-Weiß				
Lurasidon 40-120 mg	261	18 (6,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,59 [0,76; 8,82] p = 0,13
Risperidon 2-6 mg	112	3 (2,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	
Interaktions-p-Wert				p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall, n. e. = nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Relapse*-Population.

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse)

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**			**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Tage**	***Hazard Ratio* [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin				
Studie D1050234				
< 5 Jahre				
Lurasidon 40-160 mg	46	2 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,01; 0,76] p = 0,03
Quetiapin XR 200-600 mg	21	4 (19,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	
≥ 5 Jahre				
Lurasidon 40-160 mg	93	8 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,58 [0,22; 1,53] p = 0,27
Quetiapin XR 200-600 mg	58	9 (15,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	
Interaktions-p-Wert				p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI = Konfidenzintervall, n. e. = nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Relapse*-Population.

4.3.1.3.2.1.7.2 Endpunkt Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	213	58 (27,2)	0,91 [0,64; 1,31] p = 0,62	0,88 [0,53; 1,46] p = 0,62	-0,03 [-0,14; 0,08] p = 0,72
Olanzapin 15 mg	114	34 (29,8)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	15	4 (26,7)	0,40 [0,15; 1,10] p = 0,08	0,18 [0,02; 1,41] p = 0,10	-0,40 [-0,96; 0,16] p = 0,21
Olanzapin 15 mg	6	4 (66,7)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,13	p = 0,14	p = 0,10
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	223	47 (21,1)	0,81 [0,54; 1,22] p = 0,32	0,76 [0,45; 1,31] p = 0,32	-0,05 [-0,15; 0,06] p = 0,41
Quetiapin XR 600 mg	108	28 (25,9)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	19	8 (42,1)	2,95 [0,45; 19,50] p = 0,26	4,36 [0,44; 43,72] p = 0,21	0,28 [-0,16; 0,72] p = 0,30
Quetiapin XR 600 mg	7	1 (14,3)			

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Interaktions-p-Wert			p = 0,19	p = 0,15	p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Europa					
Lurasidon gepoolt	104	24 (23,1)	0,67 [0,40; 1,11] p = 0,12	0,57 [0,27; 1,18] p = 0,13	-0,12 [-0,28; 0,05] p = 0,20
Quetiapin XR 600 mg	52	18 (34,6)			
Nicht-Europa					
Lurasidon gepoolt	138	31 (22,5)	1,29 [0,69; 2,39] p = 0,43	1,37 [0,64; 2,94] p = 0,42	0,05 [-0,08; 0,18] p = 0,52
Quetiapin XR 600 mg	63	11 (17,5)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,11	p = 0,10	p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	49	8 (16,3)	1,58 [0,45; 5,48] p = 0,47	1,69 [0,41; 6,96] p = 0,47	0,06 [-0,12; 0,24] p = 0,68
Olanzapin 15 mg	29	3 (10,3)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	179	54 (30,2)	0,78 [0,56; 1,11] p = 0,16	0,69 [0,41; 1,17] p = 0,17	-0,08 [-0,21; 0,05] p = 0,23
Olanzapin 15 mg	91	35 (38,5)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,29	p = 0,25	p = 0,15
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	66	12 (18,2)	1,59 [0,55; 4,57] p = 0,39	1,72 [0,51; 5,80] p = 0,38	0,07 [-0,10; 0,23] p = 0,52
Quetiapin XR 600 mg	35	4 (11,4)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	176	43 (24,4)	0,78 [0,52; 1,19] p = 0,25	0,71 [0,40; 1,28] p = 0,25	-0,07 [-0,20; 0,06] p = 0,33
Quetiapin XR 600 mg	80	25 (31,3)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,22	p = 0,20	p = 0,15

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
a: Anzahl Patienten in der Auswertung ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

4.3.1.3.2.1.8 Endpunkt Sicherheit - RCT

4.3.1.3.2.1.8.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	180	143 (79,4)	0,91 [0,80; 1,03] p = 0,15	0,55 [0,22; 1,40] p = 0,21	-0,08 [-0,20; 0,04] p = 0,23
Risperidon 4 mg	48	42 (87,5)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	78	65 (83,3)	1,29 [0,89; 1,86] p = 0,17	2,73 [0,86; 8,69] p = 0,09	0,19 [-0,09; 0,46] p = 0,22
Risperidon 4 mg	17	11 (64,7)			
Studie D1050237					
< 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	366	311 (85,0)	0,99 [0,92; 1,07] p = 0,82	0,94 [0,57; 1,56] p = 0,82	-0,01 [-0,01; 0,06] p = 0,92
Risperidon 2-6 mg	182	156 (85,7)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	53	43 (81,1)	1,08 [0,81; 1,44] p = 0,59	1,43 [0,42; 4,87] p = 0,56	0,06 [-0,19; 0,31] p = 0,81
Risperidon 2-6 mg	20	15 (75,0)			
Meta-Analyse < 55 Jahre			0,97 [0,89; 1,04] p = 0,38	0,83 [0,54; 1,30] p = 0,42	-0,03 [-0,09; 0,04] p = 0,38

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre			1,16 [0,92; 1,45] p = 0,21	2,01 [0,87; 4,67] p = 0,10	0,12 [-0,04; 0,28] p = 0,16
Interaktions-p-Wert			p = 0,14	p = 0,07	p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

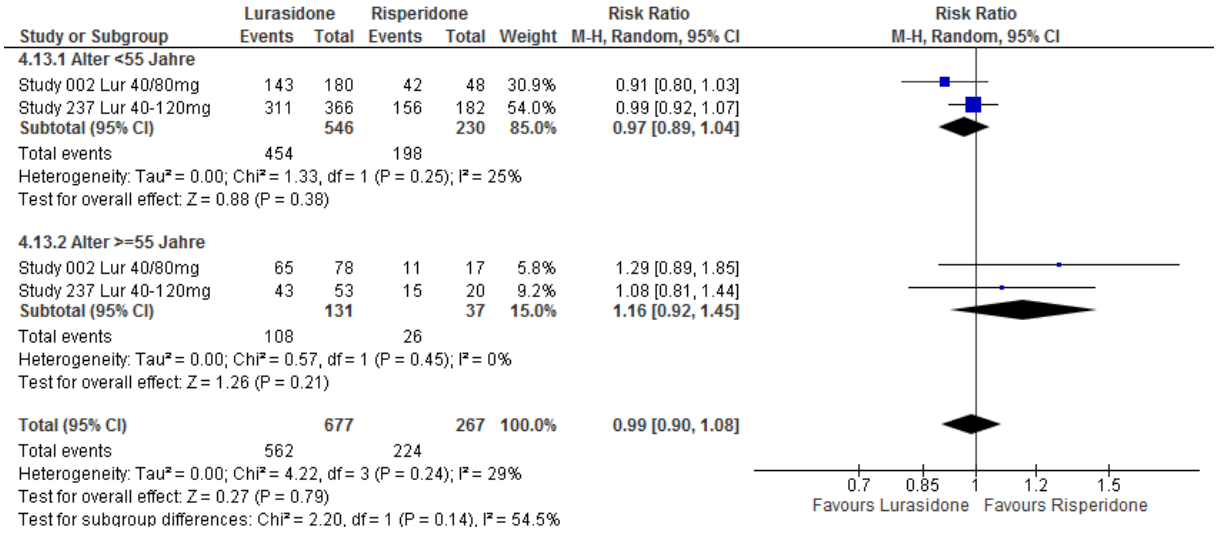

Abbildung 45: Meta-Analyse für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

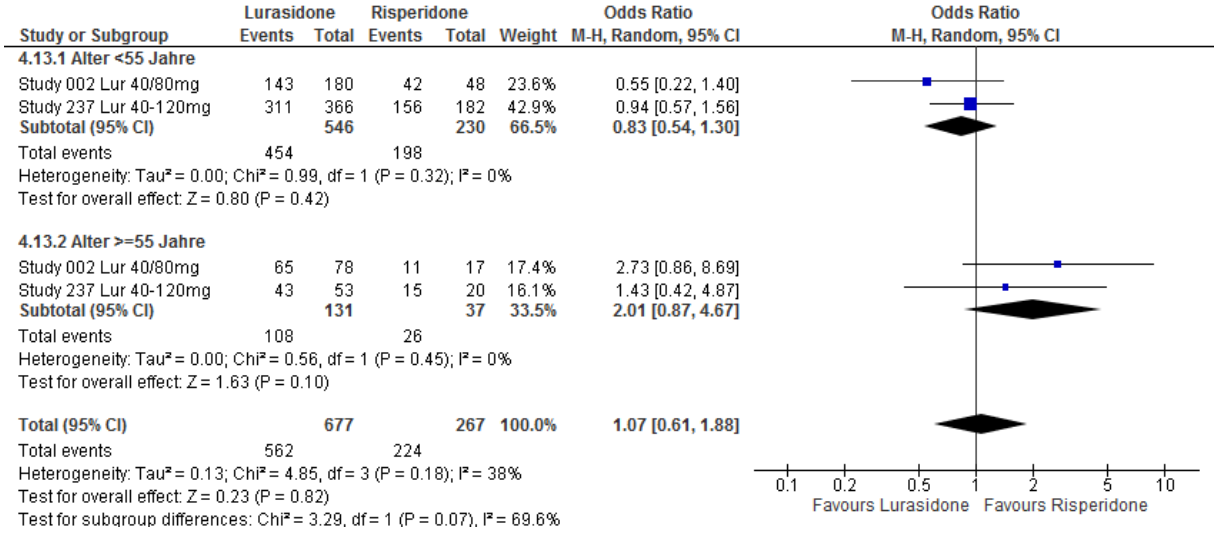

Abbildung 46: Meta-Analyse für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

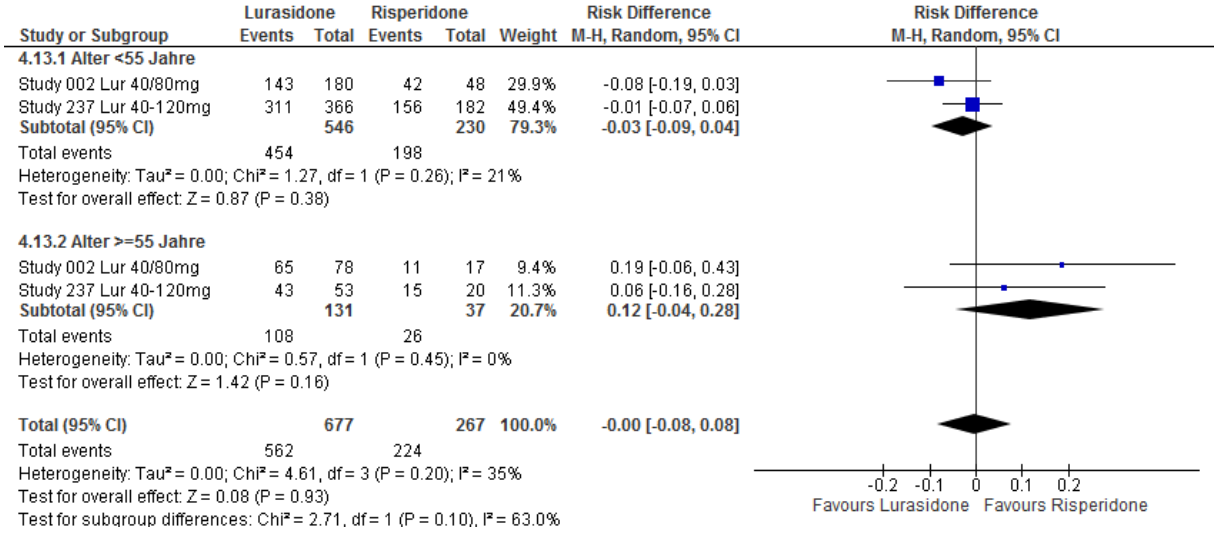

Abbildung 47: Meta-Analyse für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1050237					
≤ 75					
Lurasidon 40-120 mg	326	281 (86,2)	1,05 [0,96; 1,14] p = 0,31	1,33 [0,79; 2,24] p = 0,29	0,04 [-0,04; 0,11] p = 0,37
Risperidon 2-6 mg	154	127 (82,5)			
> 75					
Lurasidon 40-120 mg	93	73 (78,5)	0,86 [0,75; 0,98] p = 0,03	0,33 [0,11; 1,03] p = 0,06	-0,13 [-0,26; -0,00] p = 0,05
Risperidon 2-6 mg	48	44 (91,7)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,01	p = 0,03	p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
≤ 95					
Lurasidon gepoolt	165	124 (75,2)	0,92 [0,79; 1,08] p = 0,31	0,68 [0,30; 1,52] p = 0,35	-0,07 [-0,21; 0,08] p = 0,43
Risperidon 4 mg	49	40 (81,6)			
> 95					
Lurasidon gepoolt	93	84 (90,3)	1,11 [0,87; 1,42] p = 0,40	2,15 [0,52; 9,01] p = 0,29	0,09 [-0,15; 0,33] p = 0,60
Risperidon 4 mg	16	13 (81,3)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,21	p = 0,17	p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	50	43 (86,0)	1,25 [0,95; 1,63] p = 0,11	2,76 [0,90; 8,48] p = 0,08	0,17 [-0,05; 0,39] p = 0,15
Olanzapin 15 mg	29	20 (69,0)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	187	144 (77,0)	0,90 [0,80; 1,00] p = 0,06	0,54 [0,28; 1,07] p = 0,08	-0,09 [-0,19; 0,01] p = 0,08
Olanzapin 15 mg	93	80 (86,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,03	p = 0,02	p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.8.2 Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
Männer					
Lurasidon gepoolt	178	3 (1,7)	0,43 [0,09; 2,10] p = 0,30	0,42 [0,08; 2,14] p = 0,30	-0,02 [-0,08; 0,03] p = 0,60
Quetiapin XR 600 mg	77	3 (3,9)			
Frauen					
Lurasidon gepoolt	68	2 (2,9)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	42	0 (0,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,26	p = 0,25	p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Weiß					
Lurasidon gepoolt	0	0 (0,0)	n. a.	n. a.	n. a.
Risperidon 4 mg	0	0 (0,0)			
Nicht-Weiß					
Lurasidon gepoolt	258	15 (5,8)	1,89 [0,44; 8,06] p = 0,39	1,94 [0,43; 8,73] p = 0,39	0,03 [-0,03; 0,09] p = 0,49
Risperidon 4 mg	65	2 (3,1)			
Studie D1050237					
Weiß					
Lurasidon 40-120 mg	151	15 (9,9)	0,67 [0,34; 1,35] p = 0,26	0,64 [0,29; 1,41] p = 0,27	-0,05 [-0,15; 0,05] p = 0,38
Risperidon 2-6 mg	88	13 (14,8)			
Nicht-Weiß					
Lurasidon 40-120 mg	268	31 (11,6)	1,88 [0,85; 4,68] p = 0,12	2,00 [0,85; 4,68] p = 0,11	0,05 [-0,01; 0,12] p = 0,11
Risperidon 2-6 mg	114	7 (6,1)			
Meta-Analyse Weiß			0,67 [0,34; 1,35] p = 0,26	0,64 [0,29; 1,41] p = 0,26	-0,05 [-0,14; 0,04] p = 0,28
Meta-Analyse Nicht-Weiß			1,89 [0,94; 3,77] p = 0,07	1,99 [0,95; 4,16] p = 0,07	0,04 [0,00; 0,08] p = 0,05
Interaktions-p-Wert			p = 0,04	p = 0,04	p = 0,07

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050234					
Weiß					
Lurasidon 40-160 mg	87	10 (11,5)	0,50 [0,23; 1,05] p = 0,07	0,43 [0,17; 1,06] p = 0,07	-0,12 [-0,26; 0,03] p = 0,12
Quetiapin XR 200-600 mg	56	13 (23,3)			
Nicht-Weiß					
Lurasidon 40-160 mg	64	5 (7,8)	0,57 [0,16; 1,96] p = 0,37	0,53 [0,13; 2,14] p = 0,37	-0,06 [-0,23; 0,11] p = 0,63
Quetiapin XR 200-600 mg	29	4 (13,8)			
Interaktions-p-Wert			p < 0,0001	p = 0,001	p < 0,00001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, n. a. = nicht anwendbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

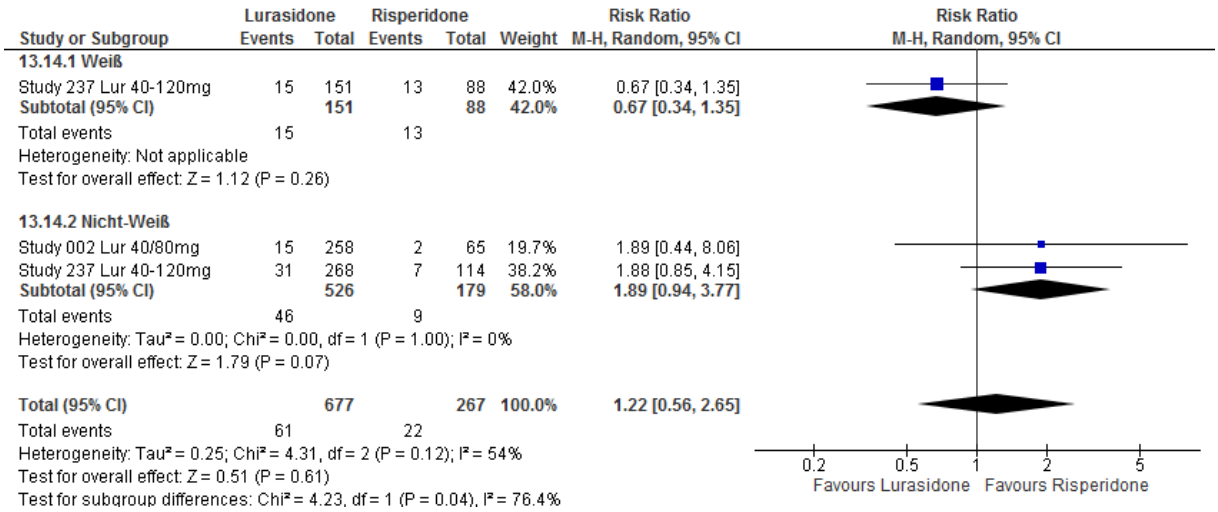

Abbildung 48: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

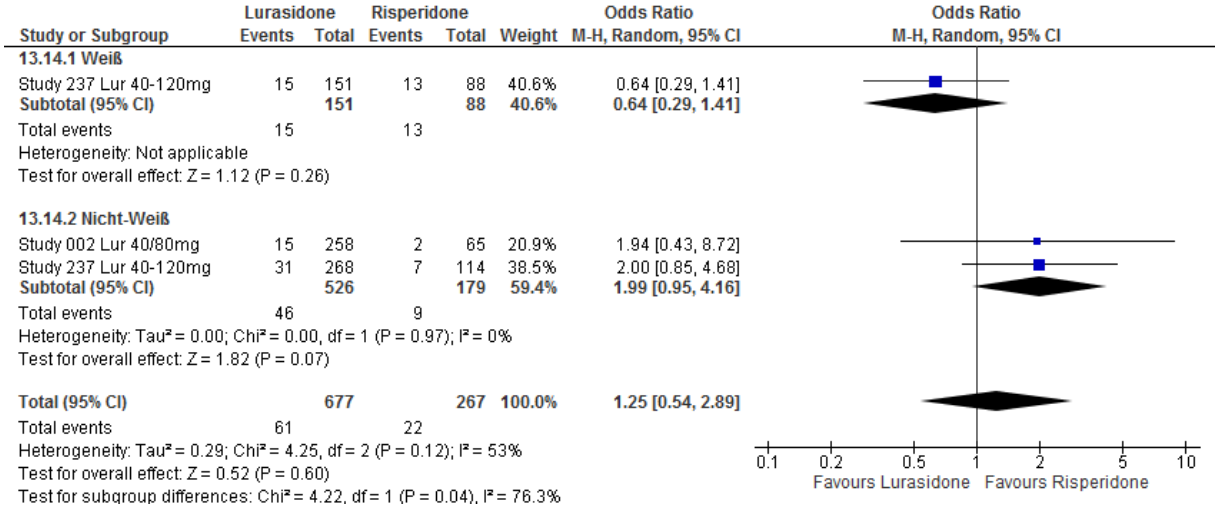

Abbildung 49: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

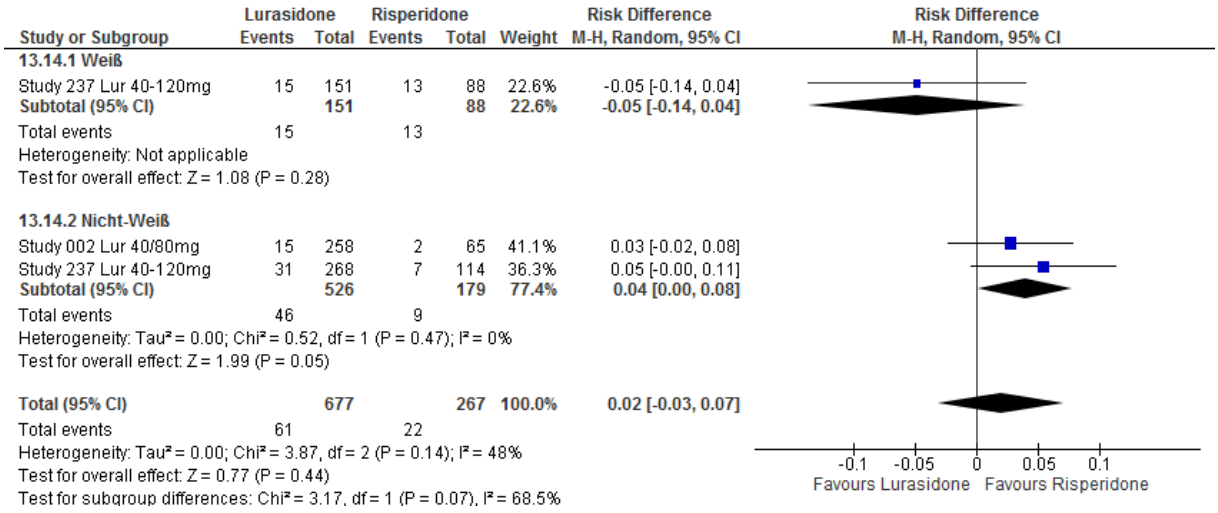

Abbildung 50: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	42	4 (9,5)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	12	0 (0,0)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	207	11 (5,3)	1,36 [0,31; 5,92] p = 0,69	1,38 [0,30; 6,41] p = 0,69	0,01 [-0,06; 0,09] p = 0,96
Risperidon 4 mg	51	2 (3,9)			
Studie D1050237					
< 5 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	68	8 (11,8)	2,12 [0,47; 9,45] p = 0,33	2,27 [0,46; 11,29] p = 0,32	0,06 [-0,07; 0,19] p = 0,46
Risperidon 2-6 mg	36	2 (5,6)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	351	38 (10,8)	1,00 [0,59; 1,70] p = 1,00	1,00 [0,55; 1,81] p = 1,00	0,00 [-0,06; 0,06] p = 0,88
Risperidon 2-6 mg	166	18 (10,8)			
Meta-Analyse < 5 Jahre			2,24 [0,59; 8,41] p = 0,23	2,40 [0,58; 9,87] p = 0,23	0,07 [-0,01; 0,16] p = 0,09
Meta-Analyse ≥ 5 Jahre			1,03 [0,63; 1,70] p = 0,90	1,04 [0,60; 1,81] p = 0,89	0,01 [-0,04; 0,05] p = 0,76
Interaktions-p-Wert			p = 0,29	p = 0,28	p = 0,16

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	50	3 (6,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	29	0 (0,0)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	187	5 (2,7)	0,50 [0,15; 1,68] p = 0,26	0,48 [0,14; 1,71] p = 0,26	-0,03 [-0,09; 0,03] p = 0,47
Olanzapin 15 mg	93	5 (5,4)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,19	p = 0,19	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

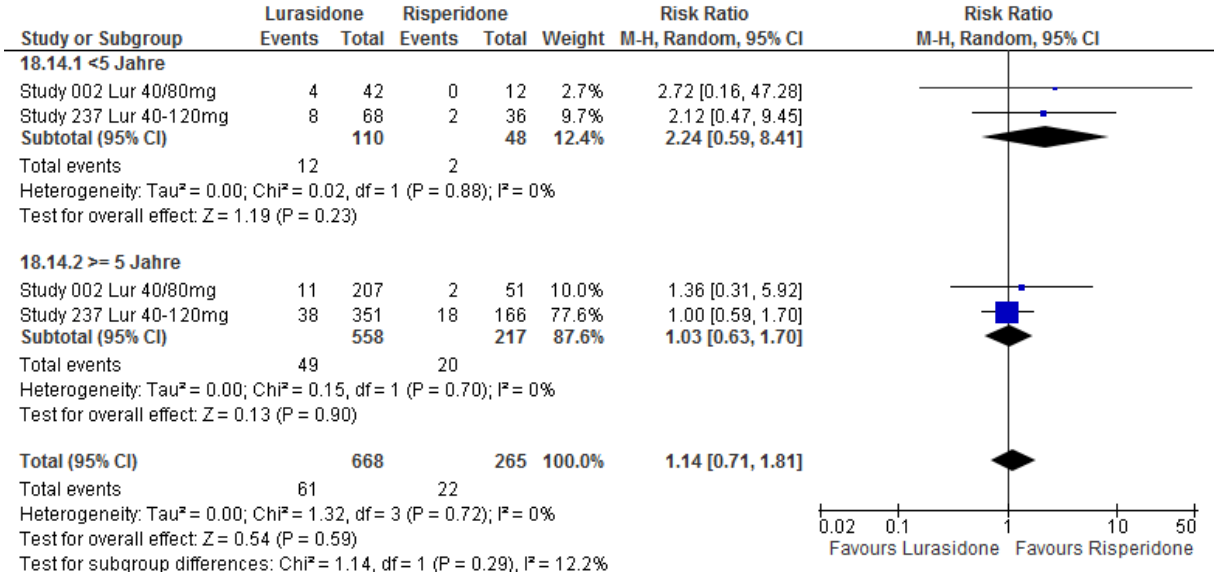

Abbildung 51: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

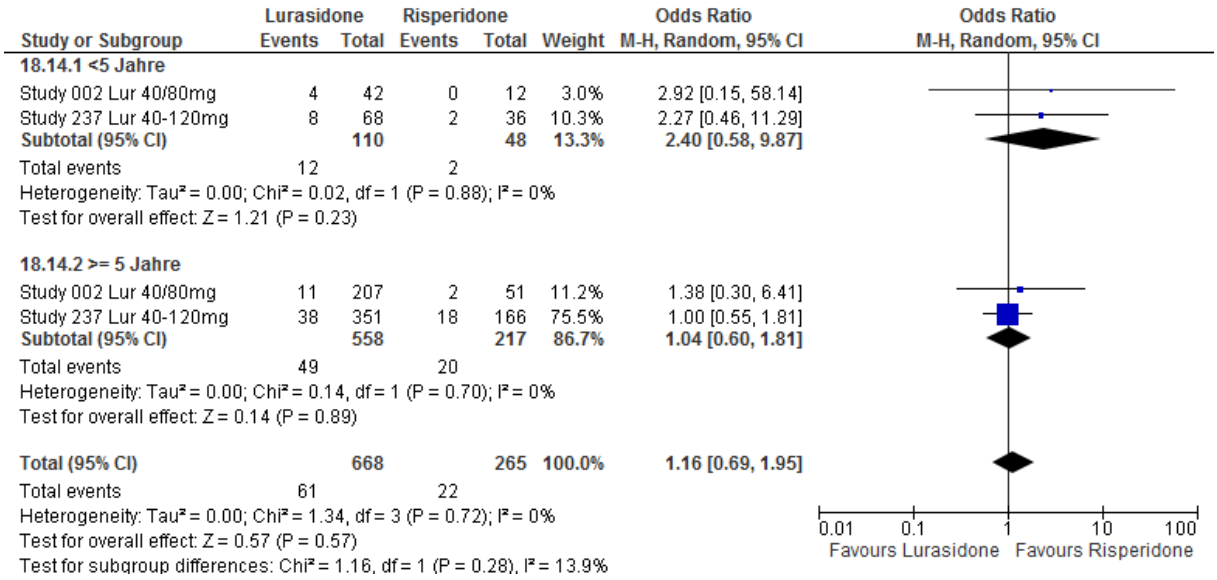

Abbildung 52: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

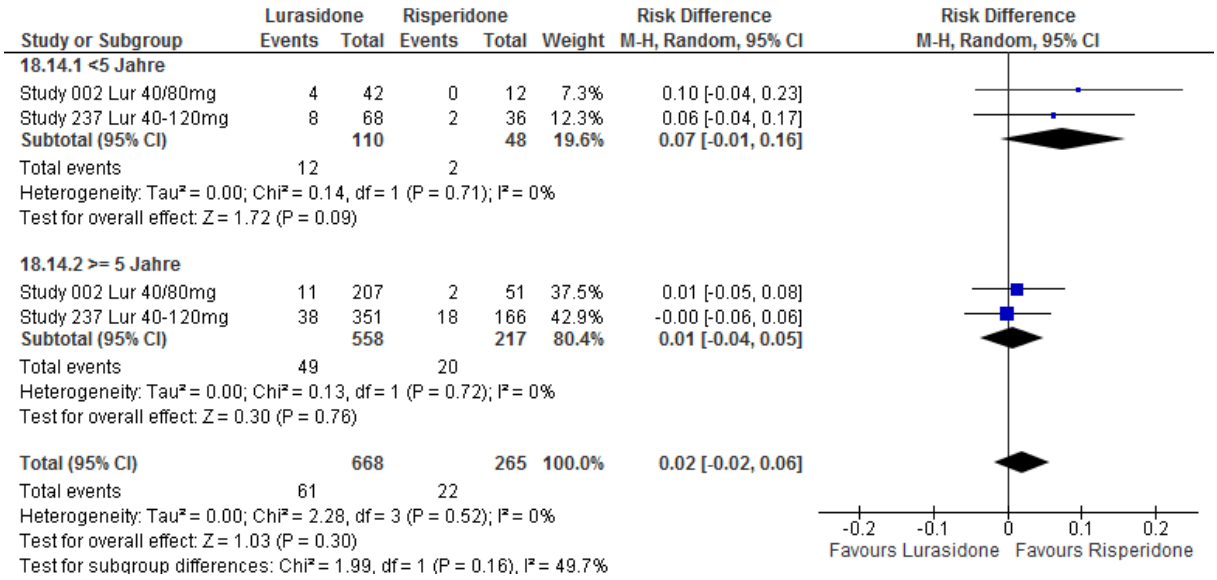

Abbildung 53: Meta-Analyse für Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.1.8.3 Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	221	21 (9,5)	1,00 [0,50; 2,01] p = 1,00	1,00 [0,47; 2,16] p = 1,00	0,00 [-0,07; 0,07] p = 0,85
Olanzapin 15 mg	116	11 (9,5)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	16	3 (18,8)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	6	0 (0,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,48	p = 0,46	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1050237					
≤ 75					
Lurasidon 40-120 mg	326	75 (23,0)	1,77 [1,12; 2,79] p = 0,01	2,00 [1,17; 3,42] p = 0,01	0,10 [0,03; 0,18] p = 0,008
Risperidon 2-6 mg	154	20 (13,0)			
> 75					
Lurasidon 40-120 mg	93	15 (16,1)	0,86 [0,41; 1,82] p = 0,69	0,83 [0,34; 2,07] p = 0,70	-0,03 [-0,18; 0,12] p = 0,88
Risperidon 2-6 mg	48	9 (18,8)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,11	p = 0,10	p = 0,10
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050234					
≤ 75					
Lurasidon 40-160 mg	112	14 (12,5)	0,66 [0,32; 1,33] p = 0,24	0,61 [0,26; 1,41] p = 0,25	-0,07 [-0,19; 0,06] p = 0,36
Quetiapin XR 200-600 mg	63	12 (19,0)			
> 75					
Lurasidon 40-160 mg	39	5 (12,8)	0,35 [0,13; 0,95] p = 0,04	0,26 [0,07; 0,93] p = 0,04	-0,24 [-0,50; 0,03] p = 0,08
Quetiapin XR 200-600 mg	22	8 (36,4)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,32	p = 0,27	p = 0,19
a: Anzahl Patienten in der Auswertung					

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	42	5 (11,9)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	12	0 (0,0)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	207	31 (15,0)	1,09 [0,51; 2,34] p = 0,82	0,01 [-0,11; 0,13] p = 1,00	1,11 [0,46; 2,68] p = 0,82
Risperidon 4 mg	51	7 (13,7)			
Studie D1050237					
< 5 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	68	14 (20,6)	2,47 [0,76; 8,04] p = 0,13	2,85 [0,76; 10,68] p = 0,12	0,12 [-0,03; 0,28] p = 0,13
Risperidon 2-6 mg	36	3 (8,3)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	351	76 (21,7)	1,38 [0,92; 2,07] p = 0,12	1,49 [0,91; 2,43] p = 0,11	0,06 [-0,02; 0,13] p = 0,12
Risperidon 2-6 mg	166	26 (15,7)			
Meta-Analyse < 5 Jahre			2,58 [0,87; 7.67] p = 0,09	2,97 [0,89; 9,93] p = 0,08	0,12 [0,02; 0,22] p = 0,01
Meta-Analyse ≥ 5 Jahre			1,31 [0,92; 1,88] p = 0,14	1,39 [0,90; 2,13] p = 0,13	0,05 [-0,01; 0,10] p = 0,13
Interaktions-p-Wert			p = 0,25	p = 0,24	p = 0,19

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Vergleich mit Quetiapin					
Studie 1050233					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	67	5 (7,5)	0,65 [0,19; 2,28] p = 0,50	0,63 [0,16; 2,49] p = 0,51	-0,04 [-0,18; 0,11] p = 0,78
Quetiapin XR 600 mg	35	4 (11,4)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	179	8 (4,5)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	84	0 (0,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,11	p = 0,11	p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

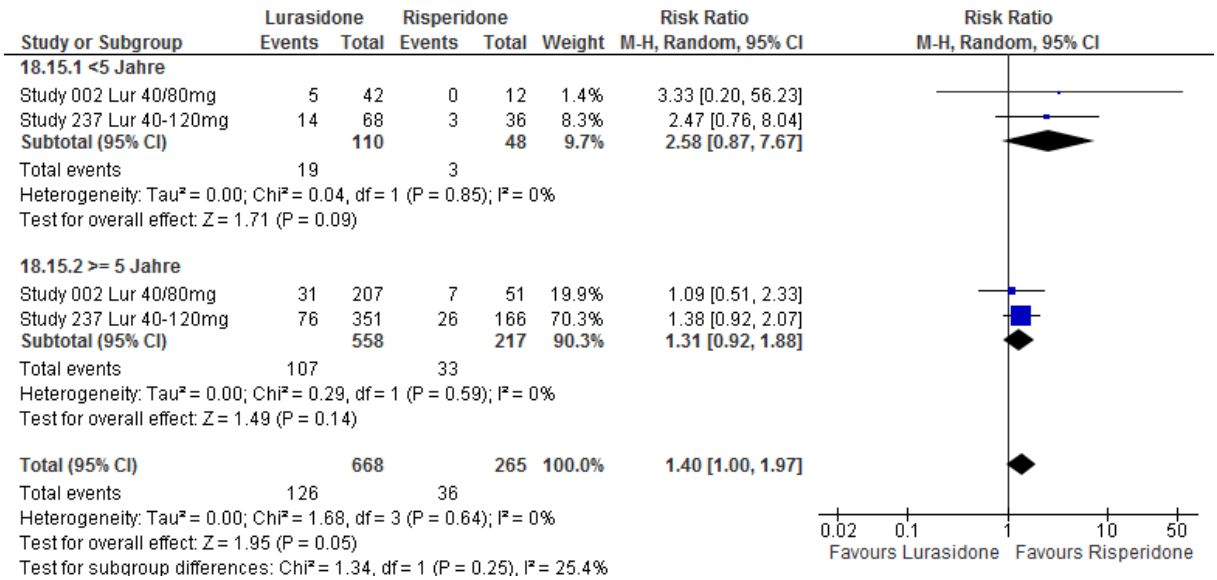

Abbildung 54: Meta-Analyse für Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

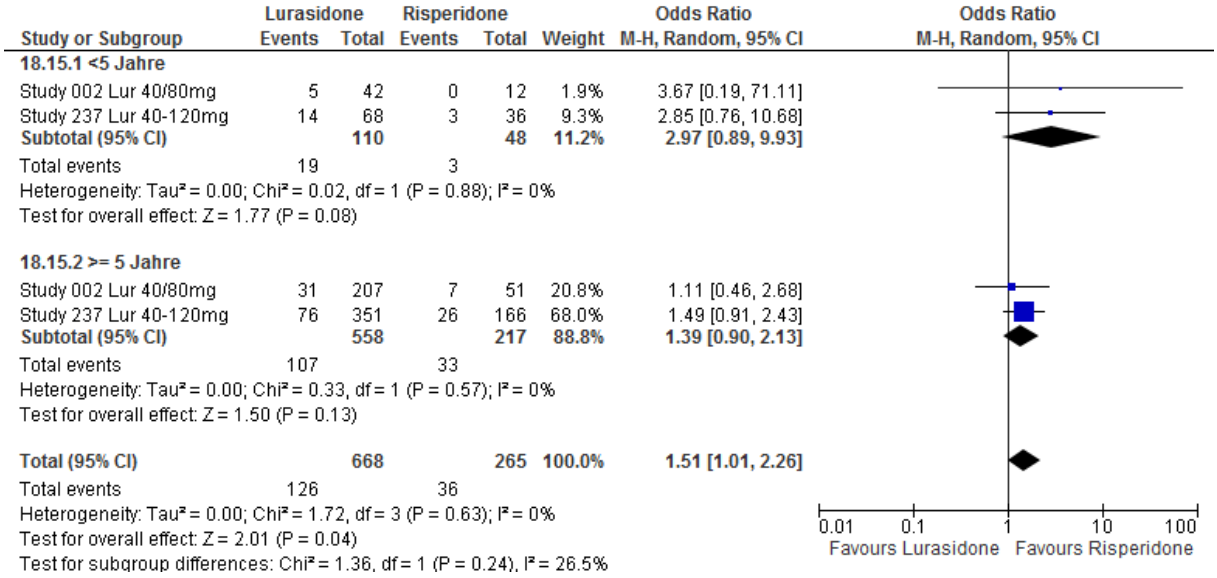

Abbildung 55: Meta-Analyse für Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

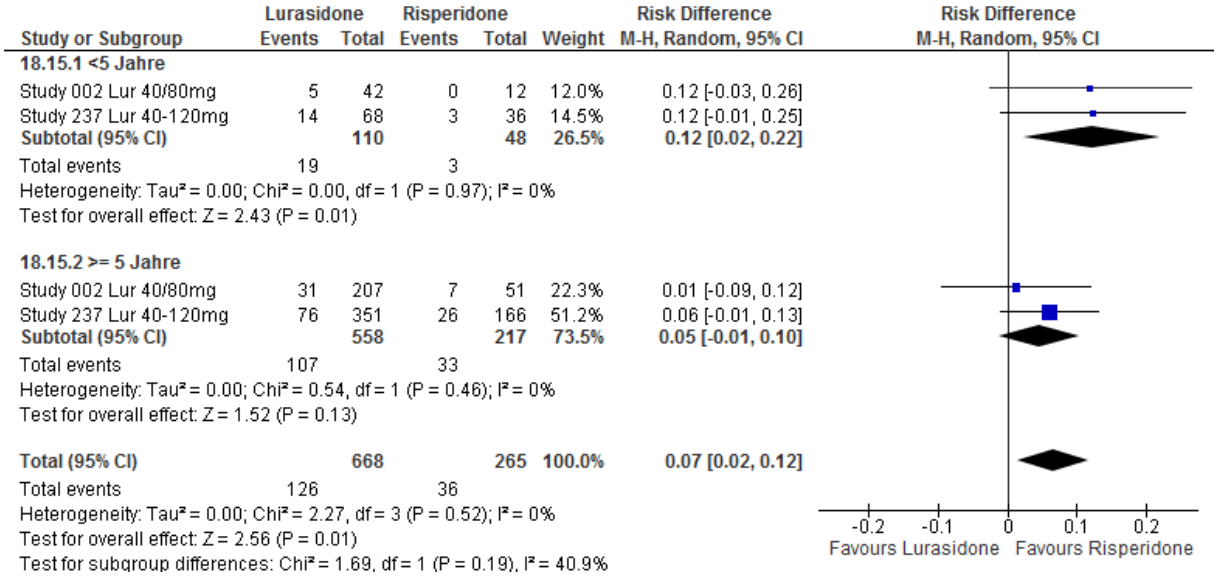

Abbildung 56: Meta-Analyse für Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.1.8.4 Endpunkt Suizidalität – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Suizidalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050234					
≤ 75					
Lurasidon 40-160 mg	112	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	63	0 (0,0)			
> 75					
Lurasidon 40-160 mg	39	5 (12,8)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	22	0(0,0)			
Interaktions-p-Wert			n. b.	n. b.	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.8.5 Endpunkt Veränderung des Köpergewichts - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	180	4 (2,2)	0,27 [0,07; 1,03] p = 0,06	0,25 [0,06; 1,04] p = 0,06	-0,06 [-0,16; 0,03] p = 0,25
Risperidon 4 mg	48	4 (8,3)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	77	1 (1,3)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	17	0 (0,0)			
Studie D1050237					
< 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	358	25 (7,0)	0,48 [0,28; 0,80] p = 0,005	0,44 [0,24; 0,78] p = 0,005	-0,01 [-0,14; -0,01] p = 0,02
Risperidon 2-6 mg	177	26 (14,7)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	52	5 (9,6)	1,92 [0,24; 15,46] p = 0,54	2,02 [0,22; 18,47] p = 0,53	0,05 [-0,11; 0,21] p = 0,86
Risperidon 2-6 mg	20	1 (5,0)			
Meta-Analyse < 55 Jahre			0,44 [0,2; 0,72] p = 0,0009	0,40 [0,24; 0,69] p = 0,0009	-0,07 [-0,12; -0,02] p = 0,003
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre			1,41 [0,25; 8,04] p = 0,70	1,43 [0,23; 8,92] p = 0,70	0,02 [-0,05; 0,09] p = 0,51
Interaktions-p-Wert			p = 0,21	p = 0,19	p = 0,03

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie 1050231					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	221	13 (5,9)	0,16 [0,09; 0,29] p < 0,001	0,11 [0,06; 0,22] p < 0,001	-0,30 [-0,40;-0,20] p < 0,001
Olanzapin 15 mg	116	42 (36,2)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	16	1 (6,3)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	6	0 (0,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,20	p = 0,16	p = 0,004
Vergleich mit Quetiapin					
Studie 1050234					
< 55 Jahre					
Lurasidon 40-160 mg	*119*	*13 (10,9)*	*1,46 [0,55; 3,93]* *p = 0,45*	*1,52 [0,52; 4,47]* *p = 0,45*	*0,04 [-0,06; 0,13]* *p = 0,59*
Quetiapin XR 200-600 mg	*67*	*5 (7,5)*			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon 40-160 mg	*12*	*0 (0,0)*	*n. b.*	*n. b.*	*n. b.*
Quetiapin XR 200-600 mg	*6*	*1 (16,7)*			
Interaktions-p-Wert			*p = 0,20*	*p = 0,19*	*p = 0,24*

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

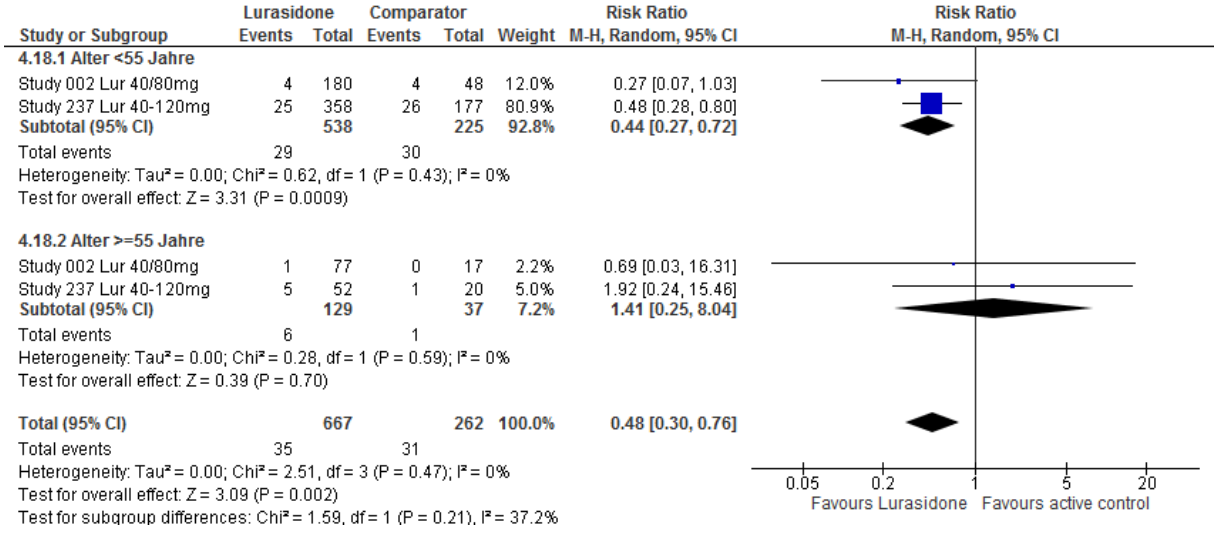

Abbildung 57: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

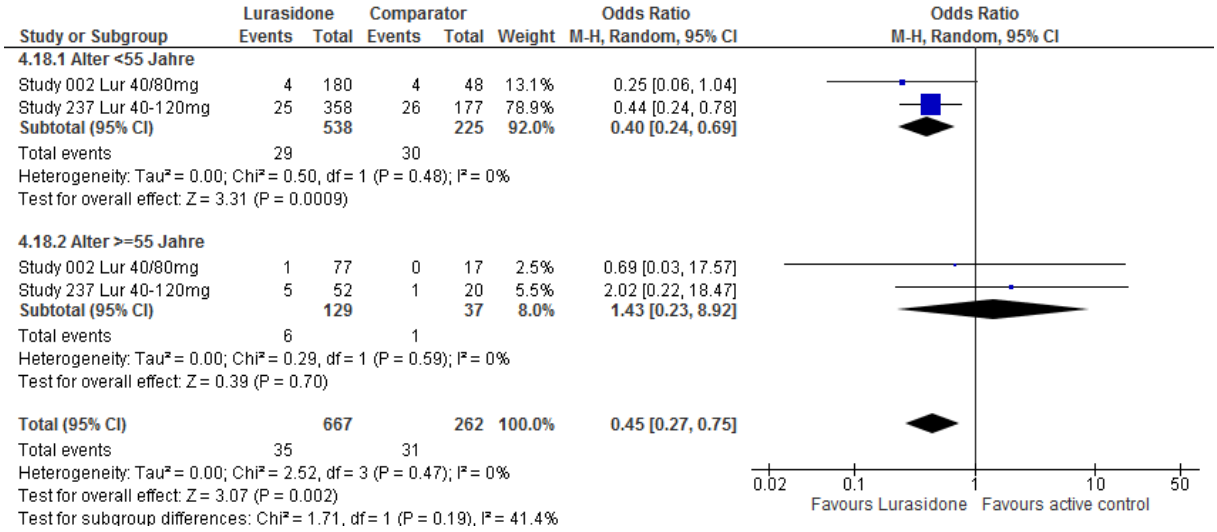

Abbildung 58: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

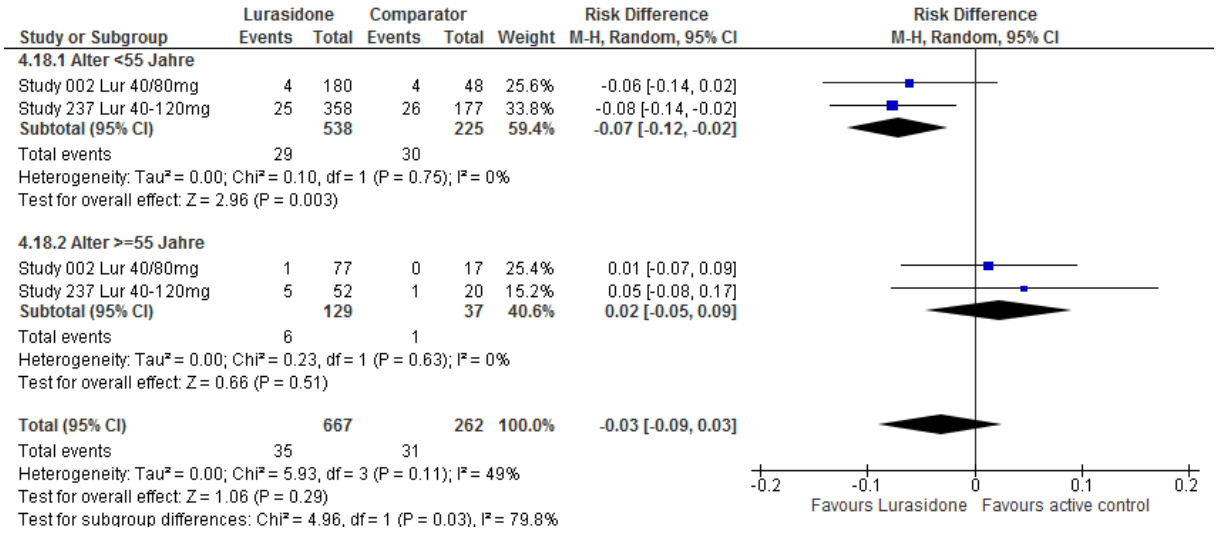

Abbildung 59: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Männer					
Lurasidon gepoolt	158	4 (2,5)	0,91 [0,11; 7,91] p = 0,93	0,91 [0,10; 8,39] p = 0,93	-0,00 [-0,08; 0,07] p = 0,63
Risperidon 4 mg	36	1 (2,8)			
Frauen					
Lurasidon gepoolt	99	1 (1,0)	0,10 [0,01; 0,90] p = 0,04	0,09 [0,01; 0,89] p = 0,04	-0,09 [-0,23; 0,04] p = 0,22
Risperidon 4 mg	29	3 (10,3)			
Studie D1050237					
Männer					
Lurasidon 40-120 mg	294	21 (7,1)	0,59 [0,31; 1,10] p = 0,10	0,55 [0,28; 1,11] p = 0,10	-0,05 [-0,12; 0,02] p = 0,18
Risperidon 2-6 mg	123	15 (12,2)			
Frauen					
Lurasidon 40-120 mg	116	9 (7,8)	0,48 [0,21; 1,08] p = 0,08	0,44 [0,17; 1,09] p = 0,08	-0,09 [-0,19; 0,02] p = 0,14
Risperidon 2-6 mg	74	12 (16,2)			
Meta-Analyse Männer			0,61 [0,33; 1,11] p = 0,10	0,58 [0,30; 1,13] p = 0,11	-0,03 [-0,08; 0,03] p = 0,37
Meta-Analyse Frauen			0,31 [0,08; 1,24] p = 0,10	0,28 [0,07; 1,13] p = 0,07	-0,09 [-0,16; -0,01] p = 0,02
Interaktions-p-Wert			p = 0,38	p = 0,36	p = 0,18

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Vergleich mit Olanzapin					
Studie 1050231					
Männer					
Lurasidon gepoolt	186	11 (5,9)	0,15 [0,08; 0,28] p < 0,001	0,09 [0,05; 0,20] p < 0,001	-0,34 [-0,45; -0,23] p < 0,001
Olanzapin 15 mg	95	38 (40,0)			
Frauen					
Lurasidon gepoolt	51	3 (5,9)	0,40 [0,10; 1,65] p = 0,20	0,36 [0,07; 1,74] p = 0,20	-0,09 [-0,27; 0,09] p = 0,42
Olanzapin 15 mg	27	4 (14,8)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,21	p = 0,13	p = 0,007

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

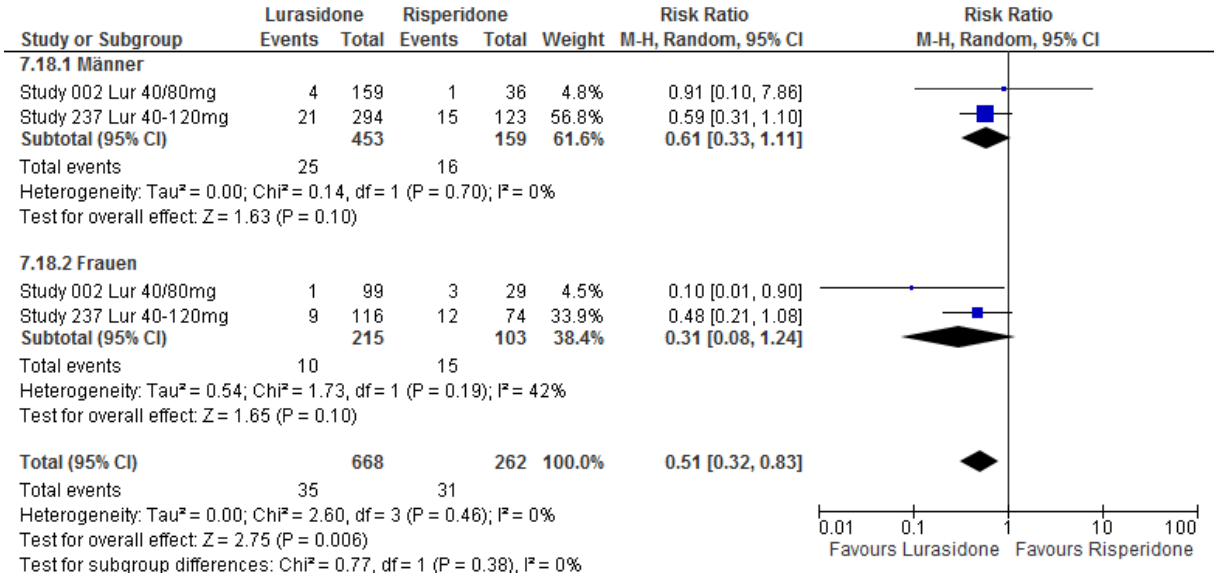

Abbildung 60: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

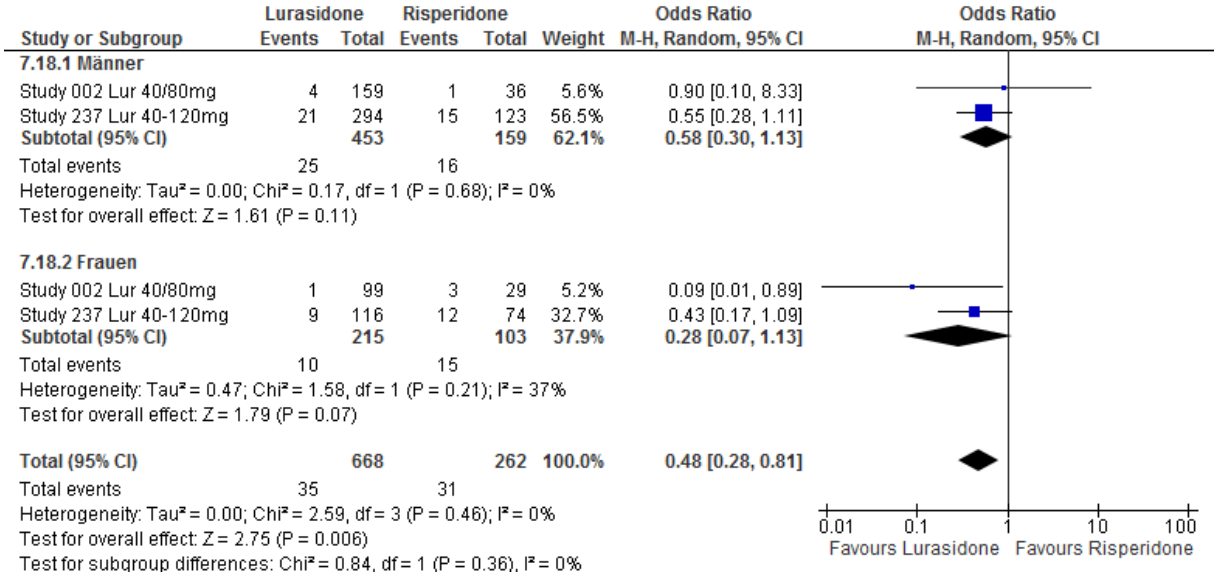

Abbildung 61: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

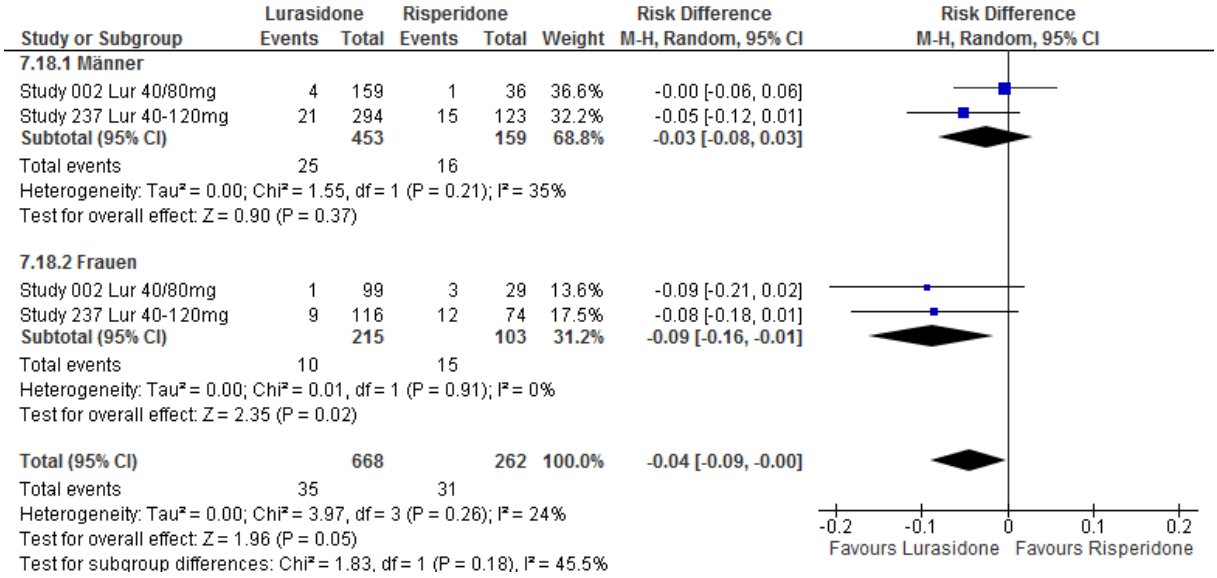

Abbildung 62: Meta-Analyse für Endpunkt „Veränderung des Köpergewichts ≥ 7%“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichtes ≥ 7 %“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050234					
≤ 75					
Lurasidon 40-160 mg	99	9 (9,1)	0,82 [0,31; 2,18] p = 0,69	0,80 [0,27; 2,38] p = 0,69	-0,02 [-0,14; 0,10] p = 0,91
Quetiapin XR 200-600 mg	54	6 (11,1)			
> 75					
Lurasidon 40-160 mg	32	4 (12,5)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	19	0 (0,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,47	p = 0,38	p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Männer							
Lurasidon gepoolt	186	76,89 (18,96)	77,88 (19,09)	1,00 (2,54)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Olanzapin 15 mg	95	76,26 (20,53)	80,86 (22,21)	4,60 (4,56)	n. a.		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	51	72,35 (18,41)	73,42 (18,35)	1,07 (2,54)	n. a.	n. a.	p = 0,01
Olanzapin 15 mg	27	75,15 (18,67)	77,69 (19,04)	2,54 (2,39)	n. a.		
Interaktions-p-Wert							p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*,n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Europa					
Lurasidon gepoolt	14	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	7	0 (0,0)			
Nicht-Europa					
Lurasidon gepoolt	223	14 (6,3)	0,17 [0,10; 0,30] p < 0,001	0,12 [0,06; 0,23] p < 0,001	-0,30 [-0,40; -0,20] p < 0,001
Olanzapin 15 mg	115	42 (36,5)			
Interaktions-p-Wert			p = n. b.	p = n. b.	p = 0,005
Vergleich mit Quetiapin					
Studie 1050233					
Europa					
Lurasidon gepoolt	103	1 (1,0)	0,25 [0,02; 2,72] p = 0,26	0,25 [0,02; 2,77] p = 0,26	-0,03 [-0,10; 0,04] p = 0,62
Quetiapin XR 600 mg	52	2 (3,8)			
Nicht-Europa					
Lurasidon gepoolt	126	9 (7,1)	0,28 [0,13; 0,61] p = 0,001	0,23 [0,09; 0,55] p = 0,001	-0,18 [-032; -0,05] p = 0,005
Quetiapin XR 600 mg	59	15 (25,4)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,93	p = 0,95	p = 0,02
a: Anzahl Patienten in der Auswertung					

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Weiß					
Lurasidon gepoolt	92	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Olanzapin 15 mg	41	14 (34,1)			
Nicht-Weiß					
Lurasidon gepoolt	145	14 (9,7)	0,28 [0,16; 0,50] p < 0,001	0,20 [0,10; 0,41] p < 0,001	-0,25 [-0,37; -0,13] p < 0,001
Olanzapin 15 mg	81	28 (34,6)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,05	p = 0,05	p = 0,33

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Weiß							
Lurasidon gepoolt	92	80,62 (16,89)	80,90 (16,88)	0,28 (2,31)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Olanzapin 15 mg	41	78,63 (20,13)	82,56 (20,46)	3,93 (4,00)	n. a.		
Nicht-Weiß							
Lurasidon gepoolt	145	72,92 (19,53)	74,40 (19,85)	1,48 (2,58)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Olanzapin 15 mg	81	74,69 (20,03)	78,94 (22,05)	4,25 (4,40)	n. a.		
Interaktions-p-Wert							p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1050237					
≤ 75					
Lurasidon 40-120 mg	319	22 (6,9)	0,43 [0,25; 0,74] p = 0,002	0,39 [0,21; 0,71] p = 0,002	-0,09 [-0,16; -0,02] p = 0,009
Risperidon 2-6 mg	149	24 (16,1)			
> 75					
Lurasidon 40-120 mg	91	8 (8,8)	1,41 [0,39; 5,06] p = 0,60	1,45 [0,37; 5,72] p = 0,60	0,03 [-0,08; 0,13] p = 0,84
Risperidon 2-6 mg	48	3 (6,3)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,09	p = 0,09	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1050237							
≤ 75							
Lurasidon 40-120 mg	318	82,96 (18,89)	82,03 (19,33)	-0,93 (5,09)	n. a.	n. a.	p < 0,001
Risperidon 2-6 mg	149	80,89 (16,68)	82,74 (16,63)	1,85 (4,99)	n. a.		
> 75							
Lurasidon 40-120 mg	91	83,10 (16,90)	82,00 (17,04)	-1,10 (5,01)	n. a.	n. a.	p = 0,19
Risperidon 2-6 mg	47	81,31 (16,46)	81,60 (16,18)	0,29 (5,06)	n. a.		
						SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
PANSS ≤ 75						-0,55 [-0,75; -0,35]	p < 0,00001
PANSS > 75						-0,27 [-0,63; 0,08]	p = 0,13
Interaktions-p-Wert							p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts ≥ 7%“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	50	2 (4,0)	0,29 [0,06; 1,49] p = 0,14	0,26 [0,05; 1,52] p = 0,14	-0,10 [-0,26; 0,07] p = 0,31
Olanzapin 15 mg	29	4 (13,8)			
≥ 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	187	12 (6,4)	0,16 [0,09;0,29] p < 0,001	0,10 [0,05; 0,20] p < 0,001	-0,34 [-0,46; -0,23] p < 0,001
Olanzapin 15 mg	93	38 (40,9)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,49	p = 0,32	p = 0,005

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.8.6 Endpunkt Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Männer							
Lurasidon gepoolt	154	5,07 (0,45)	5,12 (0,45)	0,05 (0,22)	0,05 (0,02)	0,03 [-0,05; 0,12]	p = 0,44
Risperidon 4 mg	36	5,18 (0,56)	5,16 (0,45)	-0,01 (0,25)	-0,01 (0,04)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	97	5,22 (0,49)	5,20 (0,52)	-0,02 (0,24)	-0,02 (0,02)	-0,04 [-0,13; 0,05]	p = 0,41
Risperidon 4 mg	29	5,19 (0,28)	5,21 (0,34)	0,02 (0,23)	0,02 (0,04)		
Studie D1050237							
Männer							
Lurasidon 40-120 mg	247	5,65 (0,46)	5,70 (0,57)	0,05 (0,37)	n. a.	n. a.	p = 0,95
Risperidon 2-6 mg	105	5,55 (0,46)	5,62 (0,55)	0,07 (0,35)	n. a.		
Frauen							
Lurasidon 40-120 mg	105	5,71 (0,48)	5,72 (0,49)	0,01 (0,25)	n. a.	n. a.	p = 0,20
Risperidon 2-6 mg	63	5,62 (0,49)	5,70 (0,57)	0,08 (0,27)	n. a.		
						SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse Männer						0,07 [-0,23; 0,38]	p = 0,64
Meta-Analyse Frauen						-0,23 [-0,48; 0,02]	p = 0,07

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Interaktions-p-Wert							p = 0,13
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233[c]							
Männer							
Lurasidon gepoolt	158	5,52 (0,44)	5,57 (0,52)	0,06 (0,39)	n. a.	n. a.	p = 0,41
Quetiapin XR 600 mg	67	5,52 (0,39)	5,60 (0,44)	0,08 (0,32)	n. a.		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	62	5,46 (0,46)	5,50 (0,44)	0,03 (0,26)	n. a.	n. a.	p = 0,27
Quetiapin XR 600 mg	37	5,52 (0,41)	5,47 (0,42)	-0,05 (0,30)	n. a.		
Interaktions-p-Wert							p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Berechnungen basieren auf einem parametrischen-ANOVA Modell

c: Berechnungen basieren auf einem nicht-parametrischen ANCOVA-Modell

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

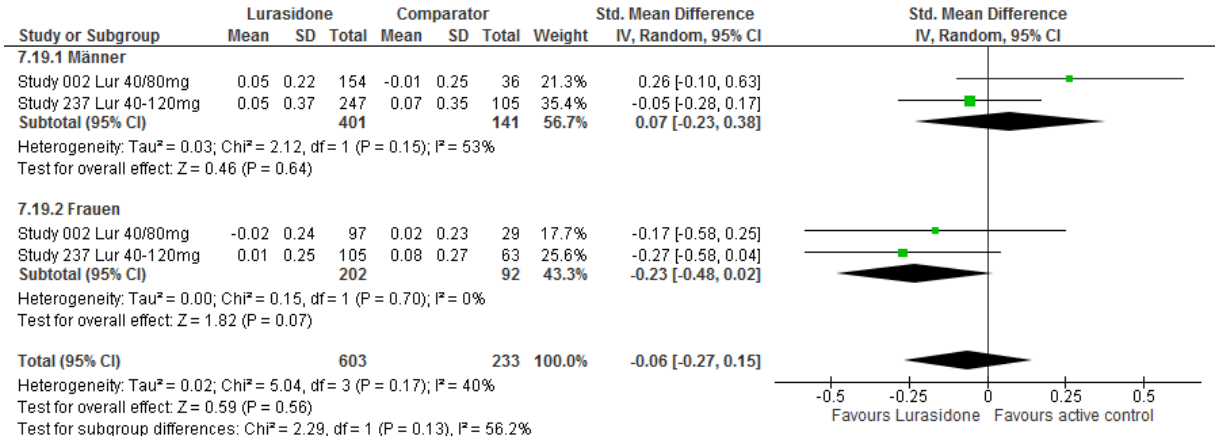

Abbildung 63: Meta-Analyse für Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Europa							
Lurasidon gepoolt	13	5,47 (0,22)	5,45 (0,23)	-0,02 (0,19)	n. a.	n. a.	p = 0,70
Olanzapin 15 mg	7	5,49 (0,30)	5,40 (0,22)	-0,09 (0,23)	n. a.		
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	201	5,62 (0,47)	5,63 (0,58)	0,01 (0,28)	n. a.	n. a.	p = 0,007
Olanzapin 15 mg	105	5,60 (0,49)	5,79 (0,84)	0,20 (0,58)	n. a.		
Interaktions-p-Wert							p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.8.7 Endpunkt Nüchternglukose - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
< 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	188	93,72 (19,18)	93,09 (22,62)	-0,63 (19,96)	n. a.	n. a.	p = 0,009
Olanzapin 15 mg	105	93,36 (17,07)	99,18 (28,07)	5,82 (28,69)	n. a.		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon gepoolt	13	109,15 (22,83)	116,54 (24,97)	7,38 (20,81)	n. a.	n. a.	p = 0,10
Olanzapin 15 mg	6	106,67 (16,94)	154,17 (72,93)	47,50 (57,94)	n. a.		
Interaktions-p-Wert							p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
Weiß							
Lurasidon gepoolt	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Risperidon 4 mg	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.		
Nicht-Weiß							
Lurasidon gepoolt	246	94,01 (13,03)	95,52 (16,62)	1,51 (14,90)	1,51 (1,03)	0,43 [-4,04; 4,90]	p = 0,85
Risperidon 4 mg	64	92,77 (11,22)	93,84 (11,24)	1,08 (9,50)	1,08 (2,03)		
Studie D1050237							
Weiß							
Lurasidon 40-120 mg	110	97,13 (14,38)	96,44 (17,10)	-0,69 (13,64)	n. a.	n. a.	p = 0,02
Risperidon 2-6 mg	65	97,49 (12,52)	101,17 (14,27)	3,68 (13,42)	n. a.		
Nicht-Weiß							
Lurasidon 40-120 mg	202	94,87 (16,03)	98,42 (28,54)	3,55 (28,09)	n. a.	n. a.	p =
Risperidon 2-6 mg	85	94,84 (26,92)	99,75 (24,35)	4,92 (22,00)	n. a.		
						SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse Weiß						-0,32 [-0,63; -0,01]	p = 0,04
Meta-Analyse Nicht-Weiß						-0,01 [-0,20; 0,17]	p = 0,88
Interaktions-p-Wert							p = 0,09
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233[c]							

Studie	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichsgruppe	
	N[a]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Weiß							
Lurasidon gepoolt	120	97,64 (25,00)	95,69 (16,94)	-1,95 (20,78)	n. a.	n. a.	p = 0,03
Quetiapin XR 600 mg	62	90,82 (10,39)	98,87 (16,45)	8,05 (19,01)	n. a.		
Nicht-Weiß							
Lurasidon gepoolt	76	90,59 (11,50)	92,29 (15,57)	1,70 (16,63)	n. a.	n. a.	p = 0,69
Quetiapin XR 600 mg	37	94,43 (16,33)	96,46 (25,55)	2,03 (28,89)	n. a.		
Interaktions-p-Wert							p = 0,06

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Berechnungen basieren auf einem parametrischen-ANOVA Modell

c: Berechnungen basieren auf einem nicht-parametrischen ANCOVA-Modell

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. a. = nicht anwendbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

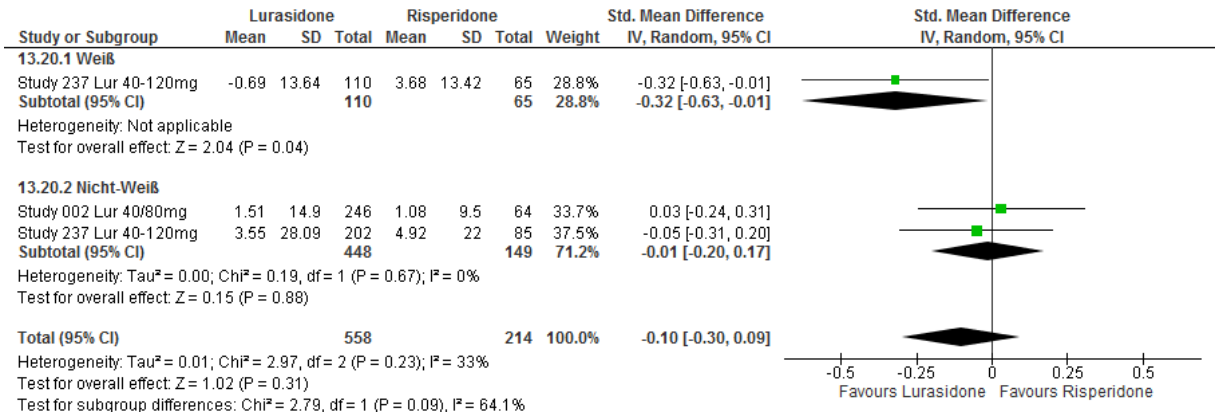

Abbildung 64: Meta-Analyse für Endpunkt „Nüchternglukose“ aus RCT – Subgruppen-analyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Nüchternglukose“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1001002[b]							
≤ 95							
Lurasidon gepoolt	157	92,96 (11,65)	95,92 (16,32)	2,96 (14,76)	2,96 (1,29)	2,50 [-2,75; 7,75]	p = 0,35
Risperidon 4 mg	48	92,50 (11,17)	92,96 (10,80)	0,46 (7,21)	0,46 (2,34)		
> 95							
Lurasidon gepoolt	89	95,87 (15,05)	94,82 (17,19)	-1,04 (14,88)	-1,04 (1,72)	-1,50 [-7,20; 4,20]	p = 0,60
Risperidon 4 mg	16	93,56 (11,71)	96,50 (12,45)	2,94 (14,54)	2,94 (4,05)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

b: Berechnungen basieren auf einem parametrischen-ANOVA Modell

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.8.8 Endpunkt Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	180	3(1,7)	0,13 [0,04; 0,51] p = 0,003	0,12 [0,03; 0,49] p = 0,003	-0,11 [-0,22; 0,00] p = 0,05
Risperidon 4 mg	48	6 (12,5)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	78	1 (1,3)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	17	0 (0,0)			
Studie D1050237					
< 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	366	14 (3,8)	0,50 [0,24; 1,02] p = 0,06	0,48 [,22; 1,02] p = 0,06	-0,04 [-0,09; 0,01] p = 0,12
Risperidon 2-6 mg	182	14 (7,7)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	53	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	20	0 (0,0)			
Meta-Analyse < 55 Jahre			0,29 [0,08; 1,04] p = 0,06	0,27 [0,07; 1,04] p = 0,06	-0,06 [-0,12; 0,00] p = 0,07
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre			0,68 [0,03; 16,10] p = 0,81	0,68 [0,03; 17,34] p = 0,81	0,01 [-0,05; 0,06] p = 0,84
Interaktions-p-Wert			p = 0,63	p = 0,61	p = 0,12

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
a: Anzahl Patienten in der Auswertung ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

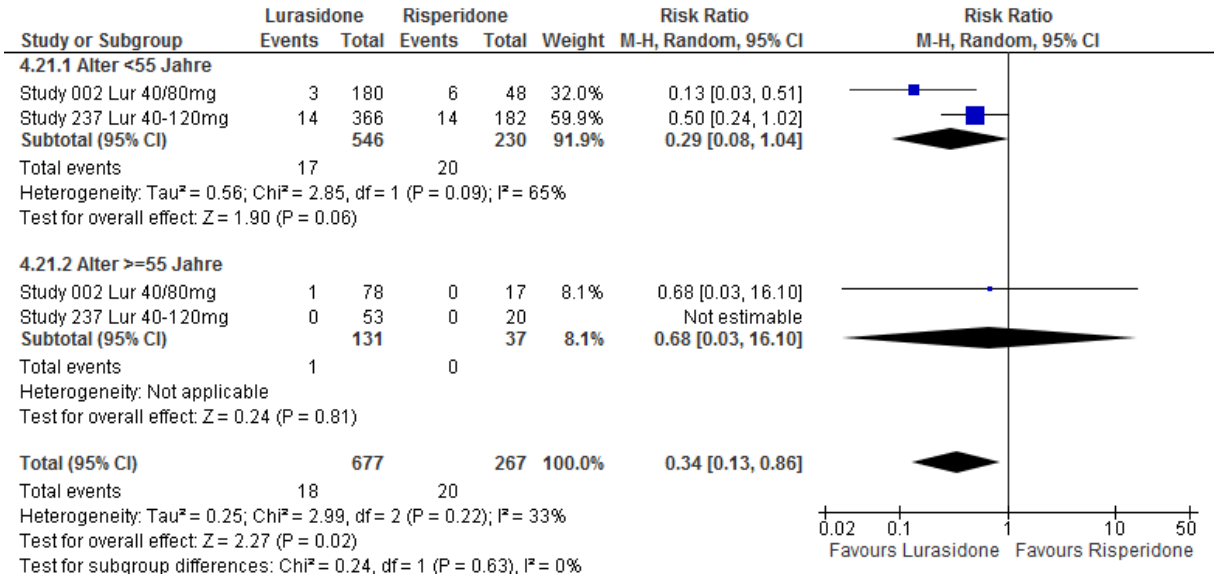

Abbildung 65: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

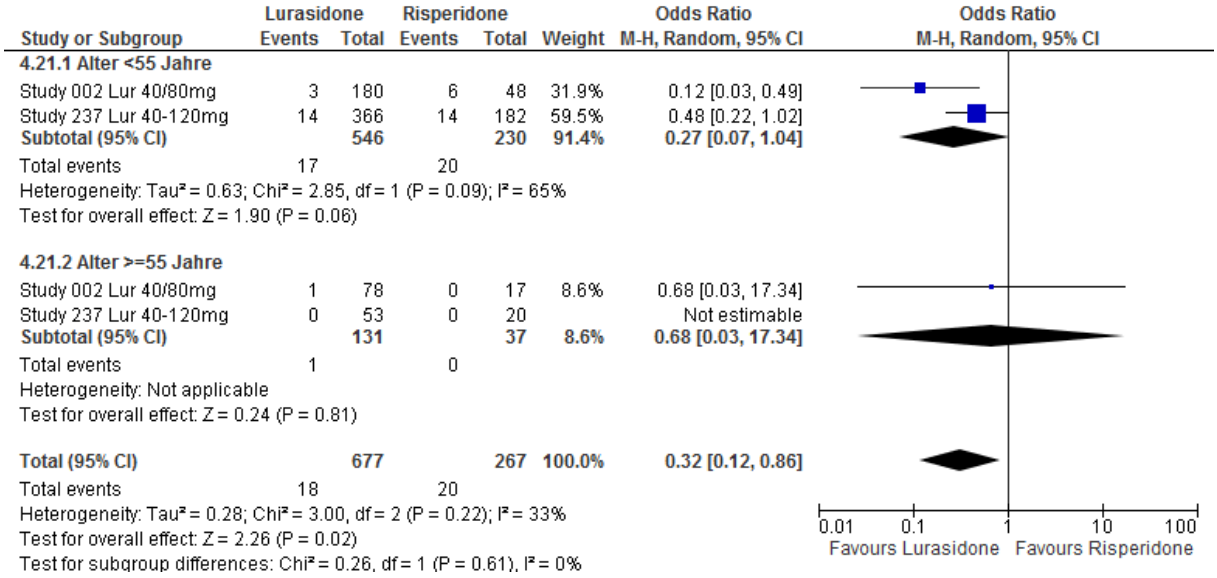

Abbildung 66: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

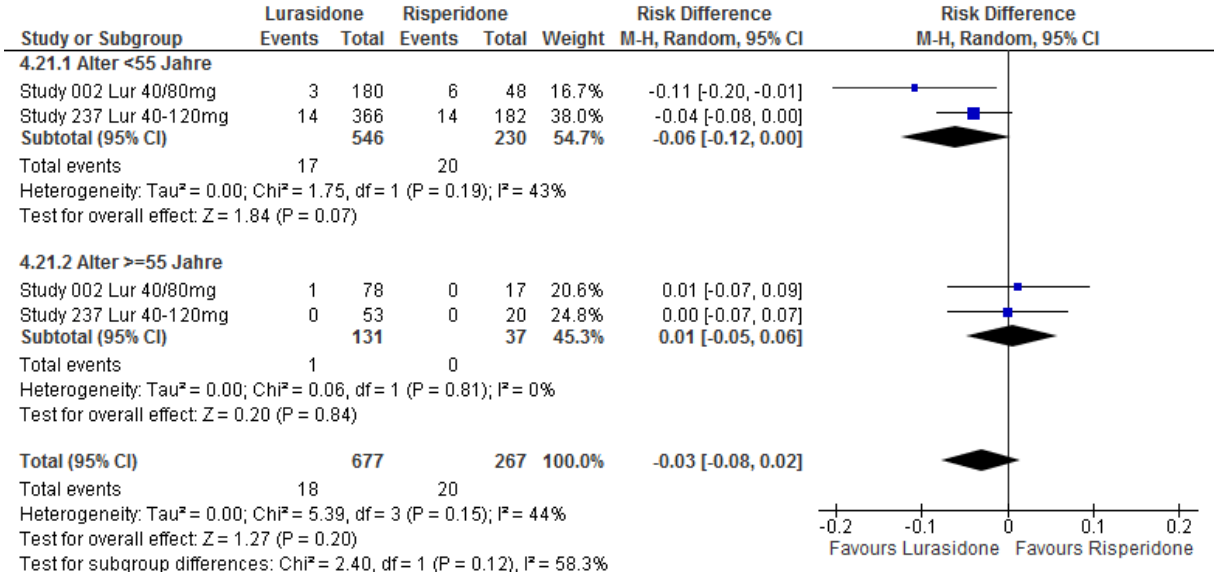

Abbildung 67: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Männer					
Lurasidon gepoolt	159	2 (1,3)	0,45 [0,04; 4,86] p = 0,51	0,45 [0,04; 5,06] p = 0,51	-0,02 [-0,09; 0,06] p = 0,95
Risperidon 4 mg	36	1 (2,8)			
Frauen					
Lurasidon gepoolt	99	2 (2,0)	0,12 [0,02; 0,57] p = 0,008	0,10 [0,02; 0,54] p = 0,008	-0,15 [-0,32; 0,01] p = 0,07
Risperidon 4 mg	29	5 (17,2)			
Studie D1050237					
Männer					
Lurasidon 40-120 mg	302	5 (1,7)	0,52 [0,14; 0,19] p = 0,33	0,51 [0,14; 1,94] p = 0,33	-0,02 [-0,06; 0,02] p = 0,58
Risperidon 2-6 mg	126	4 (3,2)			
Frauen					
Lurasidon 40-120 mg	117	9 (7,7)	0,59 [0,25; 1,37] p = 0,22	0,55 [0,21; 1,42] p = 0,22	-0,06 [-0,16; 0,05] p = 0,34
Risperidon 2-6 mg	76	10 (13,2)			
Meta-Analyse Männer			0,50 [0,16; 1,58] p = 0,24	0,50 [0,15; 1,60] p = 0,24	-0,02 [-0,04; 0,01] p = 0,30
Meta-Analyse Frauen			0,30 [0,06; 1,42] p = 0,13	0,27 [0,05; 1,42] p = 0,12	-0,09 [-0,18; 0,00] p = 0,06
Interaktions-p-Wert			p = 0,60	p = 0,56	p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

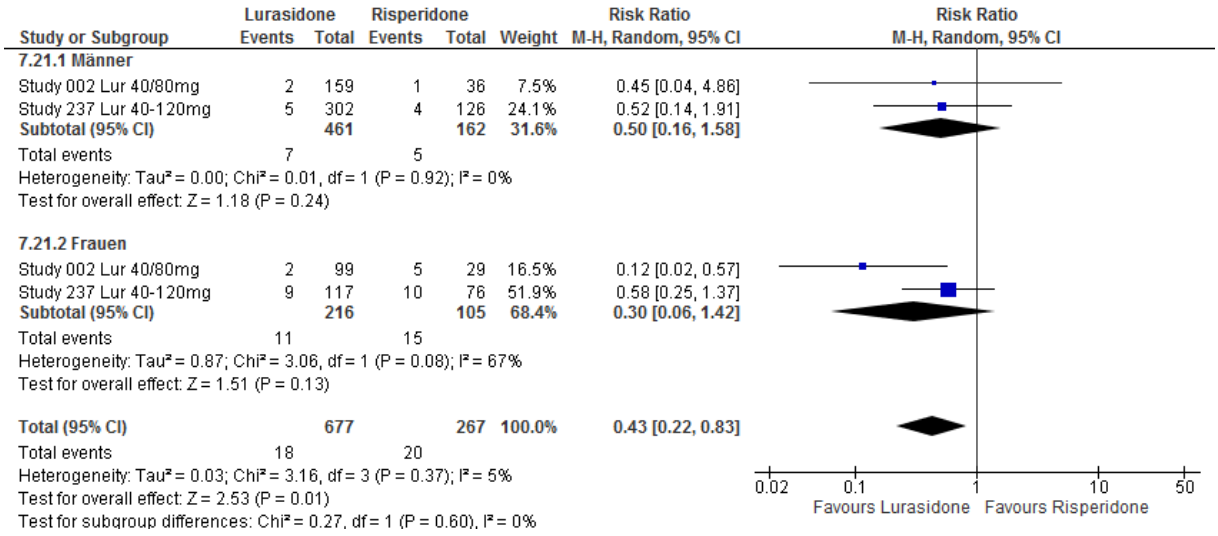

Abbildung 68: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

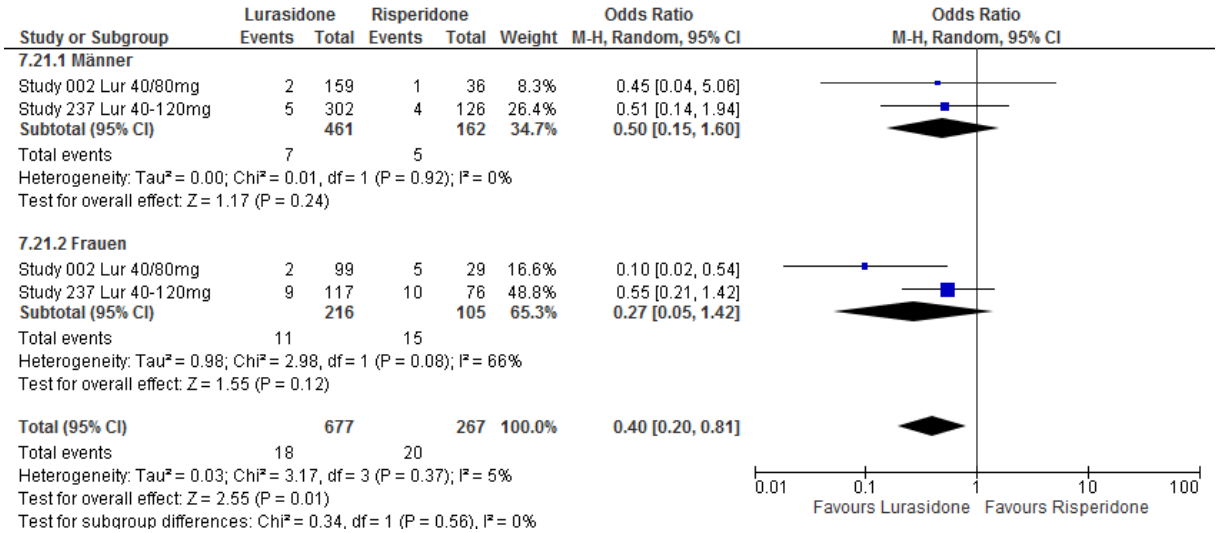

Abbildung 69: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

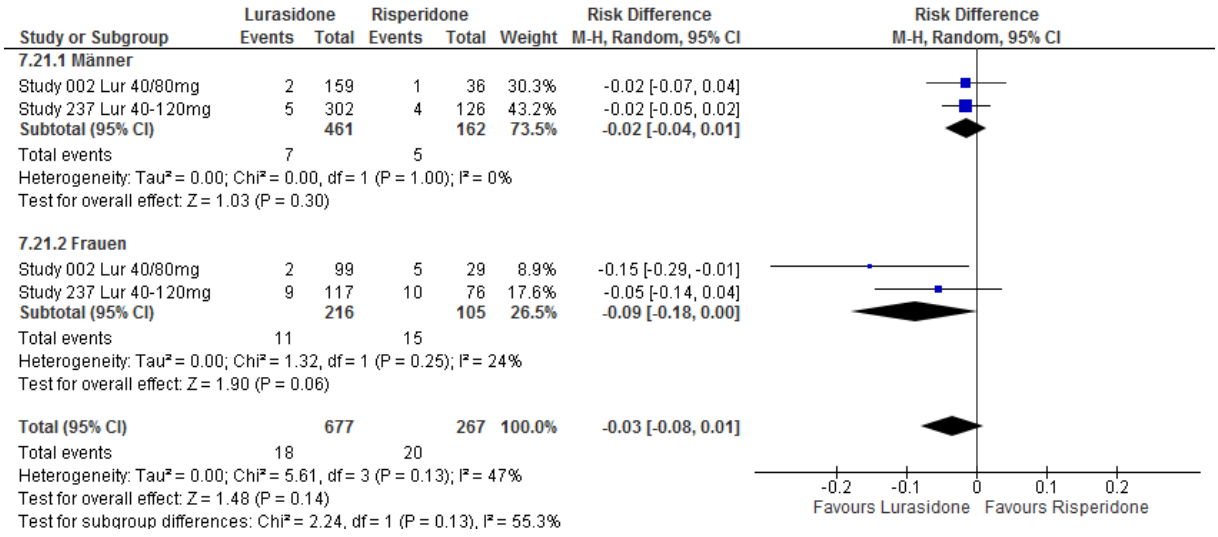

Abbildung 70: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Geschlecht; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Europa					
Lurasidon gepoolt	0	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	0	0 (0,0)			
Nicht-Europa					
Lurasidon gepoolt	258	4 (1,6)	0,17 [0,05; 0,58] p = 0,005	0,16 [0,04; 0,57] p = 0,005	-0,08 [-0,16; 0,01] p = 0,07
Risperidon 4 mg	65	6 (9,2)			
Studie D1050237					
Europa					
Lurasidon 40-120 mg	7	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	5	2 (40,0)			
Nicht-Europa					
Lurasidon 40-120 mg	412	14 (3,4)	0,56 [0,26; 1,18] p = 0,13	0,54 [0,25; 1,20] p = 0,13	-0,03 [-0,07; 0,02] p = 0,23
Risperidon 2-6 mg	197	12 (6,1)			
Meta-Analyse Europa			0,15 [0,01; 2,58] p = 0,19	0,09 [0,00; 2,51] p = 0,16	-0,40 [-0,83; 0,03] p = 0,07
Meta-Analyse Nicht-Europa			0,34 [0,11; 1,08] p = 0,07	0,32 [0,10; 1,09] p = 0,07	-0,04 [-0,09; 0,00] p = 0,07
Interaktions-p-Wert			p = 0,60	p = 0,49	p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

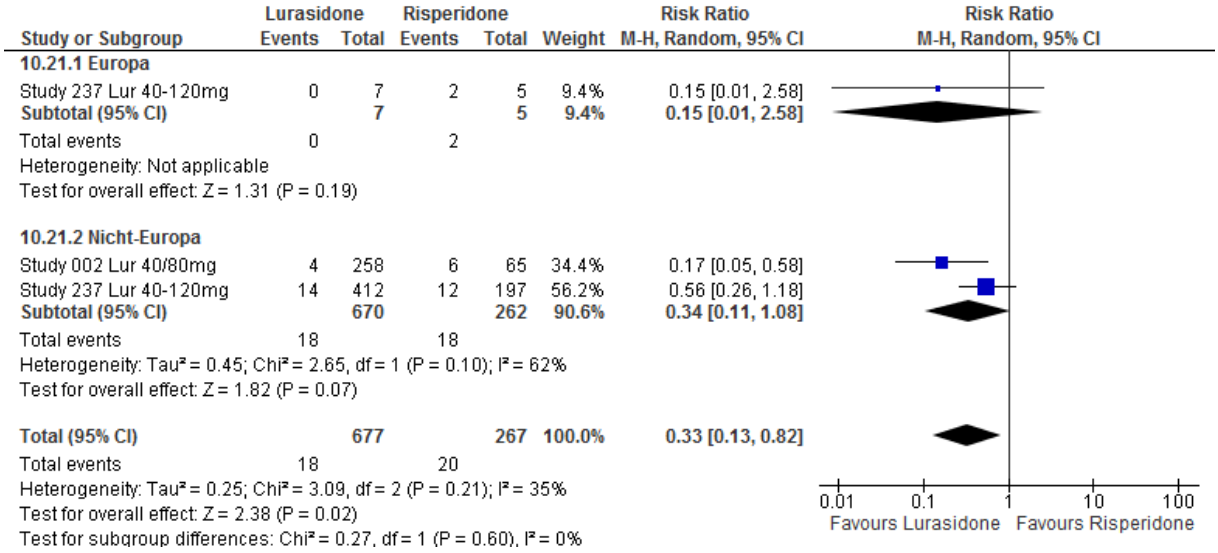

Abbildung 71: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Region; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

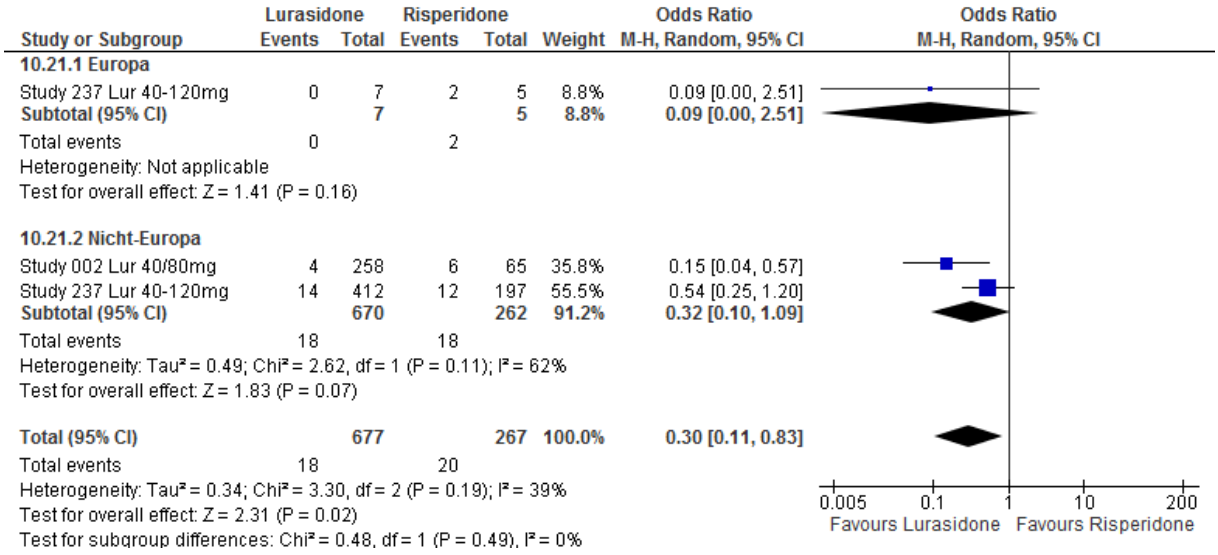

Abbildung 72: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Region; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

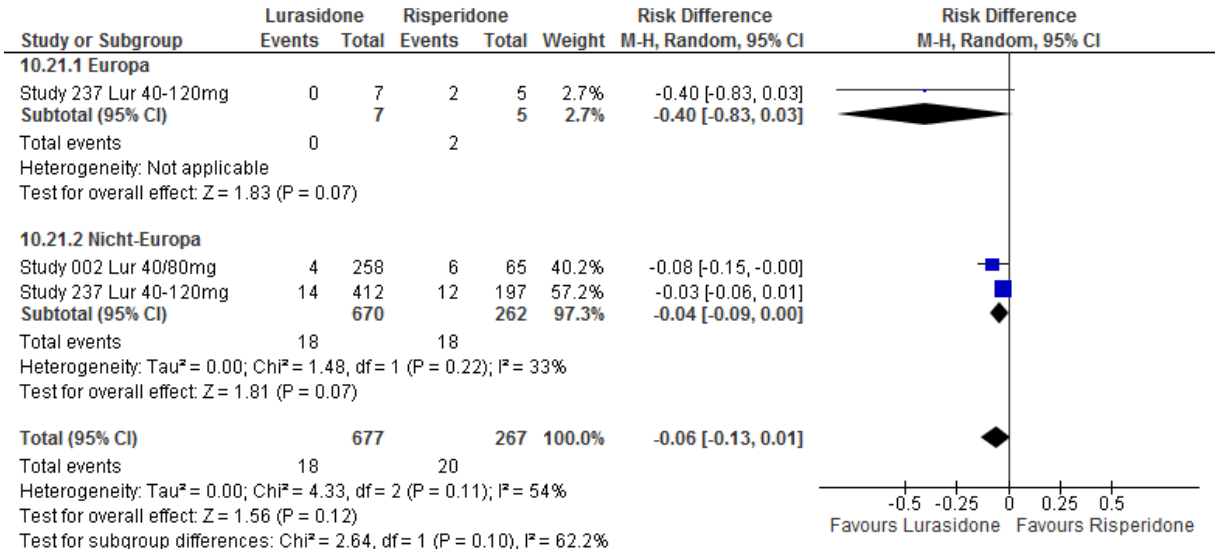

Abbildung 73: Meta-Analyse für Endpunkt „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Region; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.1.8.9 Endpunkt Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	221	80 (36,2)	1,83 [1,22; 2,74] p = 0,004	2,29 [1,35; 3,91] p = 0,002	0,16 [0,06; 0,27] p = 0,001
Olanzapin 15 mg	116	23 (19,8)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	16	4 (25,0)	0,50 [0,16; 1,61] p = 0,24	0,33 [0,05; 2,37] p = 0,27	-0,25 [-0,82; 0,32] p = 0,56
Olanzapin 15 mg	6	3 (50,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,04	p = 0,06	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Europa					
Lurasidon gepoolt	14	1 (7,1)	0,50 [0,04; 6,86] p = 0,60	0,46 [0,03; 8,69] p = 0,61	-0,07 [-0,47; 0,33] p = 0,81
Olanzapin 15 mg	7	1 (14,3)			
Nicht-Europa					
Lurasidon gepoolt	223	83(37,2)	1,71 [1,16; 2,52] p =0,006	2,13 [1,27; 3,59] p = 0,004	0,16 [0,05; 0,26] p = 0,003
Olanzapin 15 mg	115	25 (21,7)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,36	p = 0,31	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-195: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
Studie D1050231					
Weiß					
Lurasidon gepoolt	92	27 (29,3)	1,09 [0,60; 1,99] p = 0,77	1,13 [0,50; 2,58] p = 0,77	0,03 [-0,16; 0,21] p = 0,93
Olanzapin 15 mg	41	11 (26,8)			
Nicht-Weiß					
Lurasidon gepoolt	145	57 (39,3)	2,12 [1,29; 3,50] p = 0,003	2,85 [1,49; 5,47] p = 0,002	0,21 [0,08; 0,33] p < 0,001
Olanzapin 15 mg	81	15 (18,5)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,09	p = 0,09	p = 0,08
Vergleich mit Quetiapin					
Studie 1050233					
Weiß					
Lurasidon gepoolt	138	11 (8,0)	1,38 [0,45; 4,16] p = 0,57	1,41 [0,43; 4,59] p = 0,57	0,02 [-0,06; 0,10] p = 0,77
Quetiapin XR 600 mg	69	4 (5,8)			
Nicht-Weiß					
Lurasidon gepoolt	108	19 (17,6)	2,93 [0,91; 9,45] p = 0,07	3,35 [0,94; 11,89] p = 0,06	0,12 [0,00; 0,23] p = 0,04
Quetiapin XR 600 mg	50	3 (6,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,36	p = 0,33	p = 0,13

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Studie 1050234					
Weiß					
Lurasidon 40-160 mg	*87*	*6 (6,9)*	*1,93 [0,40; 9,23]* *p = 0,41*	*2,00 [0,39; 10,28]* *p = 0,41*	*0,03 [-0,05; 0,12]* *p = 0,61*
Quetiapin XR 200-600 mg	*56*	*2 (3,6)*			
Nicht-Weiß					
Lurasidon 40-160 mg	*64*	*12 (18,8)*	*5,44 [0,74; 39,87]* *p = 0,10*	*6,46 [0,80; 52,30]* *p = 0,08*	*0,15 [0,01; 0,29]* *p = 0,03*
Quetiapin XR 200-600 mg	*29*	*1 (3,4)*			
Interaktions-p-Wert			*p = 0,42*	*p = 0,39*	*p = 0,09*

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie 1050233					
≤ 95					
Lurasidon gepoolt	122	12 (9,8)	1,08 [0,40; 2,92] p = 0,88	1,09 [0,37; 3,26] p = 0,88	0,01 [-0,10; 0,11] p = 0,90
Quetiapin XR 600 mg	55	5 (9,1)			
> 95					
Lurasidon gepoolt	124	18 (14,5)	4,65 [1,11; 19,40] p = 0,04	5,26 [1,18; 23,45] p = 0,03	0,11 [0,03; 0,20] p = 0,008
Quetiapin XR 600 mg	64	2 (3,1)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,10	p = 0,10	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-197: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050234					
≤ 75					
Lurasidon 40-160 mg	112	10 8,90)	1,88 [0,54; 6,56] p = 0,33	1,96 [0,52; 7,41] p = 0,32	0,04 [-0,05; 0,13] p = 0,44
Quetiapin XR 200-600 mg	63	3 (4,8)			
> 75					
Lurasidon 40-160 mg	39	8 (20,5)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 200-600 mg	22	0(0,0)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,29	p = 0,26	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.8.10 Endpunkt BAS (*Barnes Akathisia Scale*) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Geschlecht (Männer vs. Frauen)“ für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Männer							
Lurasidon gepoolt	186	0,25 (0,64)	0,38 (0,81)	0,13 (0,86)	0,13 (0,05)	0,08 [-0,08; 0,25]	p = 0,33
Olanzapin 15 mg	95	0,22 (0,53)	0,27 (0,72)	0,05 (0,88)	0,05 (0,07)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	51	0,16 (0,42)	0,39 (0,83)	0,24 0,79)	0,33 (0,10)	0,36 [0,02; 0,70]	p = 0,04
Olanzapin 15 mg	27	0,00 (0,00)	0,04 (0,19)	0,04 (0,19)	-0,03 (0,14)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,14
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Männer							
Lurasidon gepoolt	178	0,25 (0,57)	0,29 (0,71)	0,03 (0,61)	0,05 (0,04)	0,02 [-0,12; 0,16]	p = 0,77
Quetiapin XR 600 mg	77	0,25 (0,49)	0,24 (0,52)	-0,01 (0,48)	0,03 (0,06)		
Frauen							
Lurasidon gepoolt	68	0,22 (0,62)	0,25 (0,74)	0,03 (0,67)	0,03 (0,07)	0,20 [-0,01; 0,42]	p = 0,07
Quetiapin XR 600 mg	42	0,21 (0,65)	0,05 (0,22)	-0,17 (0,70)	-0,18 (0,09)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.							

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	Studienarm					Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
	N[a]	Mittelwert (SD)			Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)	LS means Difference [95 %-KI]	p-Wert
		Studien beginn	Ende	Change from Baseline (nicht adjustiert)			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Europa							
Lurasidon gepoolt	14	0,07 (0,27)	0,07 (0,27)	0,00 (0,00)	-0,02 (0,14)	-0,33 [-0,82; 0,16]	p = 0,18
Olanzapin 15 mg	7	0,00 (0,00)	0,29 (0,76)	0,29 (0,76)	0,31 (0,20)		
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	223	0,24 (0,61)	0,40 (0,83)	0,16 (0,87)	0,16 (0,04)	0,17 [0,02; 0,32]	p = 0,02
Olanzapin 15 mg	115	0,18 (0,49)	0,22 (0,65)	0,03 (0,78)	-0,01 (0,06)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,05
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Europa							
Lurasidon gepoolt	107	0,29 (0,67)	0,35 (0,89)	0,06 (0,71)	0,08 (0,05)	0,17 [-0,02; 0,35]	p = 0,08
Quetiapin XR 600 mg	53	0,15 (0,41)	0,08 (0,27)	-0,08 (0,38)	-0,09 (0,08)		

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	139	0,21 (0,50)	0,22 (0,55)	0,01 (0,55)	0,00 (0,04)	0,00 [-0,14; 0,13]	p = 0,97
Quetiapin XR 600 mg	66	0,30 (0,63)	0,25 (0,54)	-0,06 (0,69)	0,01 (0,06)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*
KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
Weiß							
Lurasidon gepoolt	138	0,28 (0,67)	0,31 (0,82)	0,03 (0,67)	0,04 (0,05)	0,17 [0,01; 0,33]	p = 0,04
Quetiapin XR 600 mg	69	0,29 (0,64)	0,16 (0,47)	-0,13 (0,66)	-0,13 (0,07)		
Nicht-Weiß							
Lurasidon gepoolt	108	0,19 (0,44)	0,23 (0,57)	0,04 (0,56)	0,04 (0,05)	0,01 [-0,15; 0,17]	p = 0,90
Quetiapin XR 600 mg	50	0,16 (0,37)	0,19 (0,40)	0,02 (0,39)	0,04 (0,07)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,16
Studie D1050234							
Weiß							
Lurasidon 40-160 mg	79	0,22 (0,64)	0,22 (0,61)	-0,01 (0,74)	0,03 (0,07)	0,00 [-0,19; 0,19]	p = 0,97
Quetiapin XR 200-600 mg	49	0,16 (0,50)	0,18 (0,49)	0,04 (0,50)	0,03 (0,08)		
Nicht-Weiß							
Lurasidon 40-160 mg	53	0,17 (0,46)	0,21 (0,57)	0,06 (0,46)	0,06 (0,06)	0,19 [-0,03; 0,41]	p = 0,10
Quetiapin XR 200-600 mg	23	0,14 (0,35)	0,04 (0,21)	-0,13 (0,34)	-0,13 (0,10)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-201: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „BAS (*Barnes Akathisia Scale)*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Subgruppe**	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert (un-adjustiert)**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D105234							
< 5 Jahre							
Lurasidon 40-160 mg	*44*	*0,12 (0,44)*	*0,16 (0,53)*	*0,02 (0,59)*	*0,05 (0,07)*	*-0,10 [-0,36; 0,17]*	*p = 0,46*
Quetiapin XR 200-600 mg	*20*	*0,05 (0,21)*	*0,15 (0,49)*	*0,10 (0,45)*	*0,15 (0,11)*		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon 40-160 mg	*88*	*0,24 (0,62)*	*0,24 (0,63)*	*0,01 (0,67)*	*0,05 (0,06)*	*0,13 [-0,05; 0,31]*	*p = 0,16*
Quetiapin XR 200-600 mg	*52*	*0,19 (0,50)*	*0,13 (0,40)*	*-0,06 (0,46)*	*-0,08 (0,08)*		
Interaktions-p-Wert							*p = 0,15*

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

4.3.1.3.2.1.8.11 Endpunkt AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1050237							
< 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	358	0,54 (1,49)	0,53 (1,36)	0,00 (1,40)	-0,01 (0,06)	0,04 [-0,15; 0,24]	p = 0,66
Risperidon 2-6 mg	178	0,49 (1,35)	0,47 (1,39)	-0,03 (1,08)	-0,05 (0,08)		
≥ 55 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	52	1,15 (2,13)	0,79 (1,39)	-0,38 (1,16)	-0,30 (0,14)	-0,52 [-1,12; 0,08]	p = 0,09
Risperidon 2-6 mg	20	0,70 (1,59)	1,00 (1,78)	0,30 (0,66)	0,22 (0,24)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. b. = nicht berechenbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 75 vs. > 75)“ für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1050237							
≤ 75							
Lurasidon 40-120 mg	319	0,60 (1,64)	0,54 (1,32)	-0,07 (1,38)	-0,07 (0,06)	-0,05 [-0,26; 0,15]	p = 0,61
Risperidon 2-6 mg	150	0,57 (1,49)	0,60 (1,60)	0,01 (1,04)	-0,02 (0,09)		
> 75							
Lurasidon 40-120 mg	91	0,67 (1,43)	0,66 (1,52)	0,02 (1,34)	0,09 (0,14)	0,24 [-0,17; 0,64]	p = 0,25
Risperidon 2-6 mg	48	0,31 (0,93)	0,27 (0,74)	-0,04 (1,09)	-0,14 (0,17)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. b. = nicht berechenbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
≤ 95							
Lurasidon gepoolt	124	0,23 (0,73)	0,35 (1,16)	0,12 (0,77)	0,10 (0,08)	0,18 [-0,06; 0,42]	p = 0,15
Olanzapin 15 mg	66	0,45 (2,00)	0,33 (1,52)	-0,12 (0,73)	-0,08 (0,10)		
> 95							
Lurasidon gepoolt	113	0,54 (1,46)	0,51 (1,61)	-0,03 (1,97)	-0,15 (0,19)	-0,24 [-0,83; 0,35]	p = 0,43
Olanzapin 15 mg	56	1,34 (2,82)	1,16 (2,68)	-0,18 (2,44)	0,09 (0,25)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. b. = nicht berechenbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-205: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1050237							
< 5 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	68	0,22 (0,86)	0,44 (1,25)	0,21 (1,22)	0,19 (0,15)	0,32 [-0,16; 0,80]	p = 0,19
Risperidon 2-6 mg	36	0,22 (0,96)	0,06 (0,24)	-0,18 (1,03)	-0,13 (0,19)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon 40-120 mg	344	0,70 (1,69)	0,59 (1,39)	-0,10 (1,40)	-0,10 (0,06)	-0,10 [-0,30; 0,10]	p = 0,33
Risperidon 2-6 mg	164	0,57 (1,45)	0,62 (1,56)	0,04 (1,05)	0,00 (0,09)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. b. = nicht berechenbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.8.12 Endpunkt SAS (*Simpson-Angus Scale*) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
Europa							
Lurasidon gepoolt	14	0,06 (0,09)	0,05 (0,09)	-0,01 (0,13)	0,00 (0,02)	-0,02 [-0,10; 0,07]	p = 0,68
Olanzapin 15 mg	7	0,06 (0,11)	0,06 (0,11)	0,00 (0,12)	0,01 (0,03)		
Nicht-Europa							
Lurasidon gepoolt	223	0,08 (0,23)	0,13 (0,27)	0,04 (0,27)	0,05 (0,01)	0,04 [0,00; 0,08]	p = 0,08
Olanzapin 15 mg	115	0,11 (0,25)	0,10 (0,22)	-0,01 (0,21)	0,01 (0,02)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. b. = nicht berechenbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-207: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Subgruppe	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Risperidon							
Studie D1050237							
Weiß							
Lurasidon 40-120 mg	149	0,13 (0,23)	0,12 (0,26)	-0,01 (0,29)	-0,03 (0,02)	-0,02 [-0,08; 0,04]	p = 0,55
Risperidon 2-6 mg	86	0,16 (0,31)	0,14 (0,26)	-0,02 (0,25)	-0,01 (0,03)		
Nicht-Weiß							
Lurasidon 40-120 mg	261	0,07 (0,16)	0,08 (0,20)	0,02 (0,15)	0,01 (0,01)	0,04 [0,00; 0,07]	p = 0,03
Risperidon 2-6 mg	112	0,10 (0,23)	0,07 (0,16)	-0,04 (0,18)	-0,03 (0,02)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall; LS = *Least Squares*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95)“ für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Olanzapin							
Studie D1050231							
≤ 95							
Lurasidon gepoolt	124	0,06 (0,15)	0,09 (0,25)	0,03 (0,21)	0,02 (0,02)	-0,02 [-0,08; 0,04]	p = 0,48
Olanzapin 15 mg	66	0,09 (0,26)	0,11 (0,26)	0,02 (0,20)	0,04 (0,02)		
> 95							
Lurasidon gepoolt	113	0,11 (0,29)	0,16 (0,27)	0,06 (0,31)	0,05 (0,02)	0,09 [0,02; 0,16]	p = 0,01
Olanzapin 15 mg	56	0,12 (0,24)	0,08 (0,15)	-0,04 (0,22)	-0,04 (0,03)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. b. = nicht berechenbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety* -Population.

Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienarm**					**Lurasidon vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**			**Change from Baseline (adjustiert) LS Mean (SE)**	**LS means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
		Studien beginn	**Ende**	**Change from Baseline (nicht adjustiert)**			
Vergleich mit Quetiapin							
Studie D1050233							
< 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	67	0,10 (0,24)	0,07 (0,14)	-0,03 (0,16)	-0,02 (0,01)	-0,01 [-0,05; 0,03]	p = 0,66
Quetiapin XR 600 mg	34	0,07 (0,13)	0,06 (0,12)	-0,01 (0,11)	-0,01 (0,02)		
≥ 5 Jahre							
Lurasidon gepoolt	179	0,10 (0,19)	0,11 (0,20)	0,01 (0,21)	0,00 (0,01)	0,05 [0,01; 0,09]	p = 0,03
Quetiapin XR 600 mg	82	0,12 (0,22)	0,06 (0,13)	-0,07 (0,20)	-0,05 (0,02)		
Interaktions-p-Wert							p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für *Change from Baseline*

KI = Konfidenzintervall, LS = *Least Squares*, n. b. = nicht berechenbar, SD = *Standard Deviation*, SE = *Standard Error*, SMD: *Standardized Mean Difference*

Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

4.3.1.3.2.1.8.13 Endpunkt QT-Intervall-Verlängerung - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 55 Jahre vs. ≥ 55 Jahre)“ für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
< 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	178	4 (2,2)	0,36 [0,08; 1,55] p = 0,17	0,35 [0,07; 1,60] p = 0,17	-0,04 [-0,13; 0,05] p = 0,47
Risperidon 4 mg	48	3 (6,3)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	76	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	17	0 (0,0)			
Studie D1050237					
< 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	356	39 (11,0)	0,66 [0,42; 1,03] p = 0,07	0,62 [0,37; 1,04] p = 0,07	-0,06 [-0,12; 0,01] p = 0,11
Risperidon 2-6 mg	175	29 (16,6)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	51	7 (13,7)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 2-6 mg	19	0 (0,0)			
Meta-Analyse < 55 Jahre			0,63 [0,41; 0,96] p = 0,03	0,58 [0,36; 0,95] p = 0,03	-0,05 [-0,10; -0,00] p = 0,04
Meta-Analyse ≥ 55 Jahre			5,77 [0,35; 96,39] p = 0,22	6,57 [0,36; 120,87] p = 0,20	0,06 [-0,08; 0,21] p = 0,40
Interaktions-p-Wert			p = 0,13	p = 0,11	p = 0,15

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
a: Anzahl Patienten in der Auswertung ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

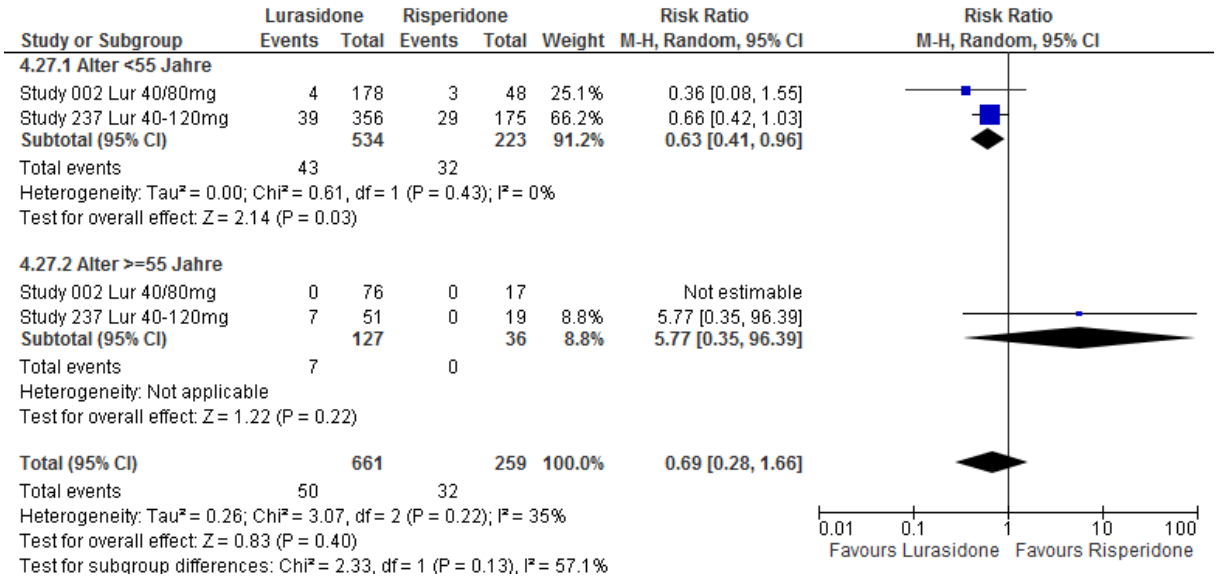

Abbildung 74: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

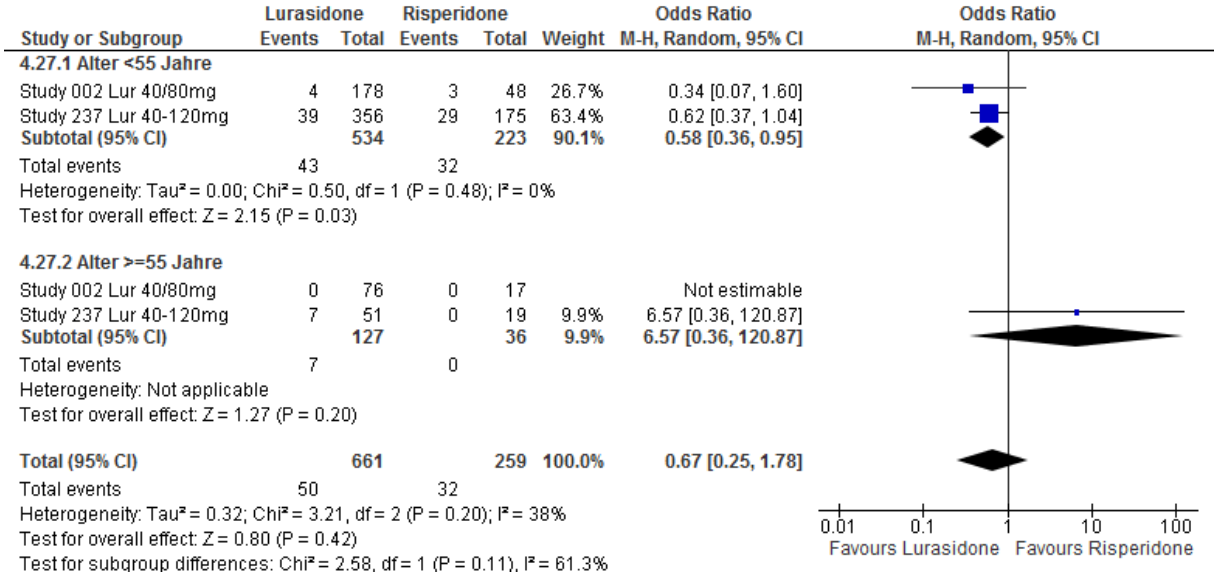

Abbildung 75: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

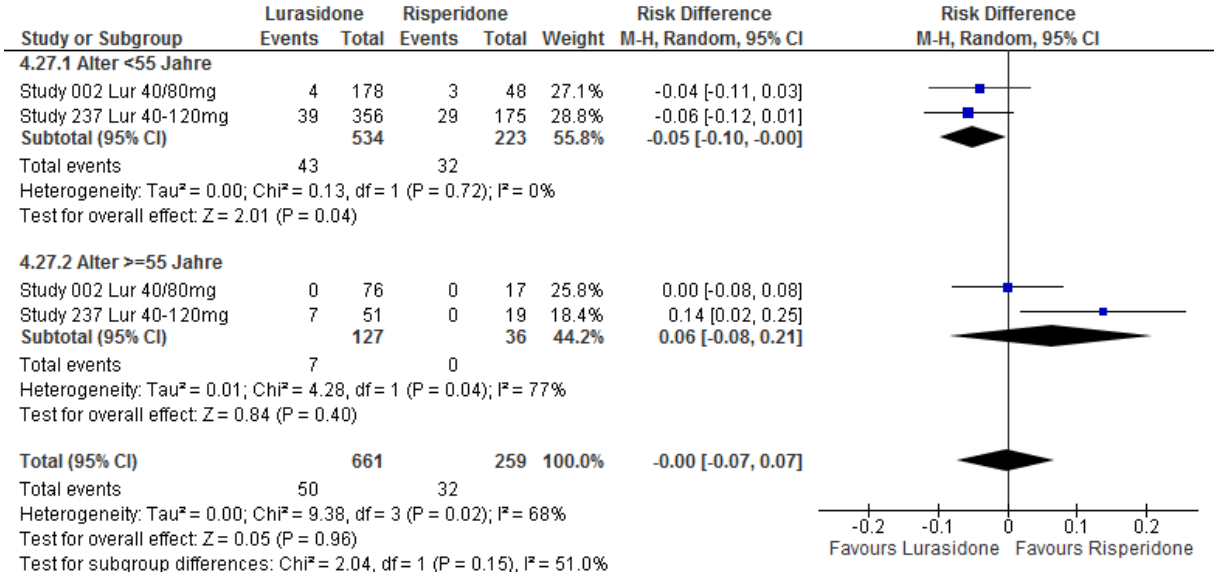

Abbildung 76: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Alter; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt "„QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie 1050233					
Europa					
Lurasidon gepoolt	102	6 (5,9)	n. b.	n. b.	n. b.
Quetiapin XR 600 mg	49	0 (0,0)			
Nicht-Europa					
Lurasidon gepoolt	126	7 (5,6)	0,66 [0,22; 1,98] p = 0,45	0,64 [0,19; 2,09] p = 0,46	-0,03 [-0,12; 0,07] p = 0,69
Quetiapin XR 600 mg	59	5 (8,5)			
Interaktions-p-Wert			p = 0,15	p = 0,14	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Ethnizität (Weiß vs. Nicht-Weiß)“ für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Studie**	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR [95 %-KI]** **p-Wert**	**OR [95 %-KI]** **p-Wert**	**ARR [95 %-KI]** **p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
Weiß					
Lurasidon gepoolt	0	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Risperidon 4 mg	0	0 (0,0)			
Nicht-Weiß					
Lurasidon gepoolt	254	4 (1,6)	0,34 [0,08; 1,49] p = 0,15	0,33 [0,07; 1,52] p = 0,15	-0,03 [-0,09; 0,03] p = 0,45
Risperidon 4 mg	65	3 (4,6)			
Studie D1050237					
Weiß					
Lurasidon 40-120 mg	148	17 (11,5)	1,07 [0,50; 2,30] p = 0,86	1,08 [0,46; 2,55] p = 0,86	0,01 [-0,09; 0,10] p = 0,97
Risperidon 2-6 mg	84	9 (10,7)			
Nicht-Weiß					
Lurasidon 40-120 mg	259	29 (11,2)	0,62 [0,37; 1,04] p = 0,07	0,57 [0,31; 1,05] p = 0,07	-0,07 [-0,16; 0,02] p = 0,13
Risperidon 2-6 mg	110	20 (18,2)			
Meta-Analyse Europa			1,07 [0,50; 2,30] p = 0,86	1,08 [0,46; 2,55] p = 0,86	0,01 [-0,08; 0,09] p = 0,86
Meta-Analyse Nicht-Europa			0,58 [0,35; 0,94] p = 0,03	0,53 [0,30; 0,93] p = 0,03	-0,04 [-0,09; 0,00] p = 0,06
Interaktions-p-Wert			p = 0,18	p = 0,17	p = 0,30

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

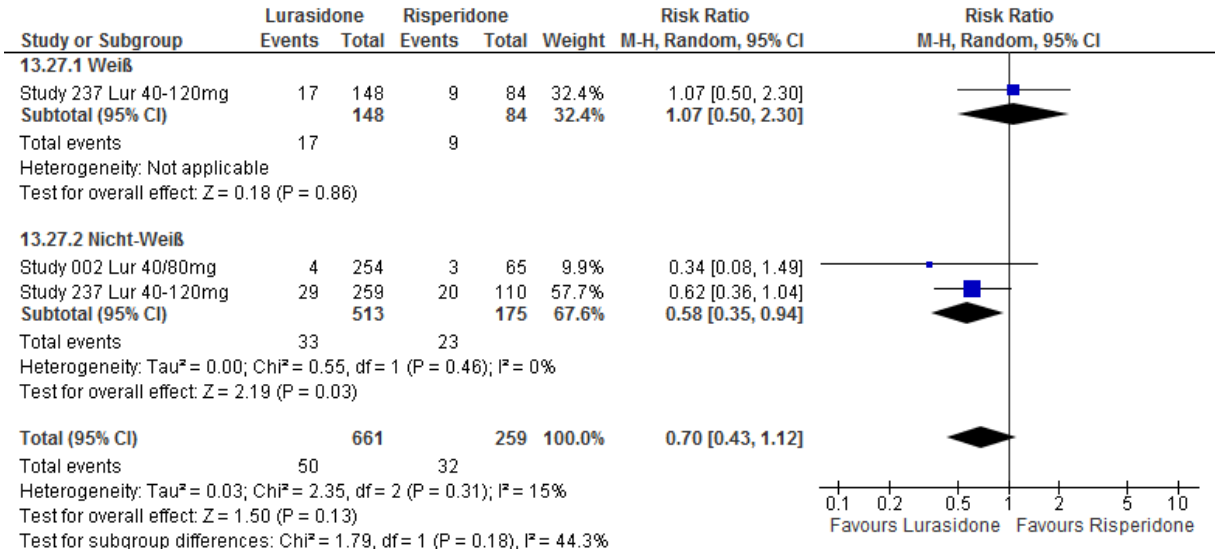

Abbildung 77: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

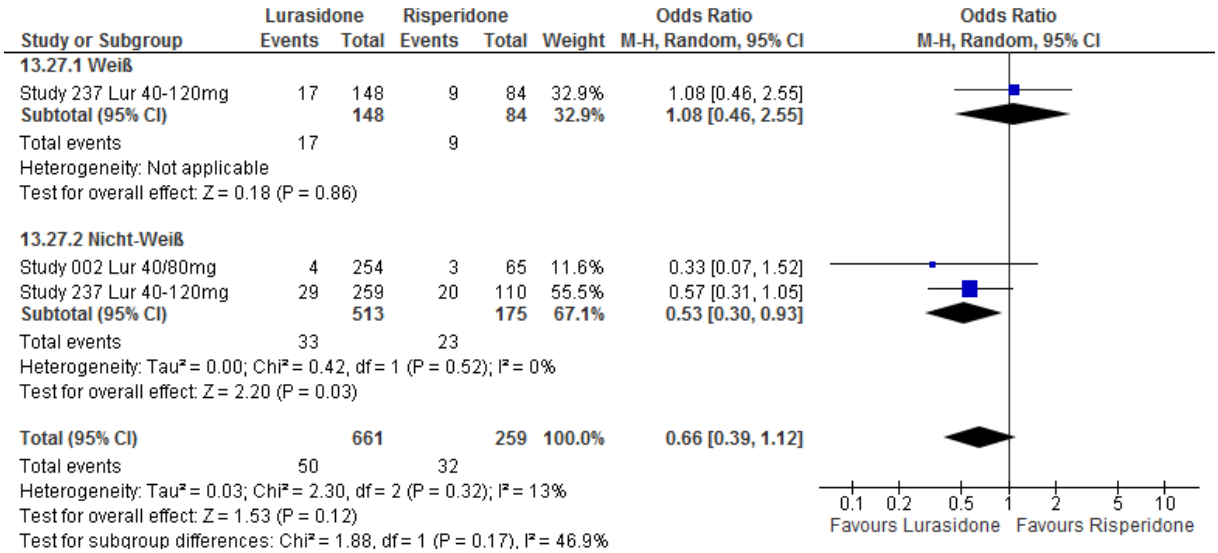

Abbildung 78: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

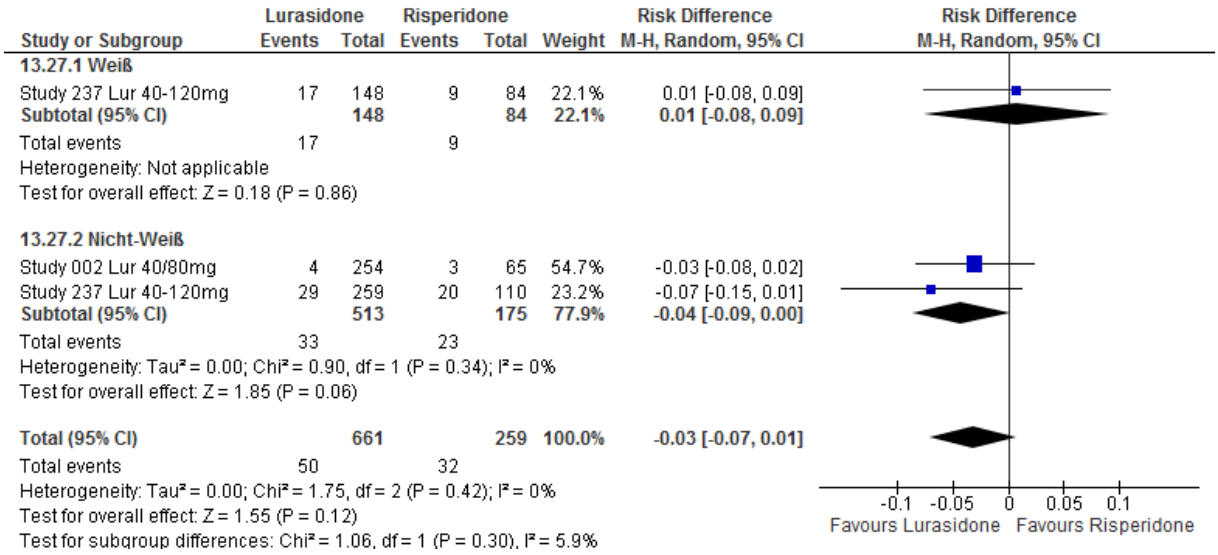

Abbildung 79: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Ethnizität; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre)“ für den Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Studienarm**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] p-Wert**	**OR [95 %-KI] p-Wert**	**ARR [95 %-KI] p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
< 5 Jahre					
Lurasidon gepoolt	42	1 (2,4)	0,29 [0,02; 4,24] p = 0,36	0,27 [0,02; 4,64] p = 0,37	-0,06 [-0,28; 0,16] p = 0,94
Risperidon 4 mg	12	1 (8,3)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon gepoolt	203	3 (1,5)	0,75 [0,08; 7,10] p = 0,81	0,75 [0,08; 7,36] p = 0,81	-0,01 [-0,06; 0,05] p = 0,73
Risperidon 4 mg	51	1 (2,0)			
Studie D1050237					
< 5 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	67	4 (6,0)	0,32 [0,10; 1,05] p = 0,06	0,28 [0,07; 1,06] p = 0,06	-0,13 [-0,30; 0,04] p = 0,16
Risperidon 2-6 mg	32	6 (18,8)			
≥ 55 Jahre					
Lurasidon 40-120 mg	340	42 (12,4)	0,87 [0,54; 1,40] p = 0,56	0,85 [0,49; 1,47] p = 0,57	-0,02 [-0,09; 0,05] p = 0,67
Risperidon 2-6 mg	162	23 (14,2)			
Meta-Analyse < 5 Jahre			0,31 [0,11; 0,93] p = 0,04	0,27 [0,08; 0,92] p = 0,04	-0,10 [-0,21; 0,01] p = 0,08
Meta-Analyse ≥ 5 Jahre			0,86 [0,54; 1,37] p = 0,54	0,85 [0,50; 1,44] p = 0,54	-0,01 [-0,04; 0,03] p = 0,62
Interaktions-p-Wert			p = 0,09	p = 0,10	p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
ARR = Absolute Risikoreduktion, KI = Konfidenzintervall, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko

Endpunkt Studie	Studienarm		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.					

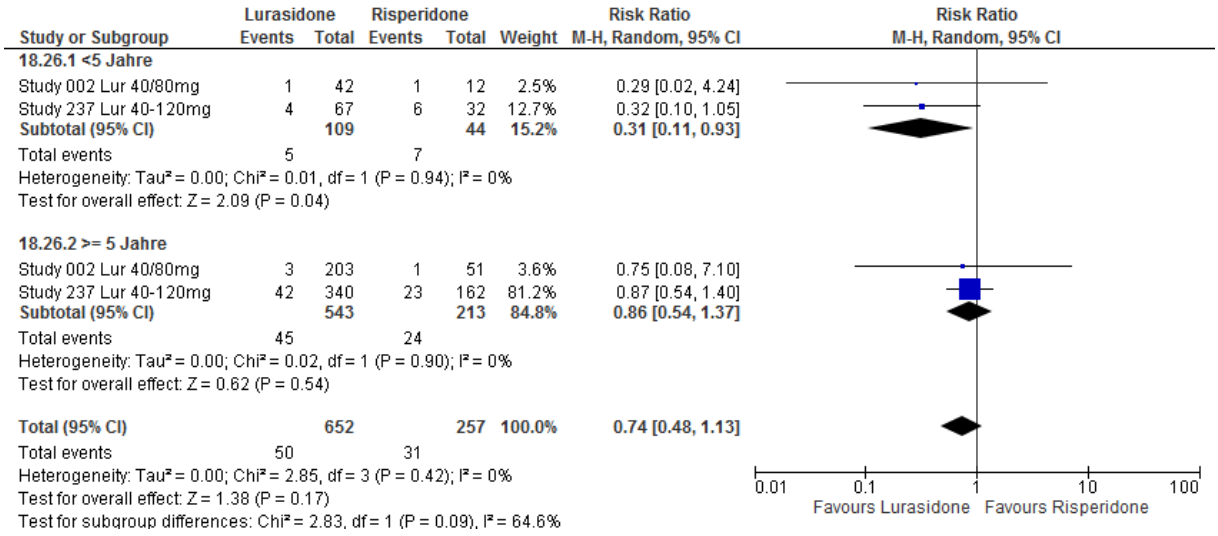

Abbildung 80: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Relatives Risiko)

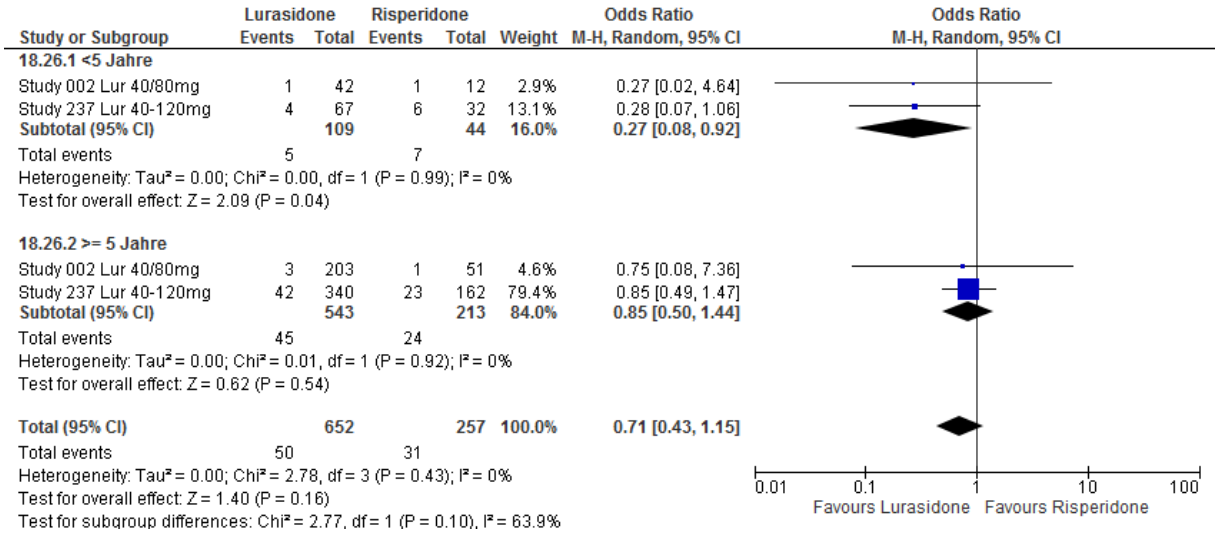

Abbildung 81: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (*Odds Ratio*)

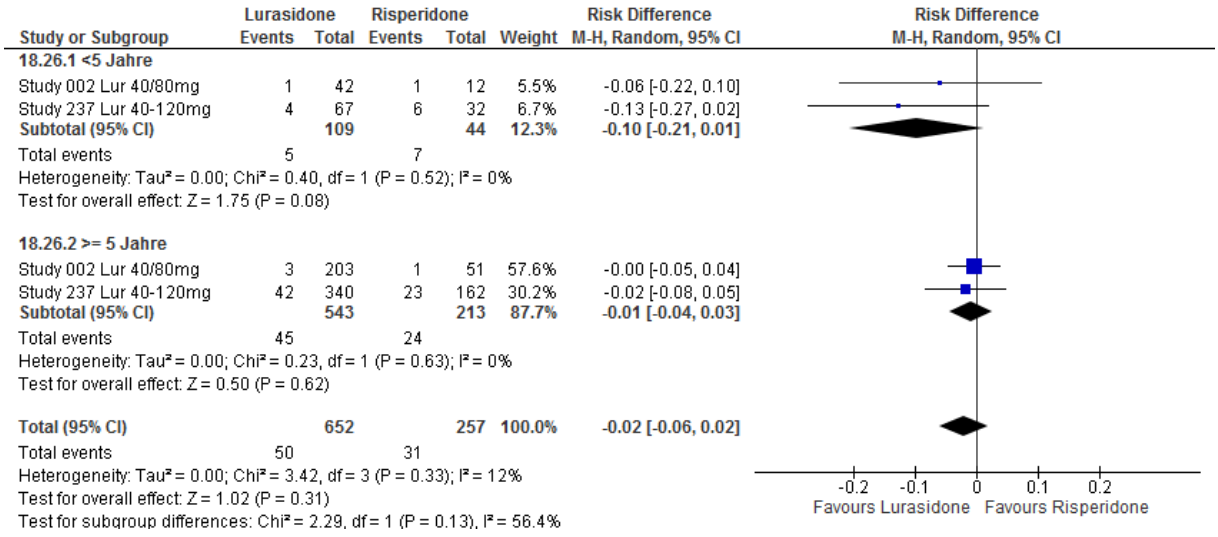

Abbildung 82: Meta-Analyse für Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ aus RCT – Subgruppenanalyse nach Dauer der Erkrankung; Lurasidon versus Risperidon (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.2 A priori definierte Subgruppen – RCT

Tabelle 4-9 gibt einen Überblick über die a priori definierten Subgruppen zu allen Endpunkten, die in den eingeschlossenen Studien untersucht wurden. Nachfolgend werden die Ergebnisse der a priori definierten Subgruppen pro Studie für die Dossier-relevanten Endpunkte dargestellt.

4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt) – RCT

4.3.1.3.2.2.1.1 Studie D1001002

Table 15.2-71 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Age

Full Analysis Set

Age: <65

Visit	Placebo N=120	SM-13496 40 mg N=111	SM-13496 80 mg N=117	Risperidone 4 mg N=61
Baseline mean (SD)	93.4 (15.05)	90.8 (14.69)	90.7 (15.91)	87.3 (13.04)
Mean (SD)	-5.1 (17.15)	-6.9 (15.30)	-4.8 (14.40)	-5.9 (13.36)
Median	-4.5	-6.5	-4.0	-5.0
Min, Max	-64, 44	-49, 40	-50, 48	-42, 40
LOCF Endpoint				
n	120	111	117	61
Baseline mean (SD)	92.8 (15.02)	91.1 (16.03)	91.8 (15.80)	88.9 (13.84)
Mean (SD)	-2.1 (21.04)	-5.8 (20.47)	-4.2 (18.44)	-7.6 (17.63)
Median	-3.0	-6.0	-3.0	-6.0
Min, Max	-66, 59	-54, 83	-55, 54	-46, 51

Abbildung 83: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 65 Jahre

Table 15.2-71 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Age

Full Analysis Set

Age: >=65

Visit	Placebo N=9	SM-13496 40 mg N=14	SM-13496 80 mg N=12	Risperidone 4 mg N=3
Baseline				
n	9	14	12	3
Mean (SD)	92.8 (10.08)	98.1 (21.31)	96.1 (9.06)	89.7 (11.59)
Median	95.0	98.0	99.5	84.0
Min, Max	82, 112	73, 135	78, 107	82, 103
LOCF Endpoint				
n	9	14	12	3
Baseline mean (SD)	92.8 (10.08)	98.1 (21.31)	96.1 (9.06)	89.7 (11.59)
Mean (SD)	-7.8 (13.93)	-8.2 (21.47)	-5.5 (18.78)	2.0 (5.29)
Median	0.0	-6.0	-4.0	4.0
Min, Max	-29, 6	-51, 36	-54, 22	-4, 6

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 84: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 65 Jahre

Table 11.1-14 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Sex (FAS)

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
Female				
n	57	50	47	29
Baseline mean (SD)	93.4 (15.38)	92.8 (18.50)	94.0 (15.59)	89.1 (10.56)
Mean (SD)	0.3 (19.33)	-5.9 (22.81)	-1.6 (20.48)	-6.1 (18.61)
Median	0.0	-6.5	-3.0	-6.0
Min, Max	-51, 46	-41, 83	-55, 54	-43, 51
Male				
n	72	75	82	35
Baseline mean (SD)	92.3 (14.23)	91.3 (15.57)	91.1 (15.18)	88.7 (15.94)
Mean (SD)	-4.7 (21.49)	-6.2 (18.98)	-5.8 (17.03)	-8.0 (16.46)
Median	-4.5	-6.0	-4.0	-5.0
Min, Max	-66, 59	-54, 40	-55, 43	-46, 39

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 85: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-3 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score – Observed and Change from Baseline by Country (FAS)

			Change from baseline at LOCF Endpoint			Treatment difference vs placebo			
	n	Baseline mean (SD)	LS mean	SE	95% CI	LS mean diff.	SE	95% CI	*P* value
Japan									
Placebo	61	95.8 (12.97)	-1.2	2.50	(-6.1, 3.7)				
SM-13496 40 mg	63	96.7 (17.91)	-9.1	2.46	(-14.0, -4.3)	-7.9	3.51	(-14.8, -1.0)	0.025
SM-13496 80 mg	64	96.3 (15.09)	-3.7	2.44	(-8.5, 1.1)	-2.5	3.49	(-9.3, 4.4)	0.482
Risperidone 4 mg	33	92.4 (14.30)	-3.0	3.40	(-9.7, 3.7)	-1.8	4.22	(-10.1, 6.5)	0.670
Taiwan									
Placebo	38	87.7 (15.87)	-4.9	3.17	(-11.1, 1.3)				
SM-13496 40 mg	34	83.9 (13.79)	-4.6	3.35	(-11.1, 2.0)	0.3	4.61	(-8.7, 9.4)	0.942
SM-13496 80 mg	37	83.4 (11.58)	-6.3	3.21	(-12.6, 0.0)	-1.4	4.51	(-10.3, 7.5)	0.756
Risperidone 4 mg	16	82.3 (7.68)	-10.9	4.88	(-20.5, -1.3)	-6.0	5.82	(-17.4, 5.5)	0.305
Korea									
Placebo	30	93.2 (15.22)	-2.1	3.56	(-9.1, 4.9)				
SM-13496 40 mg	28	90.7 (13.52)	-0.9	3.69	(-8.2, 6.3)	1.2	5.13	(-8.9, 11.3)	0.820
SM-13496 80 mg	28	94.5 (15.96)	-3.1	3.69	(-10.3, 4.2)	-1.0	5.13	(-11.1, 9.1)	0.850
Risperidone 4 mg	15	88.3 (15.21)	-12.2	5.04	(-22.1, -2.3)	-10.1	6.17	(-22.2, 2.0)	0.103
Treatment*subgroup interaction *P* value									0.309

- LS means, CIs and *P* values for each treatment group versus placebo are from an ANOVA of the change from baseline score, using treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction as fixed factors.

Abbildung 86: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-15 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Sex and Country (FAS)

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
Female				
n	30	26	28	18
Baseline mean (SD)	96.6 (14.77)	97.7 (20.58)	96.8 (15.34)	91.4 (11.53)
Mean (SD)	-2.2 (20.43)	-7.7 (22.43)	-0.5 (17.92)	-8.0 (17.37)
Median	0.0	-9.0	0.0	-7.0
Min, Max	-51, 46	-41, 83	-55, 41	-43, 40
Male				
n	31	37	36	15
Baseline mean (SD)	95.1 (11.15)	96.1 (16.04)	95.8 (15.09)	93.5 (17.42)
Mean (SD)	-0.3 (25.55)	-10.2 (18.12)	-6.1 (17.91)	2.9 (13.28)
Median	2.0	-6.0	-2.0	0.0
Min, Max	-66, 59	-54, 40	-55, 28	-16, 39

Abbildung 87: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan

Table 11.1-15 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Sex and Country (FAS) (Cont.)

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
Female				
n	17	11	14	5
Baseline mean (SD)	86.1 (14.51)	82.6 (13.30)	84.4 (10.28)	83.6 (5.41)
Mean (SD)	-0.8 (17.34)	-4.6 (23.11)	-6.4 (19.83)	-6.0 (10.70)
Median	1.0	-4.0	-7.0	-4.0
Min, Max	-28, 37	-31, 56	-37, 36	-24, 3
Male				
n	21	23	23	11
Baseline mean (SD)	89.0 (17.12)	84.5 (14.28)	82.9 (12.49)	81.7 (8.70)
Mean (SD)	-8.2 (15.66)	-4.5 (16.57)	-6.3 (18.13)	-13.1 (12.20)
Median	-7.0	-6.0	-11.0	-10.0
Min, Max	-53, 15	-30, 30	-38, 43	-30, 2

Abbildung 88: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
Female				
n	10	13	5	6
Baseline mean (SD)	96.5 (15.79)	91.8 (14.86)	105.4 (17.87)	87.0 (9.72)
Mean (SD)	9.7 (18.02)	-3.4 (24.82)	5.6 (35.03)	-0.3 (27.72)
Median	4.5	-5.0	-4.0	-9.0
Min, Max	-12, 34	-37, 36	-32, 54	-26, 51
Male				
n	20	15	23	9
Baseline mean (SD)	91.6 (15.07)	89.8 (12.69)	92.1 (14.88)	89.1 (18.55)
Mean (SD)	-8.0 (19.45)	1.2 (22.87)	-5.0 (15.10)	-20.1 (15.24)
Median	-8.0	-2.0	-5.0	-17.0
Min, Max	-40, 25	-43, 39	-40, 24	-46, -2

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 89: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

Table 11.1-16 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Prior Antipsychotics Status (FAS)

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
No				
n	4	8	3	5
Baseline mean (SD)	104.3 (6.85)	91.6 (20.98)	96.3 (19.09)	94.0 (18.48)
Mean (SD)	-13.5 (42.40)	-17.4 (15.68)	18.0 (25.51)	-18.0 (16.51)
Median	-23.5	-19.5	28.0	-10.0
Min, Max	-51, 44	-37, 9	-11, 37	-43, -2
Atypical				
n	74	75	72	44
Baseline mean (SD)	93.2 (15.45)	93.5 (16.33)	93.0 (13.94)	88.5 (13.91)
Mean (SD)	-1.1 (20.67)	-7.4 (19.22)	-5.8 (16.31)	-6.7 (17.76)
Median	0.5	-6.0	-3.5	-6.0
Min, Max	-66, 59	-54, 39	-55, 41	-46, 51
Typical				
n	41	35	41	13
Baseline mean (SD)	92.1 (14.82)	89.4 (15.45)	89.8 (17.55)	87.9 (11.74)
Mean (SD)	-2.4 (18.11)	-0.5 (24.69)	-3.2 (18.60)	-6.0 (17.01)
Median	-4.0	-5.0	-6.0	-5.0
Min, Max	-40, 39	-41, 83	-55, 43	-27, 39
Typical + Atypical				
n	10	7	13	2
Baseline mean (SD)	88.5 (8.10)	87.9 (23.59)	94.1 (15.41)	91.5 (16.26)
Mean (SD)	-9.1 (20.36)	-6.0 (4.69)	-4.6 (25.19)	3.5 (0.71)
Median	-10.0	-7.0	-1.0	3.5
Min, Max	-47, 33	-12, 0	-54, 54	3, 4

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 90: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach vorheriger antipsychotischer Status aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-17 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Prior Antipsychotics Status and Country (FAS)

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
No				
n	2	2	1	2
Baseline mean (SD)	101.5 (3.54)	88.0 (16.97)	89.0 (-)	89.5 (4.95)
Mean (SD)	-3.5 (67.18)	-11.0 (28.28)	37.0 (-)	-26.5 (23.33)
Median	-3.5	-11.0	37.0	-26.5
Min, Max	-51, 44	-31, 9	37, 37	-43, -10
Atypical				
n	43	42	43	24
Baseline mean (SD)	95.3 (11.86)	97.4 (17.72)	94.9 (13.69)	91.9 (15.75)
Mean (SD)	-1.0 (21.92)	-13.2 (14.75)	-3.3 (17.37)	-3.5 (14.71)
Median	1.0	-9.0	-1.0	-3.0
Min, Max	-66, 59	-54, 9	-55, 41	-35, 40
Typical				
n	8	13	11	5
Baseline mean (SD)	105.1 (19.25)	98.8 (16.52)	103.9 (21.27)	96.0 (10.72)
Mean (SD)	9.4 (22.06)	2.5 (31.79)	-6.5 (17.94)	6.2 (18.94)
Median	11.0	-6.0	-3.0	0.0
Min, Max	-18, 39	-41, 83	-55, 13	-9, 39
Typical+Atypical				
n	8	6	9	2
Baseline mean (SD)	88.0 (6.72)	90.7 (24.52)	94.2 (11.87)	91.5 (16.26)
Mean (SD)	-12.8 (15.52)	-5.3 (4.76)	-6.4 (18.28)	3.5 (0.71)
Median	-10.0	-5.0	-1.0	3.5
Min, Max	-47, 4	-12, 0	-54, 7	3, 4

Abbildung 91: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach vorheriger antipsychotischer Status und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan

Table 11.1-17 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Prior Antipsychotics Status and Country (FAS) (Cont.)

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
No				
n	1	2	0	0
Baseline mean (SD)	114.0 (-)	70.5 (0.71)		
Mean (SD)	-8.0 (-)	-18.0 (16.97)		
Median	-8.0	-18.0		
Min, Max	-8, -8	-30, -6		
Atypical				
n	19	15	16	10
Baseline mean (SD)	86.8 (17.33)	88.3 (15.17)	82.1 (6.86)	83.4 (9.64)
Mean (SD)	-4.6 (17.94)	-0.5 (18.62)	-12.2 (14.81)	-10.9 (13.03)
Median	-3.0	-3.0	-14.0	-7.5
Min, Max	-53, 32	-30, 30	-38, 15	-30, 3
Typical				
n	18	16	20	6
Baseline mean (SD)	87.2 (13.72)	82.3 (12.11)	85.2 (14.28)	80.5 (1.87)
Mean (SD)	-5.0 (16.16)	-6.3 (19.26)	-2.0 (20.60)	-10.8 (10.89)
Median	-8.5	-6.0	-9.0	-7.5
Min, Max	-28, 37	-31, 56	-37, 43	-24, 2
Typical+Atypical				
n	0	1	1	0
Baseline mean (SD)		71.0 (-)	71.0 (-)	
Mean (SD)		-10.0 (-)	2.0 (-)	
Median		-10.0	2.0	
Min, Max		-10, -10	2, 2	

Abbildung 92: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach vorheriger antipsychotischer Status und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 11.1-17 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Prior Antipsychotics Status and Country (FAS) (Cont.)

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
No				
n	1	4	2	3
Baseline mean (SD)	100.0 (-)	104.0 (20.51)	100.0 (25.46)	97.0 (25.24)
Mean (SD)	-39.0 (-)	-20.3 (13.15)	8.5 (27.58)	-12.3 (12.34)
Median	-39.0	-19.5	8.5	-9.0
Min, Max	-39, -39	-37, -5	-11, 28	-26, -2
Atypical				
n	12	18	13	10
Baseline mean (SD)	95.6 (21.50)	88.7 (11.31)	100.5 (14.20)	85.3 (11.22)
Mean (SD)	4.2 (20.59)	0.3 (24.73)	-6.1 (12.88)	-10.2 (26.92)
Median	-0.5	-2.5	-5.0	-10.5
Min, Max	-28, 34	-43, 39	-32, 14	-46, 51
Typical				
n	15	6	10	2
Baseline mean (SD)	91.2 (9.20)	88.0 (11.56)	83.5 (10.02)	90.0 (22.63)
Mean (SD)	-5.7 (16.65)	8.3 (19.57)	-2.0 (16.28)	-22.0 (7.07)
Median	-4.0	6.5	-4.5	-22.0
Min, Max	-40, 23	-17, 39	-25, 24	-27, -17
Typical+Atypical				
n	2	0	3	0
Baseline mean (SD)	90.5 (16.26)		101.3 (22.72)	
Mean (SD)	5.5 (38.89)		-1.3 (49.17)	
Median	5.5		-18.0	
Min, Max	-22, 33		-40, 54	

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 93: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse nach vorheriger antipsychotischer Status und Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

Table 11.1-18 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Illness (FAS)

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
<1 year				
n	4	3	7	2
Baseline mean (SD)	83.0 (14.45)	83.3 (4.93)	87.9 (12.02)	80.0 (8.49)
Mean (SD)	-7.0 (24.81)	-3.0 (13.08)	-24.3 (21.79)	-28.5 (20.51)
Median	-4.0	-9.0	-29.0	-28.5
Min, Max	-39, 19	-12, 12	-54, 2	-43, -14
>=1 to <5 years				
n	15	17	14	10
Baseline mean (SD)	94.0 (16.89)	93.1 (15.29)	88.4 (13.70)	90.2 (16.48)
Mean (SD)	-1.7 (26.13)	-10.9 (14.16)	-6.4 (19.35)	-11.9 (15.26)
Median	-3.0	-10.0	-7.5	-6.5
Min, Max	-51, 46	-30, 29	-34, 28	-46, 1
>=5 to <10 years				
n	21	22	13	5
Baseline mean (SD)	92.9 (17.48)	93.0 (15.37)	98.0 (17.80)	76.2 (7.29)
Mean (SD)	-8.2 (22.39)	-5.9 (24.77)	-4.7 (16.56)	-3.0 (33.79)
Median	-2.0	-5.5	-9.0	-6.0
Min, Max	-53, 25	-54, 39	-26, 28	-36, 51
>=10 years				
n	82	79	90	46
Baseline mean (SD)	92.3 (13.81)	91.4 (17.60)	92.3 (15.02)	90.3 (13.30)
Mean (SD)	0.2 (19.18)	-4.9 (20.84)	-2.1 (17.66)	-5.4 (15.20)
Median	1.0	-6.0	-2.5	-5.5
Min, Max	-66, 59	-51, 83	-55, 54	-35, 40

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 94: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung nach Region aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-19 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Illness and Country (FAS)

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
<1 year				
n	1	2	4	2
Baseline mean (SD)	71.0 (-)	85.0 (5.66)	88.3 (10.56)	80.0 (8.49)
Mean (SD)	19.0 (-)	-10.5 (2.12)	-22.5 (28.86)	-28.5 (20.51)
Median	19.0	-10.5	-19.0	-28.5
Min, Max	19, 19	-12, -9	-54, 2	-43, -14
>=1 to <5 years				
n	8	7	8	3
Baseline mean (SD)	98.0 (9.12)	101.7 (12.72)	93.4 (15.75)	89.7 (15.31)
Mean (SD)	-7.3 (27.86)	-15.7 (10.05)	-5.6 (20.99)	-10.0 (8.72)
Median	-8.0	-16.0	-7.5	-14.0
Min, Max	-51, 46	-28, -1	-34, 28	-16, 0
>=5 to <10 years				
n	7	9	5	1
Baseline mean (SD)	92.1 (11.29)	94.7 (11.10)	103.0 (14.21)	70.0 (-)
Mean (SD)	-15.3 (21.78)	-18.8 (18.23)	-6.8 (11.30)	-6.0 (-)
Median	-20.0	-12.0	-8.0	-6.0
Min, Max	-47, 15	-54, 2	-20, 7	-6, -6
>=10 years				
n	44	42	46	27
Baseline mean (SD)	96.6 (13.61)	96.6 (19.80)	96.2 (15.09)	94.4 (13.95)
Mean (SD)	2.1 (21.82)	-5.5 (21.18)	-1.5 (16.70)	-0.3 (15.62)
Median	2.0	-6.0	-0.5	-1.0
Min, Max	-66, 59	-51, 83	-55, 41	-35, 40

Abbildung 95: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan

Table 11.1-19 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Illness and Country (FAS) (Cont.)

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
<1 year				
n	2	0	3	0
Baseline mean (SD)	80.5 (13.44)		87.3 (16.29)	
Mean (SD)	-4.0 (11.31)		-26.7 (12.66)	
Median	-4.0		-29.0	
Min, Max	-12, 4		-38, -13	
>=1 to <5 years				
n	4	5	2	2
Baseline mean (SD)	72.8 (2.22)	77.0 (11.14)	80.5 (0.71)	84.5 (0.71)
Mean (SD)	-3.3 (25.04)	-13.6 (12.90)	-26.5 (2.12)	0.5 (0.71)
Median	-11.0	-6.0	-26.5	0.5
Min, Max	-23, 32	-30, -2	-28, -25	0, 1
>=5 to <10 years				
n	6	6	5	1
Baseline mean (SD)	86.8 (22.09)	87.2 (15.69)	81.6 (8.02)	74.0 (-)
Mean (SD)	-9.7 (22.34)	1.3 (20.84)	-11.6 (16.30)	2.0 (-)
Median	-5.0	-1.5	-15.0	2.0
Min, Max	-53, 7	-30, 30	-26, 15	2, 2
>=10 years				
n	22	22	24	13
Baseline mean (SD)	88.9 (14.62)	84.5 (14.21)	84.5 (12.47)	82.6 (8.19)
Mean (SD)	-1.9 (14.80)	-4.1 (19.43)	0.5 (17.03)	-13.6 (11.54)
Median	-1.0	-6.5	-2.0	-10.0
Min, Max	-28, 37	-31, 56	-22, 43	-30, 3

Abbildung 96: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 11.1-19 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Illness and Country (FAS) (Cont.)

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
<1 year				
n	1	1	0	0
Baseline mean (SD)	100.0 (-)	80.0 (-)		
Mean (SD)	-39.0 (-)	12.0 (-)		
Median	-39.0	12.0		
Min, Max	-39, -39	12, 12		
>=1 to <5 years				
n	3	5	4	5
Baseline mean (SD)	111.7 (16.26)	97.0 (9.80)	82.5 (8.96)	92.8 (21.65)
Mean (SD)	15.0 (24.02)	-1.6 (18.06)	2.0 (15.12)	-18.0 (18.96)
Median	23.0	-7.0	-3.0	-9.0
Min, Max	-12, 34	-18, 29	-10, 24	-46, -2
>=5 to <10 years				
n	8	7	3	3
Baseline mean (SD)	98.0 (18.79)	95.9 (20.25)	117.0 (9.54)	79.0 (8.54)
Mean (SD)	-1.0 (23.63)	4.4 (30.28)	10.3 (19.76)	-3.7 (47.61)
Median	2.5	1.0	14.0	-26.0
Min, Max	-40, 25	-43, 39	-11, 28	-36, 51
>=10 years				
n	16	15	20	6
Baseline mean (SD)	85.4 (8.79)	86.9 (9.91)	92.8 (14.67)	88.8 (13.08)
Mean (SD)	-2.1 (17.14)	-4.1 (23.20)	-6.6 (20.45)	-10.7 (11.88)
Median	-5.5	-3.0	-9.5	-10.5
Min, Max	-28, 33	-37, 39	-40, 54	-27, 9

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 97: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea

Table 11.1-20 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by DSM-IV Disease State (FAS)

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
Schizophrenia, disorganized type				
n	10	10	15	8
Baseline mean (SD)	97.6 (11.56)	90.9 (14.89)	91.6 (10.27)	96.4 (13.17)
Mean (SD)	13.8 (19.04)	-10.7 (13.86)	-8.0 (11.99)	1.6 (19.18)
Median	10.0	-6.0	-5.0	-3.0
Min, Max	-18, 46	-40, 3	-34, 11	-18, 39
Schizophrenia, catatonic type				
n	2	3	1	0
Baseline mean (SD)	99.0 (7.07)	100.7 (14.36)	128.0 (-)	
Mean (SD)	-17.0 (9.90)	-9.3 (17.16)	-20.0 (-)	
Median	-17.0	-12.0	-20.0	
Min, Max	-24, -10	-25, 9	-20, -20	
Schizophrenia, paranoid type				
n	80	85	82	36
Baseline mean (SD)	92.8 (15.54)	91.5 (16.28)	91.2 (14.77)	86.9 (11.72)
Mean (SD)	-4.1 (21.67)	-6.5 (22.33)	-3.1 (19.41)	-9.1 (17.02)
Median	-3.0	-7.0	-3.0	-7.0
Min, Max	-66, 39	-54, 83	-54, 54	-46, 51
Schizophrenia, residual type				
n	25	17	23	14
Baseline mean (SD)	89.9 (12.75)	86.3 (14.94)	94.8 (20.16)	89.0 (17.31)
Mean (SD)	-1.8 (19.98)	3.2 (15.93)	-5.6 (21.05)	-11.0 (13.36)
Median	-5.0	0.0	-3.0	-7.5
Min, Max	-40, 59	-27, 36	-55, 43	-36, 9
Schizophrenia, undifferentiated type				
n	12	10	8	6
Baseline mean (SD)	94.2 (16.22)	103.1 (22.38)	91.6 (8.19)	90.3 (15.83)
Mean (SD)	-5.0 (10.14)	-12.6 (13.88)	-3.5 (8.04)	2.2 (22.11)
Median	-7.0	-7.5	0.5	-1.0
Min, Max	-18, 12	-41, 1	-16, 5	-23, 40

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 98: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-21 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by DSM-IV Disease State and Country (FAS)

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
Schizophrenia, disorganized type				
n	8	9	13	6
Baseline mean (SD)	96.6 (11.03)	93.1 (13.94)	94.2 (8.12)	97.0 (14.03)
Mean (SD)	14.9 (21.39)	-10.8 (14.70)	-6.3 (11.30)	6.7 (19.61)
Median	10.5	-6.0	-4.0	2.0
Min, Max	-18, 46	-40, 3	-34, 11	-16, 39
Schizophrenia, catatonic type				
n	2	3	1	0
Baseline mean (SD)	99.0 (7.07)	100.7 (14.36)	128.0 (-)	
Mean (SD)	-17.0 (9.90)	-9.3 (17.16)	-20.0 (-)	
Median	-17.0	-12.0	-20.0	
Min, Max	-24, -10	-25, 9	-20, -20	
Schizophrenia, paranoid type				
n	41	41	38	18
Baseline mean (SD)	95.3 (13.30)	96.2 (17.58)	94.9 (14.48)	90.1 (10.67)
Mean (SD)	-4.2 (22.81)	-8.2 (22.65)	0.2 (18.16)	-8.2 (13.20)
Median	0.0	-9.0	0.0	-5.0
Min, Max	-66, 39	-54, 83	-54, 41	-43, 6
Schizophrenia, residual type				
n	2	2	4	3
Baseline mean (SD)	84.5 (6.36)	80.0 (4.24)	117.0 (27.65)	101.0 (30.81)
Mean (SD)	25.0 (48.08)	-5.5 (7.78)	-28.0 (31.19)	-2.0 (4.58)
Median	25.0	-5.5	-28.5	-3.0
Min, Max	-9, 59	-11, 0	-55, 0	-6, 3
Schizophrenia, undifferentiated type				
n	8	8	8	6
Baseline mean (SD)	99.8 (15.39)	106.1 (24.17)	91.6 (8.19)	90.3 (15.83)
Mean (SD)	-4.8 (11.42)	-12.8 (14.12)	-3.5 (8.04)	2.2 (22.11)
Median	-4.0	-7.5	0.5	-1.0
Min, Max	-18, 12	-41, -2	-16, 5	-23, 40

Abbildung 99: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan

Table 11.1-21 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by DSM-IV Disease State and Country (FAS) (Cont.)

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
Schizophrenia, disorganized type				
n	2	1	2	2
Baseline mean (SD)	101.5 (17.68)	71.0 (-)	75.0 (7.07)	94.5 (14.85)
Mean (SD)	9.5 (3.54)	-10.0 (-)	-19.0 (14.14)	-13.5 (6.36)
Median	9.5	-10.0	-19.0	-13.5
Min, Max	7, 12	-10, -10	-29, -9	-18, -9
Schizophrenia, catatonic type				
n	0	0	0	0
Baseline mean (SD)				
Mean (SD)				
Median				
Min, Max				
Schizophrenia, paranoid type				
n	27	25	26	10
Baseline mean (SD)	88.3 (17.02)	84.2 (15.32)	83.5 (10.85)	79.6 (4.79)
Mean (SD)	-5.4 (18.53)	-5.7 (18.74)	-8.9 (17.66)	-9.2 (12.35)
Median	-7.0	-6.0	-11.5	-5.0
Min, Max	-53, 37	-31, 56	-38, 36	-30, 3
Schizophrenia, residual type				
n	6	7	9	4
Baseline mean (SD)	81.3 (9.18)	83.0 (7.33)	85.0 (14.45)	83.0 (5.35)
Mean (SD)	-7.0 (11.30)	3.3 (18.45)	4.1 (18.94)	-13.8 (14.52)
Median	-7.0	0.0	-1.0	-14.5
Min, Max	-21, 6	-27, 29	-13, 43	-28, 2
Schizophrenia, undifferentiated type				
n	3	1	0	0
Baseline mean (SD)	85.7 (14.19)	96.0 (-)		
Mean (SD)	-5.7 (10.41)	-25.0 (-)		
Median	-9.0	-25.0		
Min, Max	-14, 6	-25, -25		

Abbildung 100: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 11.1-21 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by DSM-IV Disease State and Country (FAS) (Cont.)

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
Schizophrenia, disorganized type				
n	0	0	0	0
Baseline mean (SD)				
Mean (SD)				
Median				
Min, Max				
Schizophrenia, catatonic type				
n	0	0	0	0
Baseline mean (SD)				
Mean (SD)				
Median				
Min, Max				
Schizophrenia, paranoid type				
n	12	19	18	8
Baseline mean (SD)	94.2 (18.25)	90.9 (10.52)	94.3 (16.68)	89.1 (16.54)
Mean (SD)	-0.5 (25.48)	-3.6 (26.50)	-1.8 (23.25)	-11.3 (28.68)
Median	-3.5	-5.0	-6.5	-15.0
Min, Max	-39, 34	-43, 39	-40, 54	-46, 51
Schizophrenia, residual type				
n	17	8	10	7
Baseline mean (SD)	93.6 (13.02)	90.8 (20.41)	94.7 (15.43)	87.3 (14.80)
Mean (SD)	-3.1 (17.68)	5.3 (15.91)	-5.4 (11.08)	-13.3 (14.93)
Median	-4.0	-2.0	-3.5	-9.0
Min, Max	-40, 28	-10, 36	-23, 13	-36, 9
Schizophrenia, undifferentiated type				
n	1	1	0	0
Baseline mean (SD)	75.0 (-)	86.0 (-)		
Mean (SD)	-5.0 (-)	1.0 (-)		
Median	-5.0	1.0		
Min, Max	-5, -5	1, 1		

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 101: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

Table 11.1-22 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Baseline PANSS Total Score (FAS)

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
<80				
n	25	32	27	15
Baseline mean (SD)	74.2 (2.72)	74.4 (2.91)	74.7 (2.90)	74.8 (3.23)
Mean (SD)	-2.0 (14.72)	-5.8 (15.47)	-2.7 (14.28)	-14.3 (12.06)
Median	-5.0	-5.0	-3.0	-14.0
Min, Max	-27, 32	-33, 39	-38, 36	-36, 3
>=80 and <100				
n	69	58	66	34
Baseline mean (SD)	89.8 (5.82)	88.4 (5.87)	88.4 (6.19)	86.0 (4.70)
Mean (SD)	-1.2 (20.07)	-1.8 (21.10)	-4.9 (19.02)	-6.4 (19.33)
Median	0.0	-3.0	-5.0	-5.5
Min, Max	-51, 59	-40, 83	-54, 43	-46, 51
>=100 and <120				
n	26	25	27	13
Baseline mean (SD)	107.3 (4.71)	107.0 (5.14)	107.3 (5.20)	106.3 (2.63)
Mean (SD)	-4.7 (22.17)	-12.2 (24.67)	0.4 (18.38)	-2.1 (16.72)
Median	-7.5	-12.0	-3.0	-2.0
Min, Max	-40, 46	-54, 56	-55, 54	-27, 39
>=120				
n	9	10	9	2
Baseline mean (SD)	125.8 (3.77)	130.5 (9.50)	126.7 (9.07)	131.0 (7.07)
Mean (SD)	-7.6 (33.83)	-16.1 (14.06)	-18.8 (19.82)	0.5 (3.54)
Median	1.0	-8.5	-12.0	0.5
Min, Max	-66, 34	-41, -3	-55, 1	-2, 3

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 102: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-23 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Baseline PANSS Total Score and Country (FAS)

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
<80				
n	5	12	7	6
Baseline mean (SD)	74.6 (3.05)	76.0 (2.49)	76.0 (1.41)	75.5 (3.45)
Mean (SD)	-4.4 (16.79)	-5.8 (10.36)	-2.4 (12.30)	-10.7 (7.89)
Median	-7.0	-5.5	-3.0	-10.0
Min, Max	-27, 19	-33, 9	-18, 21	-23, -1
>=80 to <100				
n	39	27	35	16
Baseline mean (SD)	91.3 (5.35)	89.6 (5.96)	90.1 (6.12)	87.0 (4.35)
Mean (SD)	-0.8 (22.96)	-4.3 (22.55)	-2.2 (18.97)	-3.0 (19.07)
Median	0.0	-6.0	0.0	-1.0
Min, Max	-51, 59	-40, 83	-54, 41	-43, 40
>=100 to <120				
n	12	16	16	10
Baseline mean (SD)	107.7 (4.23)	107.0 (5.34)	106.7 (5.03)	106.7 (2.87)
Mean (SD)	3.0 (22.55)	-15.1 (20.83)	-3.4 (16.61)	0.9 (15.88)
Median	-0.5	-10.5	-1.5	-1.0
Min, Max	-24, 46	-54, 32	-55, 22	-16, 39
>=120				
n	5	8	6	1
Baseline mean (SD)	124.0 (3.87)	131.3 (10.21)	128.2 (11.03)	136.0 (-)
Mean (SD)	-11.8 (32.24)	-18.5 (14.85)	-14.3 (21.62)	3.0 (-)
Median	1.0	-15.0	-6.0	3.0
Min, Max	-66, 11	-41, -3	-55, 1	3, 3

Abbildung 103: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan

Table 11.1-23 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Baseline PANSS Total Score and Country (FAS) (Cont.)

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
<80				
n	15	16	15	5
Baseline mean (SD)	73.5 (2.59)	73.6 (2.94)	74.7 (3.29)	75.6 (3.21)
Mean (SD)	-1.1 (13.53)	-11.4 (11.43)	-0.1 (16.47)	-11.8 (14.94)
Median	-3.0	-6.5	-1.0	-10.0
Min, Max	-23, 32	-31, 2	-38, 36	-30, 3
>=80 to <100				
n	14	14	18	10
Baseline mean (SD)	87.2 (5.18)	86.9 (6.23)	84.8 (5.64)	83.4 (3.20)
Mean (SD)	-3.2 (16.20)	1.1 (17.31)	-10.8 (21.06)	-9.7 (11.34)
Median	-5.0	-3.0	-17.0	-5.5
Min, Max	-25, 37	-25, 30	-37, 43	-28, 2
>=100 to <120				
n	8	3	4	1
Baseline mean (SD)	109.9 (4.42)	111.7 (5.51)	110.0 (6.38)	105.0 (-)
Mean (SD)	-8.9 (15.01)	7.0 (44.24)	-9.3 (3.86)	-18.0 (-)
Median	-10.0	-5.0	-10.0	-18.0
Min, Max	-29, 12	-30, 56	-13, -4	-18, -18
>=120				
n	1	1	0	0
Baseline mean (SD)	130.0 (-)	122.0 (-)		
Mean (SD)	-53.0 (-)	-8.0 (-)		
Median	-53.0	-8.0		
Min, Max	-53, -53	-8, -8		

Abbildung 104: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 11.1-23 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Baseline PANSS Total Score and Country (FAS) (Cont.)

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
<80				
n	5	4	5	4
Baseline mean (SD)	75.8 (2.59)	72.8 (2.06)	73.2 (2.86)	72.8 (2.75)
Mean (SD)	-2.2 (19.16)	17.0 (23.73)	-10.8 (6.53)	-22.8 (12.07)
Median	-5.0	17.0	-13.0	-23.0
Min, Max	-22, 28	-5, 39	-18, -1	-36, -9
>=80 to <100				
n	16	17	13	8
Baseline mean (SD)	88.5 (6.62)	87.5 (5.32)	89.1 (5.38)	87.1 (6.08)
Mean (SD)	-0.6 (16.08)	-0.4 (22.27)	-4.0 (15.44)	-9.0 (27.71)
Median	0.0	-2.0	-5.0	-10.5
Min, Max	-28, 23	-37, 39	-25, 24	-46, 51
>=100 to <120				
n	6	6	7	2
Baseline mean (SD)	103.2 (3.60)	104.7 (3.08)	107.1 (5.27)	105.0 (1.41)
Mean (SD)	-14.3 (27.25)	-13.8 (24.22)	14.7 (20.65)	-9.0 (25.46)
Median	-18.0	-17.5	10.0	-9.0
Min, Max	-40, 33	-43, 29	-5, 54	-27, 9
>=120				
n	3	1	3	1
Baseline mean (SD)	127.3 (2.52)	133.0 (-)	123.7 (2.08)	126.0 (-)
Mean (SD)	14.7 (26.08)	-5.0 (-)	-27.7 (14.98)	-2.0 (-)
Median	25.0	-5.0	-32.0	-2.0
Min, Max	-15, 34	-5, -5	-40, -11	-2, -2

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 105: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea

Table 11.1-24 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Baseline PANSS Composite Subscale (FAS)

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
Positive subscale score > Negative subscale score				
n	34	37	36	16
Baseline mean (SD)	90.6 (15.00)	87.1 (13.68)	91.6 (14.54)	87.6 (13.66)
Mean (SD)	-0.9 (20.28)	-5.4 (24.74)	-1.8 (21.00)	-11.0 (23.73)
Median	-1.5	-8.0	-0.5	-7.5
Min, Max	-51, 37	-51, 83	-54, 54	-46, 51
Positive subscale score = Negative subscale score				
n	8	9	9	5
Baseline mean (SD)	91.6 (15.59)	94.1 (17.76)	84.3 (10.77)	89.4 (12.28)
Mean (SD)	-7.1 (17.68)	3.7 (29.97)	-4.0 (22.33)	-1.0 (24.47)
Median	-4.5	-7.0	1.0	-4.0
Min, Max	-41, 18	-23, 56	-38, 22	-28, 39
Positive subscale score < Negative subscale score				
n	87	79	84	43
Baseline mean (SD)	93.8 (14.58)	93.9 (17.66)	93.3 (15.94)	89.3 (14.08)
Mean (SD)	-2.7 (21.16)	-7.5 (16.75)	-5.4 (16.86)	-6.4 (13.52)
Median	-2.0	-6.0	-4.0	-6.0
Min, Max	-66, 59	-54, 39	-55, 43	-36, 40

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 106: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-25 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Baseline PANSS Composite Subscale and Country (FAS)

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
Positive subscale score > Negative subscale score				
n	16	14	13	6
Baseline mean (SD)	92.1 (13.15)	91.4 (13.87)	96.1 (12.94)	91.2 (9.17)
Mean (SD)	-4.6 (23.56)	-1.8 (31.87)	-2.2 (25.31)	-15.5 (19.56)
Median	0.5	-1.0	0.0	-9.5
Min, Max	-51, 34	-51, 83	-54, 41	-43, 4
Positive subscale score = Negative subscale score				
n	5	2	5	1
Baseline mean (SD)	97.2 (17.14)	111.5 (4.95)	87.8 (12.03)	108.0 (-)
Mean (SD)	-14.2 (17.58)	-19.0 (4.24)	7.0 (20.63)	39.0 (-)
Median	-16.0	-19.0	17.0	39.0
Min, Max	-41, 6	-22, -16	-27, 22	39, 39
Positive subscale score < Negative subscale score				
n	40	47	46	26
Baseline mean (SD)	97.2 (12.42)	97.7 (18.93)	97.2 (15.88)	92.0 (15.32)
Mean (SD)	1.8 (23.10)	-10.9 (14.87)	-5.3 (15.11)	-1.8 (12.52)
Median	1.5	-8.0	-3.0	-2.0
Min, Max	-66, 59	-54, 32	-55, 37	-23, 40

Abbildung 107: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan

Table 11.1-25 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Baseline PANSS Composite Subscale and Country (FAS) (Cont.)

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
Positive subscale score > Negative subscale score				
n	12	12	12	5
Baseline mean (SD)	83.8 (14.99)	82.8 (15.44)	85.7 (14.88)	76.8 (5.26)
Mean (SD)	-0.2 (15.09)	-12.6 (10.78)	-8.2 (12.76)	-9.6 (16.04)
Median	-3.0	-9.5	-6.5	1.0
Min, Max	-19, 37	-31, 0	-25, 12	-30, 3
Positive subscale score = Negative subscale score				
n	1	3	2	2
Baseline mean (SD)	82.0 (-)	87.7 (21.13)	81.5 (7.78)	81.0 (1.41)
Mean (SD)	1.0 (-)	8.7 (41.77)	-32.0 (8.49)	-16.0 (16.97)
Median	1.0	-7.0	-32.0	-16.0
Min, Max	1, 1	-23, 56	-38, -26	-28, -4
Positive subscale score < Negative subscale score				
n	25	19	23	9
Baseline mean (SD)	89.8 (16.47)	84.0 (12.26)	82.4 (10.09)	85.7 (8.03)
Mean (SD)	-7.4 (17.42)	-1.6 (16.92)	-3.1 (20.10)	-10.4 (9.62)
Median	-8.0	-3.0	-9.0	-9.0
Min, Max	-53, 32	-30, 30	-37, 43	-24, 2

Abbildung 108: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 11.1-25 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Baseline PANSS Composite Subscale and Country (FAS) (Cont.)

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
Positive subscale score > Negative subscale score				
n	6	11	11	5
Baseline mean (SD)	100.2 (15.55)	86.4 (10.60)	92.7 (15.01)	94.2 (18.65)
Mean (SD)	7.3 (20.57)	-2.1 (25.75)	5.5 (22.12)	-7.0 (36.39)
Median	-3.5	-5.0	-4.0	-12.0
Min, Max	-8, 34	-37, 36	-18, 54	-46, 51
Positive subscale score = Negative subscale score				
n	2	4	2	2
Baseline mean (SD)	82.5 (10.61)	90.3 (16.50)	78.5 (12.02)	88.5 (10.61)
Mean (SD)	6.5 (16.26)	11.3 (27.98)	-3.5 (6.36)	-6.0 (2.83)
Median	6.5	12.0	-3.5	-6.0
Min, Max	-5, 18	-18, 39	-8, 1	-8, -4
Positive subscale score < Negative subscale score				
n	22	13	15	8
Baseline mean (SD)	92.3 (15.21)	94.5 (14.70)	97.9 (16.40)	84.5 (14.38)
Mean (SD)	-5.5 (20.57)	-3.7 (20.77)	-9.3 (17.05)	-17.0 (14.19)
Median	-5.0	-2.0	-10.0	-17.5
Min, Max	-40, 28	-43, 39	-40, 24	-36, 9

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 109: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala zu Studienbeginn nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea

Table 11.1-26 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Treatment (Less than 15 Days, 15 Days or More) (FAS)

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
Less than 15 days				
n	24	18	28	6
Baseline mean (SD)	93.5 (15.45)	94.7 (23.52)	94.8 (15.24)	102.8 (14.22)
Mean (SD)	9.6 (18.50)	-0.4 (20.49)	10.6 (14.88)	6.8 (19.43)
Median	4.5	0.0	6.5	1.0
Min, Max	-29, 59	-35, 56	-13, 43	-16, 39
15 days or more				
n	105	107	101	58
Baseline mean (SD)	92.7 (14.60)	91.4 (15.42)	91.5 (15.35)	87.4 (12.89)
Mean (SD)	-5.3 (20.17)	-7.0 (20.45)	-8.4 (17.14)	-8.6 (16.64)
Median	-6.0	-7.0	-8.0	-7.0
Min, Max	-66, 44	-54, 83	-55, 54	-46, 51

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 110: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 15 / ≥ 15 Tage) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-27 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Treatment (Less than 15 Days, 15 Days or More) and Country (FAS)

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
Less than 15 days				
n	12	10	15	5
Baseline mean (SD)	95.2 (11.52)	98.7 (29.44)	98.6 (15.01)	98.2 (9.58)
Mean (SD)	14.0 (19.63)	-8.8 (15.36)	11.5 (13.45)	8.6 (21.17)
Median	5.0	-1.5	7.0	4.0
Min, Max	-7, 59	-35, 9	-3, 41	-16, 39
15 days or more				
n	49	53	49	28
Baseline mean (SD)	96.0 (13.40)	96.4 (15.22)	95.5 (15.19)	91.3 (14.88)
Mean (SD)	-5.0 (22.38)	-9.2 (20.74)	-8.3 (16.68)	-5.1 (14.89)
Median	-4.0	-9.0	-4.0	-3.0
Min, Max	-66, 44	-54, 83	-55, 28	-43, 40

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
Less than 15 days				
n	6	4	6	0
Baseline mean (SD)	93.0 (19.64)	89.3 (17.84)	82.0 (12.08)	
Mean (SD)	-4.5 (14.77)	10.3 (30.73)	9.7 (19.69)	
Median	-5.0	-3.0	4.0	
Min, Max	-29, 15	-9, 56	-13, 43	
15 days or more				
n	32	30	31	16
Baseline mean (SD)	86.7 (15.23)	83.2 (13.38)	83.7 (11.66)	82.3 (7.68)
Mean (SD)	-5.0 (17.18)	-6.5 (16.14)	-9.4 (16.91)	-10.9 (11.89)
Median	-6.5	-5.0	-11.0	-7.5
Min, Max	-53, 37	-31, 30	-38, 36	-30, 3

Abbildung 111: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 15 / ≥ 15 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan, Taiwan

Table 11.1-27 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Treatment (Less than 15 Days, 15 Days or More) and Country (FAS) (Cont.)

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
Less than 15 days				
n	6	4	7	1
Baseline mean (SD)	90.5 (20.06)	90.3 (9.81)	97.4 (13.77)	126.0 (-)
Mean (SD)	15.0 (13.70)	10.0 (14.02)	9.7 (15.71)	-2.0 (-)
Median	20.5	6.5	14.0	-2.0
Min, Max	-5, 28	-2, 29	-13, 28	-2, -2
15 days or more				
n	24	24	21	14
Baseline mean (SD)	93.9 (14.23)	90.8 (14.21)	93.5 (16.82)	85.6 (11.49)
Mean (SD)	-6.4 (19.86)	-2.8 (24.42)	-7.3 (19.20)	-12.9 (23.20)
Median	-8.0	-5.0	-10.0	-14.5
Min, Max	-40, 34	-43, 39	-40, 54	-46, 51

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 112: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 15 / ≥ 15 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

Table 11.1-28 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Treatment (Less than 21 Days, 21 Days or More) (FAS)

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
Less than 21 days				
n	31	24	34	7
Baseline mean (SD)	92.1 (14.86)	93.9 (20.79)	93.1 (15.20)	99.0 (16.47)
Mean (SD)	9.7 (18.59)	3.4 (22.10)	9.0 (14.55)	6.3 (17.79)
Median	5.0	0.0	5.0	3.0
Min, Max	-29, 59	-35, 56	-13, 43	-16, 39
21 days or more				
n	98	101	95	57
Baseline mean (SD)	93.1 (14.72)	91.4 (15.73)	91.9 (15.44)	87.6 (12.91)
Mean (SD)	-6.4 (19.80)	-8.3 (19.56)	-9.1 (17.30)	-8.8 (16.72)
Median	-7.5	-7.0	-8.0	-8.0
Min, Max	-66, 39	-54, 83	-55, 54	-46, 51

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 113: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 21 / ≥ 21 Tage) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 11.1-29 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Treatment (Less than 21 Days, 21 Days or More) and Country (FAS)

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
Less than 21 days				
n	13	13	19	5
Baseline mean (SD)	95.8 (11.30)	98.5 (25.62)	95.5 (15.18)	98.2 (9.58)
Mean (SD)	16.3 (20.56)	-2.0 (21.54)	10.0 (13.10)	8.6 (21.17)
Median	6.0	0.0	5.0	4.0
Min, Max	-7, 59	-35, 40	-6, 41	-16, 39
21 days or more				
n	48	50	45	28
Baseline mean (SD)	95.8 (13.49)	96.3 (15.62)	96.6 (15.21)	91.3 (14.88)
Mean (SD)	-6.0 (21.44)	-11.0 (19.21)	-9.5 (16.68)	-5.1 (14.89)
Median	-4.0	-9.0	-5.0	-3.0
Min, Max	-66, 39	-54, 83	-55, 28	-43, 40

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
Less than 21 days				
n	10	6	8	1
Baseline mean (SD)	87.8 (16.88)	86.2 (14.68)	83.5 (13.95)	76.0 (-)
Mean (SD)	1.1 (16.29)	4.7 (25.48)	6.1 (18.22)	3.0 (-)
Median	1.0	-4.0	2.0	3.0
Min, Max	-29, 32	-11, 56	-13, 43	3, 3
21 days or more				
n	28	28	29	15
Baseline mean (SD)	87.7 (15.81)	83.4 (13.83)	83.4 (11.12)	82.7 (7.76)
Mean (SD)	-7.0 (16.52)	-6.5 (16.69)	-9.7 (17.37)	-11.8 (11.69)
Median	-8.5	-5.0	-12.0	-9.0
Min, Max	-53, 37	-31, 30	-38, 36	-30, 2

Abbildung 114: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan, Taiwan

Table 11.1-29 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Duration of Treatment (Less than 21 Days, 21 Days or More) and Country (FAS) (Cont.)

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
Less than 21 days				
n	8	5	7	1
Baseline mean (SD)	91.4 (17.56)	91.0 (8.66)	97.4 (13.77)	126.0 (-)
Mean (SD)	9.8 (15.15)	15.8 (17.77)	9.7 (15.71)	-2.0 (-)
Median	9.5	12.0	14.0	-2.0
Min, Max	-8, 28	-2, 39	-13, 28	-2, -2
21 days or more				
n	22	23	21	14
Baseline mean (SD)	93.9 (14.68)	90.7 (14.51)	93.5 (16.82)	85.6 (11.49)
Mean (SD)	-6.4 (20.77)	-4.6 (23.25)	-7.3 (19.20)	-12.9 (23.20)
Median	-8.0	-5.0	-10.0	-14.5
Min, Max	-40, 34	-43, 39	-40, 54	-46, 51

- For each post-baseline visit, statistical summaries were computed using only data from subjects who had values available both for baseline and for that visit.

Abbildung 115: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Dauer Behandlung (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

Table 15.2-77 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Timing of Discontinuation (Before or on Day 14, After Day 14)

Full Analysis Set

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
Before or on Day 14				
n	24	18	28	6
Baseline mean (SD)	93.5 (15.45)	94.7 (23.52)	94.8 (15.24)	102.8 (14.22)
Mean (SD)	9.6 (18.50)	-0.4 (20.49)	10.6 (14.88)	6.8 (19.43)
Median	4.5	0.0	6.5	1.0
Min, Max	-29, 59	-35, 56	-13, 43	-16, 39
After Day 14				
n	105	107	101	58
Baseline mean (SD)	92.7 (14.60)	91.4 (15.42)	91.5 (15.35)	87.4 (12.89)
Mean (SD)	-5.3 (20.17)	-7.0 (20.45)	-8.4 (17.14)	-8.6 (16.64)
Median	-6.0	-7.0	-8.0	-7.0
Min, Max	-66, 44	-54, 83	-55, 54	-46, 51

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 116: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 14 / ≥ 14 Tage) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 15.2-78 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Timing of Discontinuation (Before or on Day 14, After Day 14) and Country

Full Analysis Set

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
Before or on Day 14				
n	12	10	15	5
Baseline mean (SD)	95.2 (11.52)	98.7 (29.44)	98.6 (15.01)	98.2 (9.58)
Mean (SD)	14.0 (19.63)	-8.8 (15.36)	11.5 (13.45)	8.6 (21.17)
Median	5.0	-1.5	7.0	4.0
Min, Max	-7, 59	-35, 9	-3, 41	-16, 39
After Day 14				
n	49	53	49	28
Baseline mean (SD)	96.0 (13.40)	96.4 (15.22)	95.5 (15.19)	91.3 (14.88)
Mean (SD)	-5.0 (22.38)	-9.2 (20.74)	-8.3 (16.68)	-5.1 (14.89)
Median	-4.0	-9.0	-4.0	-3.0
Min, Max	-66, 44	-54, 83	-55, 28	-43, 40

Abbildung 117: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 14 / ≥ 14 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan

Table 15.2-78 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Timing of Discontinuation (Before or on Day 14, After Day 14) and Country

Full Analysis Set

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
Before or on Day 14				
n	6	4	6	0
Baseline mean (SD)	93.0 (19.64)	89.3 (17.84)	82.0 (12.08)	
Mean (SD)	-4.5 (14.77)	10.3 (30.73)	9.7 (19.69)	
Median	-5.0	-3.0	4.0	
Min, Max	-29, 15	-9, 56	-13, 43	
After Day 14				
n	32	30	31	16
Baseline mean (SD)	86.7 (15.23)	83.2 (13.38)	83.7 (11.66)	82.3 (7.68)
Mean (SD)	-5.0 (17.18)	-6.5 (16.14)	-9.4 (16.91)	-10.9 (11.89)
Median	-6.5	-5.0	-11.0	-7.5
Min, Max	-53, 37	-31, 30	-38, 36	-30, 3

Abbildung 118: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 14 / ≥ 14 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 15.2-78 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Timing of Discontinuation (Before or on Day 14, After Day 14) and Country

Full Analysis Set

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
Before or on Day 14				
n	6	4	7	1
Baseline mean (SD)	90.5 (20.06)	90.3 (9.81)	97.4 (13.77)	126.0 (-)
Mean (SD)	15.0 (13.70)	10.0 (14.02)	9.7 (15.71)	-2.0 (-)
Median	20.5	6.5	14.0	-2.0
Min, Max	-5, 28	-2, 29	-13, 28	-2, -2
After Day 14				
n	24	24	21	14
Baseline mean (SD)	93.9 (14.23)	90.8 (14.21)	93.5 (16.82)	85.6 (11.49)
Mean (SD)	-6.4 (19.86)	-2.8 (24.42)	-7.3 (19.20)	-12.9 (23.20)
Median	-8.0	-5.0	-10.0	-14.5
Min, Max	-40, 34	-43, 39	-40, 54	-46, 51

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 119: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 14 / ≥ 14 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

Table 15.2-79 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Timing of Discontinuation (Before or on Day 21, After Day 21)

Full Analysis Set

Visit	Placebo N=129	SM-13496 40 mg N=125	SM-13496 80 mg N=129	Risperidone 4 mg N=64
LOCF Endpoint				
Before or on Day 21				
n	35	27	36	9
Baseline mean (SD)	94.3 (16.58)	94.1 (19.97)	92.6 (15.06)	98.7 (15.39)
Mean (SD)	8.1 (20.61)	2.4 (21.02)	7.9 (15.25)	10.7 (19.03)
Median	5.0	-2.0	3.5	4.0
Min, Max	-53, 59	-35, 56	-25, 43	-16, 40
After Day 21				
n	94	98	93	55
Baseline mean (SD)	92.3 (14.00)	91.3 (15.81)	92.0 (15.51)	87.3 (12.82)
Mean (SD)	-6.5 (19.29)	-8.4 (19.85)	-9.0 (17.37)	-10.1 (15.37)
Median	-8.0	-7.5	-8.0	-8.0
Min, Max	-66, 39	-54, 83	-55, 54	-46, 51

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 120: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 21 / ≥ 21 Tage) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 15.2-80 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Timing of Discontinuation (Before or on Day 21, After Day 21) and Country

Full Analysis Set

Country: Japan

Visit	Placebo N=61	SM-13496 40 mg N=63	SM-13496 80 mg N=64	Risperidone 4 mg N=33
LOCF Endpoint				
Before or on Day 21				
n	15	15	20	7
Baseline mean (SD)	97.4 (13.87)	99.2 (23.96)	94.5 (15.47)	98.0 (10.26)
Mean (SD)	15.1 (19.37)	-2.2 (19.96)	9.6 (12.87)	13.6 (20.89)
Median	6.0	-2.0	5.0	12.0
Min, Max	-7, 59	-35, 40	-6, 41	-16, 40
After Day 21				
n	46	48	44	26
Baseline mean (SD)	95.3 (12.78)	96.0 (15.80)	97.1 (15.02)	90.8 (15.01)
Mean (SD)	-6.5 (21.71)	-11.3 (19.55)	-9.7 (16.78)	-7.5 (11.85)
Median	-5.5	-9.0	-6.0	-5.0
Min, Max	-66, 39	-54, 83	-55, 28	-43, 6

Abbildung 121: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan

Table 15.2-80 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Timing of Discontinuation (Before or on Day 21, After Day 21) and Country

Full Analysis Set

Country: Taiwan

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=34	SM-13496 80 mg N=37	Risperidone 4 mg N=16
LOCF Endpoint				
Before or on Day 21				
n	11	6	8	1
Baseline mean (SD)	91.6 (20.45)	86.2 (14.68)	83.5 (13.95)	76.0 (-)
Mean (SD)	-3.8 (22.47)	4.7 (25.48)	6.1 (18.22)	3.0 (-)
Median	-3.0	-4.0	2.0	3.0
Min, Max	-53, 32	-11, 56	-13, 43	3, 3
After Day 21				
n	27	28	29	15
Baseline mean (SD)	86.1 (13.72)	83.4 (13.83)	83.4 (11.12)	82.7 (7.76)
Mean (SD)	-5.3 (14.11)	-6.5 (16.69)	-9.7 (17.37)	-11.8 (11.69)
Median	-8.0	-5.0	-12.0	-9.0
Min, Max	-28, 37	-31, 30	-38, 36	-30, 2

Abbildung 122: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 15.2-80 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline by Timing of Discontinuation (Before or on Day 21, After Day 21) and Country

Full Analysis Set

Country: Korea

Visit	Placebo N=30	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	Risperidone 4 mg N=15
LOCF Endpoint				
Before or on Day 21				
n	9	6	8	1
Baseline mean (SD)	92.2 (16.62)	89.5 (8.57)	96.9 (12.84)	126.0 (-)
Mean (SD)	11.2 (14.85)	11.5 (19.07)	5.4 (19.03)	-2.0 (-)
Median	18.0	6.5	6.5	-2.0
Min, Max	-8, 28	-10, 39	-25, 28	-2, -2
After Day 21				
n	21	22	20	14
Baseline mean (SD)	93.6 (15.00)	91.0 (14.72)	93.5 (17.26)	85.6 (11.49)
Mean (SD)	-7.8 (20.19)	-4.3 (23.77)	-6.5 (19.25)	-12.9 (23.20)
Median	-8.0	-5.0	-9.0	-14.5
Min, Max	-40, 34	-43, 39	-40, 54	-46, 51

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 123: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse PANSS Zeitpunkt des Abbruchs (< 21 / ≥ 21 Tage) und nach Region (Japan, Taiwan, Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

4.3.1.3.2.2.1.2 Studie D1050231

Table 14.2.1.19
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline At Week 6 LOCF Endpoint by Age
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
Age						
Age >= 55	n	6	10	6	7	
	Mean (SD)	-14.8 (13.2)	-18.4 (21.6)	-18.0 (16.6)	-13.9 (11.0)	
	Median	-10.0	-17.0	-13.0	-14.0	
	Min, Max	-39, -3	-65, 11	-47, -4	-31, 5	
	LS Mean (SE)	-13.7 (8.1)	-19.7 (6.2)	-17.1 (8.1)	-18.4 (7.5)	
Age < 55	n	112	108	115	107	
	Mean (SD)	-22.8 (21.9)	-19.9 (19.5)	-26.1 (19.8)	-13.7 (22.4)	
	Median	-23.0	-19.0	-24.0	-12.0	
	Min, Max	-95, 22	-101, 24	-88, 26	-66, 54	
	LS Mean (SE)	-23.0 (1.9)	-19.0 (1.9)	-26.3 (1.8)	-13.9 (1.9)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.501

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 124: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Alter (≥ 55 vs. < 55 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.18
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline At Week 6 LOCF Endpoint by Gender
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
Gender						
Male	n	92	93	94	88	
	Mean (SD)	-22.9 (21.9)	-18.4 (18.1)	-26.6 (20.1)	-13.4 (21.0)	
	Median	-21.0	-18.0	-26.0	-10.5	
	Min, Max	-95, 22	-65, 24	-88, 26	-62, 31	
	LS Mean (SE)	-22.7 (2.1)	-18.3 (2.1)	-26.6 (2.0)	-13.8 (2.1)	
Female	n	26	25	27	26	
	Mean (SD)	-20.6 (20.6)	-24.8 (24.2)	-22.8 (18.1)	-14.7 (24.7)	
	Median	-22.5	-21.0	-20.0	-18.0	
	Min, Max	-65, 15	-101, 0	-66, 8	-66, 54	
	LS Mean (SE)	-21.8 (3.9)	-21.9 (4.0)	-23.2 (3.8)	-15.3 (3.9)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.708

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 125: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.17
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline At Week 6 LOCF Endpoint by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
Region						
North America	n	69	72	73	67	
	Mean (SD)	-16.3 (16.6)	-14.5 (15.3)	-19.8 (17.3)	-10.3 (19.6)	
	Median	-13.0	-11.5	-18.0	-11.0	
	Min, Max	-57, 15	-45, 24	-59, 26	-51, 54	
	LS Mean (SE)	-17.6 (2.3)	-14.8 (2.2)	-20.6 (2.2)	-11.5 (2.3)	
South America	n	12	12	12	12	
	Mean (SD)	-44.0 (24.6)	-38.5 (27.6)	-35.1 (24.0)	-15.6 (20.1)	
	Median	-43.0	-35.5	-32.5	-12.0	
	Min, Max	-95, 3	-101, -4	-88, -1	-61, 11	
	LS Mean (SE)	-39.2 (5.5)	-35.1 (5.5)	-33.7 (5.5)	-13.4 (5.5)	
Europe	n	7	7	7	8	
	Mean (SD)	-9.4 (22.8)	-24.6 (18.1)	-33.4 (13.6)	-11.5 (13.8)	
	Median	-14.0	-21.0	-34.0	-12.5	
	Min, Max	-38, 22	-57, -1	-53, -10	-26, 19	
	LS Mean (SE)	-10.0 (7.2)	-24.2 (7.2)	-33.0 (7.2)	-11.1 (6.7)	
Asia	n	30	27	29	27	
	Mean (SD)	-30.8 (22.4)	-24.4 (20.7)	-34.8 (19.7)	-21.9 (27.8)	
	Median	-30.0	-23.0	-34.0	-17.0	
	Min, Max	-69, 15	-65, 13	-73, 0	-66, 20	
	LS Mean (SE)	-29.9 (3.5)	-22.7 (3.7)	-33.9 (3.5)	-21.4 (3.6)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.163

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: North America includes US. South America includes Colombia. Europe includes Lithuania. Asia includes India and Philippines.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 126: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=70)		Lurasidone 120 mg (N=72)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	69		72	
	Baseline Mean (SD)	93.5 (8.3)		95.7 (9.4)	
	Mean (SD)	77.2 (16.8)	-16.3 (16.6)	81.2 (15.0)	-14.5 (15.3)
	Within-group Effect Size		0.98		0.95
	Median	77.0	-13.0	81.5	-11.5
	Min, Max	43, 112	-57, 15	49, 128	-45, 24
	LS Mean (SE)		-16.2 (2.0)		-14.2 (2.0)
	95% CI (LS Mean)		(-20.2,-12.2)		(-18.1,-10.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-5.7 (2.8)		-3.8 (2.8)
	95% CI (Tmt Diff)		(-11.3, -0.1)		(-9.3, 1.8)
	Between-group Effect Size		0.34		0.23
	p-value[3]		0.046*		0.183

		Olanzapine 15 mg (N=74)		Placebo (N=67)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	73		67	
	Baseline Mean (SD)	94.6 (10.4)		93.6 (9.7)	
	Mean (SD)	74.8 (18.4)	-19.8 (17.3)	83.3 (21.1)	-10.3 (19.6)
	Within-group Effect Size		1.14		0.53
	Median	71.0	-18.0	80.0	-11.0
	Min, Max	45, 128	-59, 26	50, 136	-51, 54
	LS Mean (SE)		-20.0 (2.0)		-10.5 (2.0)
	95% CI (LS Mean)		(-23.9,-16.2)		(-14.5, -6.5)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-9.6 (2.8)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-15.1, -4.0)		
	Between-group Effect Size		0.58		
	p-value[3]		<0.001**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 127: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=12)		Lurasidone 120 mg (N=12)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	12		12	
	Baseline Mean (SD)	108.1 (16.1)		104.7 (18.8)	
	Mean (SD)	64.1 (20.7)	-44.0 (24.6)	66.2 (23.0)	-38.5 (27.6)
	Within-group Effect Size		1.79		1.39
	Median	63.0	-43.0	61.0	-35.5
	Min, Max	30, 108	-95, 3	39, 124	-101, -4
	LS Mean (SE)		-40.8 (5.7)		-36.9 (5.7)
	95% CI (LS Mean)		(-52.3,-29.3)		(-48.3,-25.4)
	p-value[4]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-23.9 (8.1)		-20.0 (8.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-40.1, -7.6)		(-36.2, -3.8)
	Between-group Effect Size		1.21		1.02
	p-value[3]		0.005**		0.017*

		Olanzapine 15 mg (N=12)		Placebo (N=12)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	12		12	
	Baseline Mean (SD)	100.0 (15.8)		101.8 (15.1)	
	Mean (SD)	64.9 (17.3)	-35.1 (24.0)	86.3 (20.0)	-15.6 (20.1)
	Within-group Effect Size		1.46		0.78
	Median	65.0	-32.5	79.5	-12.0
	Min, Max	31, 97	-88, -1	54, 122	-61, 11
	LS Mean (SE)		-36.9 (5.7)		-16.9 (5.6)
	95% CI (LS Mean)		(-48.4,-25.3)		(-28.3, -5.5)
	p-value[4]		<0.001**		0.005**
	Tmt Diff (SE)		-20.0 (8.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-36.1, -3.8)		
	Between-group Effect Size		1.02		
	p-value[3]		0.017*		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[4] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 128: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=7)		Lurasidone 120 mg (N=7)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		7	
	Baseline Mean (SD)	95.1 (6.8)		97.6 (9.8)	
	Mean (SD)	85.7 (26.1)	-9.4 (22.8)	73.0 (17.0)	-24.6 (18.1)
	Within-group Effect Size		0.41		1.36
	Median	73.0	-14.0	81.0	-21.0
	Min, Max	57, 122	-38, 22	51, 96	-57, -1
	LS Mean (SE)		-11.2 (6.5)		-24.2 (6.4)
	95% CI (LS Mean)		(-24.7, 2.3)		(-37.5,-10.8)
	p-value[2]		0.099		0.001**
	Tmt Diff (SE)		1.1 (8.9)		-11.9 (8.8)
	95% CI (Tmt Diff)		(-17.3, 19.4)		(-30.1, 6.3)
	Between-group Effect Size		0.06		0.70
	p-value[3]		0.906		0.188

		Olanzapine 15 mg (N=7)		Placebo (N=8)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		8	
	Baseline Mean (SD)	97.6 (7.8)		97.6 (9.0)	
	Mean (SD)	64.1 (13.3)	-33.4 (13.6)	86.1 (17.7)	-11.5 (13.8)
	Within-group Effect Size		2.46		0.83
	Median	64.0	-34.0	80.0	-12.5
	Min, Max	49, 87	-53, -10	68, 122	-26, 19
	LS Mean (SE)		-32.2 (6.4)		-12.2 (6.0)
	95% CI (LS Mean)		(-45.6,-18.9)		(-24.7, 0.2)
	p-value[2]		<0.001**		0.054
	Tmt Diff (SE)		-20.0 (8.8)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-38.3, -1.7)		
	Between-group Effect Size		1.17		
	p-value[3]		0.034*		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 129: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=30)		Lurasidone 120 mg (N=27)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	30		27	
	Baseline Mean (SD)	98.8 (9.5)		100.9 (10.6)	
	Mean (SD)	68.0 (25.6)	-30.8 (22.4)	76.4 (20.0)	-24.4 (20.7)
	Within-group Effect Size		1.37		1.18
	Median	65.5	-30.0	76.0	-23.0
	Min, Max	33, 120	-69, 15	41, 122	-65, 13
	LS Mean (SE)		-31.2 (4.0)		-23.7 (4.3)
	95% CI (LS Mean)		(-39.1,-23.2)		(-32.2,-15.2)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-6.8 (5.8)		0.7 (6.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-18.3, 4.8)		(-11.2, 12.6)
	Between-group Effect Size		0.31		0.03
	p-value[3]		0.246		0.911

		Olanzapine 15 mg (N=29)		Placebo (N=27)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	29		27	
	Baseline Mean (SD)	98.8 (15.2)		97.9 (10.8)	
	Mean (SD)	64.0 (18.1)	-34.8 (19.7)	76.0 (32.0)	-21.9 (27.8)
	Within-group Effect Size		1.77		0.79
	Median	65.0	-34.0	75.0	-17.0
	Min, Max	34, 93	-73, 0	30, 130	-66, 20
	LS Mean (SE)		-35.5 (4.1)		-24.4 (4.3)
	95% CI (LS Mean)		(-43.7,-27.4)		(-32.8,-15.9)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-11.2 (5.9)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-22.8, 0.5)		
	Between-group Effect Size		0.51		
	p-value[3]		0.061		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 130: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

Table 14.2.1.3.2
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=70)		Lurasidone 120 mg (N=72)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	69		72	
	Baseline Mean (SD)	93.5 (8.3)		95.7 (9.4)	
	Mean (SD)	77.2 (16.8)	-16.3 (16.6)	81.2 (15.0)	-14.5 (15.3)
	Within-group Effect Size		0.98		0.95
	Median	77.0	-13.0	81.5	-11.5
	Min, Max	43, 112	-57, 15	49, 128	-45, 24
	LS Mean (SE)		-16.2 (2.0)		-14.2 (2.0)
	95% CI (LS Mean)		(-20.2,-12.2)		(-18.1,-10.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-5.7 (2.8)		-3.8 (2.8)
	95% CI (Tmt Diff)		(-11.3, -0.1)		(-9.3, 1.8)
	Between-group Effect Size		0.34		0.23
	p-value[3]		0.046*		0.183

		Olanzapine 15 mg (N=74)		Placebo (N=67)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	73		67	
	Baseline Mean (SD)	94.6 (10.4)		93.6 (9.7)	
	Mean (SD)	74.8 (18.4)	-19.8 (17.3)	83.3 (21.1)	-10.3 (19.6)
	Within-group Effect Size		1.14		0.53
	Median	71.0	-18.0	80.0	-11.0
	Min, Max	45, 128	-59, 26	50, 136	-51, 54
	LS Mean (SE)		-20.0 (2.0)		-10.5 (2.0)
	95% CI (LS Mean)		(-23.9,-16.2)		(-14.5, -6.5)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-9.6 (2.8)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-15.1, -4.0)		
	Between-group Effect Size		0.58		
	p-value[3]		<0.001**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 131: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.1.3.2
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

non-North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=49)		Lurasidone 120 mg (N=46)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	49		46	
	Baseline Mean (SD)	100.5 (11.9)		101.3 (13.0)	
	Mean (SD)	69.6 (25.0)	-31.0 (24.9)	73.2 (20.4)	-28.1 (22.7)
	Within-group Effect Size		1.25		1.24
	Median	67.0	-31.0	73.0	-23.0
	Min, Max	30, 122	-95, 22	39, 124	-101, 13
	LS Mean (SE)		-30.7 (3.0)		-26.7 (3.1)
	95% CI (LS Mean)		(-36.6,-24.8)		(-32.8,-20.6)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-10.5 (4.3)		-6.5 (4.4)
	95% CI (Tmt Diff)		(-18.9, -2.1)		(-15.1, 2.1)
	Between-group Effect Size		0.50		0.31
	p-value[3]		0.015*		0.138

		Olanzapine 15 mg (N=48)		Placebo (N=47)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	48		47	
	Baseline Mean (SD)	98.9 (14.3)		98.9 (11.6)	
	Mean (SD)	64.3 (17.0)	-34.7 (19.8)	80.3 (27.4)	-18.5 (24.1)
	Within-group Effect Size		1.76		0.77
	Median	64.5	-34.0	79.0	-14.0
	Min, Max	31, 97	-88, 0	30, 130	-66, 20
	LS Mean (SE)		-34.9 (3.0)		-20.2 (3.1)
	95% CI (LS Mean)		(-40.9,-28.9)		(-26.3,-14.2)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-14.7 (4.3)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-23.2, -6.2)		
	Between-group Effect Size		0.70		
	p-value[3]		<0.001**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 132: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.1.20
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline At Week 6 LOCF Endpoint by Race
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
White	n	43	48	40	36	
	Mean (SD)	-19.3 (21.8)	-16.0 (18.8)	-23.5 (16.0)	-12.2 (18.0)	
	Median	-17.0	-13.0	-23.0	-15.5	
	Min, Max	-59, 22	-62, 24	-55, 11	-48, 31	
	LS Mean (SE)	-19.2 (2.9)	-16.1 (2.7)	-24.4 (3.0)	-12.3 (3.2)	
Black Or African American	n	39	36	44	41	
	Mean (SD)	-16.7 (15.3)	-19.2 (15.7)	-20.4 (19.4)	-12.0 (17.3)	
	Median	-17.0	-20.0	-19.5	-12.0	
	Min, Max	-47, 8	-45, 13	-59, 26	-51, 20	
	LS Mean (SE)	-18.0 (3.1)	-19.1 (3.2)	-20.5 (2.9)	-12.7 (3.0)	
Asian	n	31	27	30	27	
	Mean (SD)	-30.5 (22.1)	-24.4 (20.7)	-33.7 (20.3)	-21.9 (27.8)	
	Median	-29.0	-23.0	-33.0	-17.0	
	Min, Max	-69, 15	-65, 13	-73, 0	-66, 20	
	LS Mean (SE)	-29.5 (3.4)	-22.7 (3.7)	-32.8 (3.5)	-21.3 (3.7)	
American Indian Or Alaska Native	n	0	1	1	0	
	Mean (SD)	- (-)	-10.0 (-)	-8.0 (-)	- (-)	
	Median	-	-10.0	-8.0	-	
	Min, Max	-	-10, -10	-8, -8	-	
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	n	0	0	0	1	
	Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)	4.0 (-)	
	Median	-	-	-	4.0	
	Min, Max	-	-	-	4, 4	
Other	n	5	6	6	9	
	Mean (SD)	-43.4 (35.4)	-34.3 (34.9)	-42.2 (24.9)	-4.6 (30.3)	
	Median	-27.0	-26.5	-36.0	-4.0	
	Min, Max	-95, -8	-101, -4	-88, -21	-61, 54	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.857

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Treatment*Subgroup Interaction testing includes only White, Black or African American and Asian race categories.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 133: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Rasse (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. *American Indian/Alaska Native* vs. *Native Hawaiian/Other Pacific Islander* vs. andere) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.21
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change from Baseline At Week 6 LOCF Endpoint by Ethnicity
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n	23	19	17	16	
	Mean (SD)	-30.3 (26.2)	-28.3 (26.9)	-29.2 (22.4)	-15.7 (18.7)	
	Median	-30.0	-20.0	-24.0	-12.5	
	Min, Max	-95, 15	-101, 5	-88, -1	-61, 11	
	LS Mean (SE)	-27.9 (4.1)	-26.2 (4.5)	-29.3 (4.8)	-13.2 (4.9)	
Not Hispanic or Latino	n	95	99	104	98	
	Mean (SD)	-20.5 (20.0)	-18.2 (17.6)	-25.1 (19.3)	-13.4 (22.4)	
	Median	-20.0	-19.0	-23.0	-12.0	
	Min, Max	-69, 22	-65, 24	-73, 26	-66, 54	
	LS Mean (SE)	-21.2 (2.0)	-17.7 (2.0)	-25.3 (1.9)	-14.3 (2.0)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.582

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 134: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.1.3 Studie D1050233

Table 14.2.1.32
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Gender
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Gender						
Male	n	96	82	75	76	
	Mean (SD)	-20.2 (16.9)	-24.4 (18.6)	-23.7 (17.6)	-8.2 (20.2)	
	Median	-18.5	-26.0	-26.0	-7.5	
	Min, Max	-57, 15	-54, 39	-57, 20	-63, 50	
	LS Mean (SE)	-20.1 (1.9)	-24.3 (2.0)	-23.6 (2.1)	-8.2 (2.1)	
Female	n	29	39	41	44	
	Mean (SD)	-19.5 (18.9)	-24.7 (22.8)	-30.4 (16.6)	-11.7 (17.7)	
	Median	-23.0	-23.0	-29.0	-11.5	
	Min, Max	-48, 21	-66, 60	-71, 6	-63, 16	
	LS Mean (SE)	-19.6 (3.4)	-24.8 (2.9)	-30.4 (2.9)	-12.1 (2.8)	
Treatment*Subgroup Interaction p-value						0.483

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 135: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.33
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Age
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Age						
Age >= 55	n	8	11	7	7	
	Mean (SD)	-20.5 (17.3)	-21.5 (17.2)	-30.1 (13.2)	-25.9 (18.5)	
	Median	-21.5	-25.0	-29.0	-19.0	
	Min, Max	-48, 5	-49, 8	-49, -14	-63, -4	
	LS Mean (SE)	-20.0 (6.5)	-21.7 (5.5)	-29.5 (7.0)	-25.9 (6.9)	
Age < 55	n	117	110	109	113	
	Mean (SD)	-20.0 (17.4)	-24.8 (20.3)	-25.8 (17.7)	-8.5 (19.0)	
	Median	-20.0	-25.5	-27.0	-7.0	
	Min, Max	-57, 21	-66, 60	-71, 20	-63, 50	
	LS Mean (SE)	-20.0 (1.7)	-24.8 (1.8)	-25.7 (1.8)	-8.6 (1.7)	
Treatment*Subgroup Interaction p-value						0.158

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 136: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Alter (≥ 55 vs. < 55 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.31
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Region						
North America	n	40	37	35	38	
	Mean (SD)	-16.3 (14.9)	-18.7 (20.1)	-21.3 (19.9)	-8.4 (19.0)	
	Median	-16.0	-16.0	-23.0	-8.5	
	Min, Max	-53, 8	-61, 19	-57, 20	-59, 34	
	LS Mean (SE)	-16.4 (2.9)	-18.6 (3.0)	-21.6 (3.1)	-8.4 (2.9)	
South America	n	7	6	4	7	
	Mean (SD)	-19.6 (21.3)	-30.7 (36.8)	-34.3 (10.2)	-22.0 (19.2)	
	Median	-27.0	-40.5	-31.0	-25.0	
	Min, Max	-41, 15	-66, 39	-49, -26	-50, 7	
	LS Mean (SE)	-19.8 (6.8)	-29.7 (7.4)	-35.6 (9.1)	-21.9 (6.8)	
Europe	n	54	53	53	51	
	Mean (SD)	-18.5 (17.1)	-23.8 (17.9)	-28.4 (14.6)	-6.6 (18.8)	
	Median	-21.0	-25.0	-29.0	-4.0	
	Min, Max	-49, 21	-53, 60	-71, 11	-63, 50	
	LS Mean (SE)	-18.3 (2.5)	-23.9 (2.5)	-28.0 (2.5)	-7.1 (2.5)	
Asia	n	24	25	24	24	
	Mean (SD)	-30.0 (17.7)	-33.1 (16.5)	-26.5 (19.6)	-13.5 (20.0)	
	Median	-32.5	-32.0	-26.5	-13.0	
	Min, Max	-57, 2	-54, 2	-57, 6	-63, 34	
	LS Mean (SE)	-29.8 (3.7)	-33.2 (3.6)	-26.2 (3.7)	-13.5 (3.7)	
Treatment*Subgroup Interaction p-value						0.398

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: North America includes US. South America includes Colombia. Europe includes Romania, Russia, and Ukraine. Asia includes India.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 137: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=40)		Lurasidone 160 mg (N=37)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	40		37	
	Baseline Mean (SD)	96.9 (9.9)		97.9 (13.1)	
	Mean (SD)	80.6 (16.0)	-16.3 (14.9)	79.2 (20.8)	-18.7 (20.1)
	Within-group Effect Size		1.09		0.93
	Median	77.0	-16.0	77.0	-16.0
	Min, Max	55, 116	-53, 8	44, 122	-61, 19
	LS Mean (SE)		-16.0 (2.8)		-18.0 (2.9)
	95% CI (LS Mean)		(-21.6,-10.4)		(-23.7,-12.2)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-8.2 (4.0)		-10.2 (4.1)
	95% CI (Tmt Diff)		(-16.2, -0.3)		(-18.2, -2.1)
	Between-group Effect Size		0.47		0.58
	p-value[3]		0.041*		0.014*

		Quetiapine XR 600 mg (N=35)		Placebo (N=38)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	35		38	
	Baseline Mean (SD)	95.9 (10.6)		97.3 (11.8)	
	Mean (SD)	74.6 (18.1)	-21.3 (19.9)	88.9 (21.1)	-8.4 (19.0)
	Within-group Effect Size		1.07		0.44
	Median	71.0	-23.0	86.5	-8.5
	Min, Max	36, 120	-57, 20	48, 133	-59, 34
	LS Mean (SE)		-21.5 (3.0)		-7.8 (2.9)
	95% CI (LS Mean)		(-27.5,-15.5)		(-13.5, -2.1)
	p-value[2]		<0.001**		0.008**
	Tmt Diff (SE)		-13.7 (4.1)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-21.9, -5.5)		
	Between-group Effect Size		0.78		
	p-value[3]		0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 138: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

non-North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=85)		Lurasidone 160 mg (N=84)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	85		84	
	Baseline Mean (SD)	98.1 (9.6)		97.4 (11.2)	
	Mean (SD)	76.3 (21.4)	-21.8 (18.2)	70.3 (20.7)	-27.1 (19.5)
	Within-group Effect Size		1.20		1.39
	Median	75.0	-24.0	68.5	-26.0
	Min, Max	32, 120	-57, 21	32, 146	-66, 60
	LS Mean (SE)		-21.7 (1.9)		-27.1 (1.9)
	95% CI (LS Mean)		(-25.5,-17.8)		(-30.9,-23.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-11.5 (2.8)		-16.9 (2.8)
	95% CI (Tmt Diff)		(-16.9, -6.0)		(-22.3, -11.5)
	Between-group Effect Size		0.64		0.95
	p-value[3]		<0.001**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=81)		Placebo (N=82)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	81		82	
	Baseline Mean (SD)	98.5 (10.0)		96.3 (9.4)	
	Mean (SD)	70.4 (19.3)	-28.1 (16.0)	86.3 (20.3)	-10.0 (19.6)
	Within-group Effect Size		1.76		0.51
	Median	68.0	-29.0	89.5	-8.0
	Min, Max	32, 126	-71, 11	44, 140	-63, 50
	LS Mean (SE)		-27.7 (2.0)		-10.2 (2.0)
	95% CI (LS Mean)		(-31.6,-23.8)		(-14.1, -6.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-17.5 (2.8)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-23.0, -12.0)		
	Between-group Effect Size		0.98		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 139: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nicht Nordamerika

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=7)		Lurasidone 160 mg (N=6)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		6	
	Baseline Mean (SD)	96.1 (5.8)		101.8 (17.0)	
	Mean (SD)	76.6 (25.8)	-19.6 (21.3)	71.2 (31.1)	-30.7 (36.8)
	Within-group Effect Size		0.92		0.83
	Median	66.0	-27.0	69.0	-40.5
	Min, Max	46, 120	-41, 15	36, 124	-66, 39
	LS Mean (SE)		-20.7 (9.2)		-27.5 (10.1)
	95% CI (LS Mean)		(-39.9, -1.4)		(-48.6, -6.4)
	p-value[2]		0.037*		0.014*
	Tmt Diff (SE)		0.5 (13.0)		-6.3 (13.6)
	95% CI (Tmt Diff)		(-26.8, 27.8)		(-34.8, 22.2)
	Between-group Effect Size		0.02		0.26
	p-value[3]		0.970		0.646

		Quetiapine XR 600 mg (N=4)		Placebo (N=7)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	4		7	
	Baseline Mean (SD)	91.0 (12.0)		97.9 (12.6)	
	Mean (SD)	56.8 (16.0)	-34.3 (10.2)	75.9 (15.1)	-22.0 (19.2)
	Within-group Effect Size		3.34		1.15
	Median	57.0	-31.0	75.0	-25.0
	Min, Max	37, 76	-49, -26	59, 100	-50, 7
	LS Mean (SE)		-37.2 (12.6)		-21.2 (9.2)
	95% CI (LS Mean)		(-63.6,-10.7)		(-40.4, -1.9)
	p-value[2]		0.009**		0.033*
	Tmt Diff (SE)		-16.0 (15.5)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-48.6, 16.6)		
	Between-group Effect Size		0.65		
	p-value[3]		0.316		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 140: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Südamerika

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=54)		Lurasidone 160 mg (N=53)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	54		53	
	Baseline Mean (SD)	98.4 (9.7)		97.1 (9.8)	
	Mean (SD)	79.9 (19.8)	-18.5 (17.1)	73.3 (20.5)	-23.8 (17.9)
	Within-group Effect Size		1.08		1.33
	Median	78.0	-21.0	71.0	-25.0
	Min, Max	46, 118	-49, 21	39, 146	-53, 60
	LS Mean (SE)		-18.8 (2.3)		-24.2 (2.4)
	95% CI (LS Mean)		(-23.5,-14.2)		(-28.8,-19.5)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-11.6 (3.4)		-16.9 (3.4)
	95% CI (Tmt Diff)		(-18.2, -4.9)		(-23.5, -10.3)
	Between-group Effect Size		0.67		0.99
	p-value[3]		<0.001**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=53)		Placebo (N=51)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	53		51	
	Baseline Mean (SD)	98.9 (9.2)		95.5 (7.1)	
	Mean (SD)	70.6 (16.6)	-28.4 (14.6)	88.8 (19.8)	-6.6 (18.8)
	Within-group Effect Size		1.95		0.35
	Median	68.0	-29.0	91.0	-4.0
	Min, Max	44, 111	-71, 11	44, 140	-63, 50
	LS Mean (SE)		-28.6 (2.4)		-7.3 (2.4)
	95% CI (LS Mean)		(-33.3,-24.0)		(-12.0, -2.5)
	p-value[2]		<0.001**		0.003**
	Tmt Diff (SE)		-21.4 (3.4)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-28.1, -14.7)		
	Between-group Effect Size		1.24		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 141: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Europa

Table 14.2.1.3.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=24)		Lurasidone 160 mg (N=25)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	24		25	
	Baseline Mean (SD)	98.0 (10.6)		97.0 (12.7)	
	Mean (SD)	68.1 (22.3)	-30.0 (17.7)	63.8 (17.5)	-33.1 (16.5)
	Within-group Effect Size		1.69		2.01
	Median	66.5	-32.5	65.0	-32.0
	Min, Max	32, 116	-57, 2	32, 98	-54, 2
	LS Mean (SE)		-29.0 (3.6)		-33.2 (3.5)
	95% CI (LS Mean)		(-36.1,-21.9)		(-40.1,-26.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-15.7 (5.0)		-19.9 (5.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-25.7, -5.7)		(-29.8, -10.0)
	Between-group Effect Size		0.90		1.15
	p-value[3]		0.002**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=24)		Placebo (N=24)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	24		24	
	Baseline Mean (SD)	98.9 (11.4)		97.6 (12.5)	
	Mean (SD)	72.4 (24.4)	-26.5 (19.6)	84.1 (22.3)	-13.5 (20.0)
	Within-group Effect Size		1.35		0.68
	Median	70.5	-26.5	84.0	-13.0
	Min, Max	32, 126	-57, 6	51, 128	-63, 34
	LS Mean (SE)		-24.8 (3.6)		-13.3 (3.5)
	95% CI (LS Mean)		(-31.9,-17.6)		(-20.3, -6.2)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-11.5 (5.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-21.5, -1.5)		
	Between-group Effect Size		0.66		
	p-value[3]		0.025*		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 142: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Asien

Table 14.2.1.34
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Race
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Race						
White	n	75	63	69	68	
	Mean (SD)	-17.8 (16.6)	-23.8 (18.4)	-26.2 (16.9)	-9.0 (19.3)	
	Median	-19.0	-25.0	-28.0	-6.0	
	Min, Max	-53, 21	-53, 60	-71, 20	-63, 50	
	LS Mean (SE)	-17.7 (2.1)	-23.8 (2.2)	-26.0 (2.1)	-9.0 (2.2)	
Black Or African American	n	22	29	19	24	
	Mean (SD)	-16.3 (14.5)	-18.6 (20.0)	-27.2 (16.6)	-6.8 (17.7)	
	Median	-16.0	-15.0	-29.0	-8.5	
	Min, Max	-46, 6	-61, 9	-54, 1	-35, 34	
	LS Mean (SE)	-16.4 (3.8)	-18.6 (3.3)	-27.5 (4.1)	-7.5 (3.7)	
Asian	n	24	25	25	24	
	Mean (SD)	-30.0 (17.7)	-33.1 (16.5)	-26.0 (19.4)	-13.5 (20.0)	
	Median	-32.5	-32.0	-26.0	-13.0	
	Min, Max	-57, 2	-54, 2	-57, 6	-63, 34	
	LS Mean (SE)	-29.8 (3.6)	-33.2 (3.6)	-25.7 (3.6)	-13.5 (3.6)	
American Indian Or Alaska Native	n	0	0	0	1	
	Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)	13.0 (-)	
	Median	-	-	-	13.0	
	Min, Max	-, -	-, -	-, -	13, 13	
	LS Mean (SE)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
Other	n	4	4	3	3	
	Mean (SD)	-22.8 (25.9)	-25.0 (45.7)	-16.7 (24.9)	-17.3 (29.4)	
	Median	-32.5	-36.5	-29.0	-9.0	
	Min, Max	-41, 15	-66, 39	-33, 12	-50, 7	
	LS Mean (SE)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	
Treatment*Subgroup Interaction p-value						0.259

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Treatment*Subgroup Interaction testing includes only White, Black or African American and Asian race categories.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 143: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Rasse (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. *American Indian/Alaska Native* vs. *Native Hawaiian/Other Pacific Islander* vs. andere) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.35
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Ethnicity
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n	10	8	8	10	
	Mean (SD)	-17.0 (18.6)	-25.0 (32.8)	-18.4 (22.4)	-27.1 (20.0)	
	Median	-21.5	-30.0	-24.5	-25.5	
	Min, Max	-41, 15	-66, 39	-49, 20	-59, 7	
	LS Mean (SE)	-17.0 (5.8)	-24.2 (6.5)	-19.6 (6.5)	-26.4 (5.8)	
Not Hispanic or Latino	n	115	113	108	110	
	Mean (SD)	-20.3 (17.3)	-24.5 (19.0)	-26.6 (17.0)	-7.9 (18.5)	
	Median	-21.0	-25.0	-28.0	-7.0	
	Min, Max	-57, 21	-61, 60	-71, 12	-63, 50	
	LS Mean (SE)	-20.2 (1.7)	-24.5 (1.7)	-26.5 (1.8)	-8.1 (1.7)	
Treatment*Subgroup Interaction p-value						0.022

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 144: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.1.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	150			
Lurasidone 80 mg	40			
Lurasidone 160 mg	37			
Quetiapine XR 600 mg	35			
Placebo	38			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.002**
Visit				<0.001**
Baseline Score				0.013*
Treatment				0.011*
Treatment*Visit				0.027*
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 80 mg				
Day 4	-5.6	1.2	(-8.0, -3.3)	
Week 1	-9.1	1.5	(-12.1, -6.1)	
Week 2	-13.1	2.0	(-17.2, -9.1)	
Week 3	-15.5	2.4	(-20.3, -10.7)	
Week 4	-18.3	2.6	(-23.5, -13.1)	
Week 5	-19.1	2.9	(-24.9, -13.4)	
Week 6	-18.3	3.2	(-24.6, -12.0)	
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 160 mg				
Day 4	-5.2	1.2	(-7.6, -2.8)	
Week 1	-11.3	1.6	(-14.5, -8.2)	
Week 2	-13.3	2.2	(-17.6, -9.0)	
Week 3	-16.3	2.6	(-21.4, -11.2)	
Week 4	-18.6	2.8	(-24.1, -13.0)	
Week 5	-22.3	3.1	(-28.5, -16.2)	
Week 6	-21.6	3.4	(-28.4, -14.8)	
Quetiapine XR 600 mg				
Day 4	-5.4	1.3	(-7.9, -2.9)	
Week 1	-8.6	1.6	(-11.8, -5.4)	
Week 2	-14.1	2.2	(-18.4, -9.8)	
Week 3	-16.4	2.5	(-21.4, -11.4)	
Week 4	-18.9	2.7	(-24.3, -13.5)	
Week 5	-19.8	3.0	(-25.7, -13.9)	
Week 6	-22.9	3.3	(-29.4, -16.5)	

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
Note: Contrasts are from differences of change from Baseline treatment estimates for each lurasidone dose group and Quetiapine XR versus placebo.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 145: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika

Table 14.2.1.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

non-North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	332			
Lurasidone 80 mg	85			
Lurasidone 160 mg	84			
Quetiapine XR 600 mg	81			
Placebo	82			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.017*
Visit				<0.001**
Baseline Score				0.867
Treatment				<0.001**
Treatment*Visit				<0.001**
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 80 mg				
Day 4	-3.4	0.5	(-4.4, -2.5)	
Week 1	-7.7	0.9	(-9.5, -5.9)	
Week 2	-12.9	1.3	(-15.3, -10.4)	
Week 3	-16.7	1.6	(-19.8, -13.7)	
Week 4	-20.0	1.8	(-23.6, -16.4)	
Week 5	-21.7	2.0	(-25.6, -17.8)	
Week 6	-23.9	2.1	(-28.0, -19.9)	
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 160 mg				
Day 4	-4.6	0.5	(-5.5, -3.6)	
Week 1	-8.7	0.9	(-10.5, -7.0)	
Week 2	-14.5	1.2	(-16.9, -12.0)	
Week 3	-20.3	1.5	(-23.4, -17.3)	
Week 4	-22.8	1.8	(-26.3, -19.3)	
Week 5	-25.7	1.9	(-29.5, -21.9)	
Week 6	-28.1	2.0	(-32.0, -24.1)	
Quetiapine XR 600 mg				
Day 4	-3.4	0.5	(-4.4, -2.5)	
Week 1	-8.2	0.9	(-10.0, -6.4)	
Week 2	-15.4	1.3	(-17.9, -12.9)	
Week 3	-20.7	1.6	(-23.8, -17.6)	
Week 4	-24.9	1.8	(-28.5, -21.2)	
Week 5	-27.9	2.0	(-31.9, -24.0)	
Week 6	-30.0	2.1	(-34.0, -25.9)	

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
Note: Contrasts are from differences of change from Baseline treatment estimates for each lurasidone dose group and Quetiapine XR versus placebo.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 146: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.1.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	24			
Lurasidone 80 mg	7			
Lurasidone 160 mg	6			
Quetiapine XR 600 mg	4			
Placebo	7			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.950
Visit				0.023*
Baseline Score				0.203
Treatment				0.612
Treatment*Visit				0.898
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 80 mg				
Day 4	-5.1	2.1	(-9.5, -0.7)	
Week 1	-8.1	4.7	(-17.9, 1.7)	
Week 2	-13.0	5.8	(-25.1, -0.9)	
Week 3	-16.0	6.2	(-29.0, -3.0)	
Week 4	-18.0	8.5	(-36.0, -0.1)	
Week 5	-20.0	9.7	(-40.5, 0.6)	
Week 6	-21.7	9.5	(-42.5, -0.8)	
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 160 mg				
Day 4	-9.5	2.3	(-14.3, -4.6)	
Week 1	-19.3	5.1	(-29.9, -8.7)	
Week 2	-21.8	6.5	(-35.5, -8.2)	
Week 3	-28.7	7.0	(-43.4, -14.1)	
Week 4	-28.1	9.5	(-48.1, -8.1)	
Week 5	-29.3	10.8	(-52.0, -6.6)	
Week 6	-37.2	10.5	(-60.2, -14.3)	
Quetiapine XR 600 mg				
Day 4	-3.8	2.9	(-9.9, 2.3)	
Week 1	-10.1	6.2	(-23.1, 3.0)	
Week 2	-21.8	7.7	(-37.9, -5.7)	
Week 3	-28.3	8.1	(-45.4, -11.2)	
Week 4	-30.3	11.0	(-53.6, -7.0)	
Week 5	-29.8	12.4	(-56.0, -3.6)	
Week 6	-33.3	11.7	(-59.2, -7.4)	

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
Note: Contrasts are from differences of change from Baseline treatment estimates for each lurasidone dose group and Quetiapine XR versus placebo.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 147: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.1.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	211			
Lurasidone 80 mg	54			
Lurasidone 160 mg	53			
Quetiapine XR 600 mg	53			
Placebo	51			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.015*
Visit				<0.001**
Baseline Score				0.865
Treatment				<0.001**
Treatment*Visit				<0.001**
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 80 mg				
Day 4	-3.1	0.6	(-4.3, -1.9)	
Week 1	-6.6	1.2	(-8.9, -4.4)	
Week 2	-11.0	1.6	(-14.2, -7.9)	
Week 3	-13.8	1.9	(-17.6, -10.1)	
Week 4	-17.0	2.2	(-21.3, -12.7)	
Week 5	-18.3	2.3	(-22.8, -13.7)	
Week 6	-20.4	2.4	(-25.1, -15.7)	
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 160 mg				
Day 4	-4.1	0.6	(-5.3, -2.9)	
Week 1	-7.6	1.2	(-9.9, -5.3)	
Week 2	-13.1	1.6	(-16.2, -9.9)	
Week 3	-18.2	1.9	(-21.9, -14.5)	
Week 4	-20.2	2.1	(-24.4, -16.0)	
Week 5	-22.9	2.2	(-27.3, -18.4)	
Week 6	-24.9	2.3	(-29.5, -20.4)	
Quetiapine XR 600 mg				
Day 4	-4.3	0.6	(-5.5, -3.1)	
Week 1	-9.3	1.2	(-11.6, -7.0)	
Week 2	-15.8	1.6	(-18.9, -12.6)	
Week 3	-19.8	1.9	(-23.5, -16.1)	
Week 4	-24.1	2.1	(-28.4, -19.9)	
Week 5	-27.6	2.2	(-32.1, -23.2)	
Week 6	-29.4	2.3	(-34.0, -24.9)	

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
Note: Contrasts are from differences of change from Baseline treatment estimates for each lurasidone dose group and Quetiapine XR versus placebo.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 148: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.1.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

Parameter	Estimate	SE	95% CI	p-value
Number of Subjects	97			
Lurasidone 80 mg	24			
Lurasidone 160 mg	25			
Quetiapine XR 600 mg	24			
Placebo	24			
Repeated Measures Model:				
Pooled Center				0.564
Visit				<0.001**
Baseline Score				0.904
Treatment				<0.001**
Treatment*Visit				0.109
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 80 mg				
Day 4	-3.5	0.8	(-5.2, -1.9)	
Week 1	-10.0	1.2	(-12.4, -7.5)	
Week 2	-17.0	2.0	(-21.0, -13.0)	
Week 3	-24.0	2.8	(-29.5, -18.5)	
Week 4	-27.8	3.2	(-34.2, -21.5)	
Week 5	-30.4	3.6	(-37.6, -23.1)	
Week 6	-33.8	3.8	(-41.4, -26.1)	
Model Estimates:				
Change from Baseline:				
Lurasidone 160 mg				
Day 4	-4.5	0.8	(-6.1, -2.9)	
Week 1	-8.6	1.2	(-11.0, -6.3)	
Week 2	-15.5	1.9	(-19.3, -11.7)	
Week 3	-22.8	2.6	(-28.0, -17.6)	
Week 4	-26.9	3.0	(-32.9, -20.9)	
Week 5	-30.8	3.3	(-37.5, -24.2)	
Week 6	-33.2	3.5	(-40.2, -26.3)	
Quetiapine XR 600 mg				
Day 4	-1.1	0.8	(-2.7, 0.6)	
Week 1	-5.0	1.2	(-7.5, -2.6)	
Week 2	-13.1	2.0	(-17.1, -9.2)	
Week 3	-21.4	2.8	(-26.9, -16.0)	
Week 4	-25.6	3.2	(-32.0, -19.1)	
Week 5	-28.1	3.7	(-35.4, -20.8)	
Week 6	-30.5	3.9	(-38.3, -22.8)	

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, baseline score, treatment and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
Note: Contrasts are from differences of change from Baseline treatment estimates for each lurasidone dose group and Quetiapine XR versus placebo.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 149: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.1.4 Studie D1050234

Table 14.2.3.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	38			
QXR-QXR	16			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				0.015*
Visit				0.749
Extension Baseline Score				0.001**
Treatment				0.453
Treatment*Visit				0.770
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-0.5	2.4	(-5.4, 4.3)	
Month 6	-3.2	2.0	(-7.2, 0.8)	
Month 9	-1.4	2.6	(-6.7, 3.9)	
Month 12	-2.8	3.2	(-9.3, 3.7)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	0.4	3.9	(-7.3, 8.2)	
Month 6	0.7	3.2	(-5.9, 7.2)	
Month 9	2.7	4.0	(-5.5, 10.8)	
Month 12	1.1	5.1	(-9.4, 11.5)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-1.0	4.5	(-10.0, 8.1)	0.829
Month 6	-3.9	3.7	(-11.5, 3.7)	0.309
Month 9	-4.0	4.8	(-13.7, 5.6)	0.400
Month 12	-3.9	6.0	(-16.1, 8.4)	0.526

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 150: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.3.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Non-North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	146			
QXR-QXR	56			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				<0.001**
Visit				0.310
Extension Baseline Score				<0.001**
Treatment				<0.001**
Treatment*Visit				0.133
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-4.2	0.9	(-6.0, -2.5)	
Month 6	-6.2	1.0	(-8.2, -4.3)	
Month 9	-7.0	1.3	(-9.6, -4.5)	
Month 12	-8.1	1.4	(-10.8, -5.3)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	0.5	1.5	(-2.4, 3.3)	
Month 6	1.0	1.6	(-2.2, 4.2)	
Month 9	2.0	2.2	(-2.3, 6.3)	
Month 12	1.0	2.4	(-3.7, 5.7)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-4.7	1.7	(-8.1, -1.3)	0.006**
Month 6	-7.3	1.9	(-11.0, -3.5)	<0.001**
Month 9	-9.0	2.5	(-14.0, -4.0)	<0.001**
Month 12	-9.1	2.7	(-14.5, -3.7)	0.001**

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 151: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.3.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	8			
QXR-QXR	4			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				-
Visit				0.638
Extension Baseline Score				0.653
Treatment				0.159
Treatment*Visit				0.719
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-6.1	5.3	(-18.9, 6.6)	
Month 6	-6.6	3.9	(-17.6, 4.4)	
Month 9	-3.8	11.3	(-33.4, 25.8)	
Month 12	-5.5	10.3	(-73.7, 62.8)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	6.0	7.6	(-12.1, 24.0)	
Month 6	6.7	5.7	(-9.0, 22.4)	
Month 9	28.2	15.9	(-13.5, 69.8)	
Month 12	3.3	14.5	(-100.1, 106.7)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-12.1	9.3	(-34.2, 10.0)	0.233
Month 6	-13.3	7.1	(-32.6, 6.0)	0.131
Month 9	-32.0	19.4	(-82.9, 19.0)	0.164
Month 12	-8.8	17.8	(-130.5, 113.0)	0.689

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 152: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.3.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	88			
QXR-QXR	40			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				0.355
Visit				0.338
Extension Baseline Score				0.022*
Treatment				0.049*
Treatment*Visit				0.882
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-2.2	1.1	(-4.4, -0.1)	
Month 6	-3.5	1.2	(-6.0, -1.1)	
Month 9	-3.1	1.7	(-6.4, 0.3)	
Month 12	-4.0	1.8	(-7.8, -0.3)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	1.5	1.6	(-1.7, 4.6)	
Month 6	1.3	1.8	(-2.2, 4.9)	
Month 9	2.2	2.5	(-2.8, 7.2)	
Month 12	1.2	2.8	(-4.5, 6.8)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-3.7	1.9	(-7.5, 0.1)	0.056
Month 6	-4.9	2.1	(-9.2, -0.6)	0.026*
Month 9	-5.2	3.0	(-11.2, 0.8)	0.087
Month 12	-5.2	3.3	(-12.0, 1.6)	0.127

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 153: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.3.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score Change from Baseline
Mixed Models for Repeated Measures by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	50			
QXR-QXR	12			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				<0.001**
Visit				0.021*
Extension Baseline Score				<0.001**
Treatment				0.007**
Treatment*Visit				0.119
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-7.4	1.4	(-10.2, -4.7)	
Month 6	-11.0	1.6	(-14.3, -7.8)	
Month 9	-13.7	1.6	(-17.0, -10.5)	
Month 12	-15.1	2.1	(-19.4, -10.7)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	-0.1	2.8	(-5.7, 5.5)	
Month 6	1.3	3.4	(-5.6, 8.2)	
Month 9	-3.2	3.7	(-10.6, 4.2)	
Month 12	-3.7	5.0	(-13.8, 6.5)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-7.3	3.1	(-13.5, -1.1)	0.021*
Month 6	-12.3	3.8	(-19.9, -4.8)	0.002**
Month 9	-10.5	4.0	(-18.6, -2.4)	0.012*
Month 12	-11.4	5.4	(-22.4, -0.4)	0.043*

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix.
Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 154: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

Table 14.2.3.12.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=13)	L160-LUR (N=12)	LUR-LUR (N=25)	PBO-LUR (N=13)	ALL-LUR (N=38)	QXR-QXR (N=16)
LOCF Endpoint							
Observed	n	13	12	25	13	38	16
	Mean (SD)	83.5 (19.0)	72.5 (16.5)	78.2 (18.4)	66.4 (18.8)	74.2 (19.1)	80.4 (16.1)
	Median	75.0	76.5	75.0	62.0	74.5	78.5
	Min, Max	60, 119	40, 90	40, 119	42, 105	40, 119	40, 104
Change from Core BL	n	13	12	25	13	38	16
	Core BL Mean (SD)	97.9 (10.7)	103.4 (14.2)	100.6 (12.6)	97.9 (9.1)	99.7 (11.4)	96.3 (12.7)
	Mean (SD)	-14.5 (14.1)	-30.9 (19.8)	-22.4 (18.7)	-31.5 (19.3)	-25.5 (19.1)	-15.8 (18.5)
	Median	-16.0	-28.0	-23.0	-33.0	-24.5	-13.5
	Min, Max	-31, 10	-61, -1	-61, 10	-66, 13	-66, 13	-43, 17
	95% CI	(-23.0, -6.0)	(-43.5, -18.3)	(-30.1, -14.6)	(-43.2, -19.9)	(-31.8, -19.2)	(-25.7, -5.9)
Change from Ext BL	n	13	12	25	13	38	16
	Ext BL Mean (SD)	76.8 (14.5)	69.9 (15.0)	73.5 (14.8)	81.9 (16.0)	76.4 (15.5)	74.4 (16.7)
	Mean (SD)	6.6 (14.6)	2.6 (13.7)	4.7 (14.1)	-15.5 (16.7)	-2.2 (17.7)	6.0 (17.5)
	Median	3.0	1.5	2.0	-15.0	-3.0	8.0
	Min, Max	-13, 35	-16, 35	-16, 35	-55, 10	-55, 35	-28, 32
	95% CI	(-2.2, 15.5)	(-6.1, 11.3)	(-1.1, 10.5)	(-25.6, -5.4)	(-8.1, 3.6)	(-3.4, 15.4)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 155: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.3.12.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Non-North America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=50)	L160-LUR (N=57)	LUR-LUR (N=107)	PBO-LUR (N=39)	ALL-LUR (N=146)	QXR-QXR (N=56)
LOCF Endpoint							
Observed	n	50	57	107	39	146	56
	Mean (SD)	60.9 (18.4)	57.4 (17.5)	59.0 (17.9)	62.7 (18.3)	60.0 (18.0)	67.9 (18.5)
	Median	61.0	57.0	59.0	61.0	60.0	66.5
	Min, Max	32, 111	30, 95	30, 111	30, 100	30, 111	34, 111
Change from Core BL	n	50	57	107	39	146	56
	Core BL Mean (SD)	97.3 (8.6)	96.9 (10.6)	97.1 (9.7)	95.9 (11.2)	96.8 (10.1)	98.3 (10.1)
	Mean (SD)	-36.4 (17.2)	-39.5 (18.4)	-38.0 (17.8)	-33.2 (18.7)	-36.7 (18.1)	-30.4 (18.3)
	Median	-35.5	-39.0	-39.0	-31.0	-35.5	-31.0
	Min, Max	-66, 9	-85, -2	-85, 9	-83, 8	-85, 9	-76, 7
	95% CI	(-41.2, -31.5)	(-44.4, -34.6)	(-41.5, -34.6)	(-39.2, -27.1)	(-39.7, -33.8)	(-35.3, -25.5)
Change from Ext BL	n	50	57	107	39	146	56
	Ext BL Mean (SD)	66.0 (14.7)	64.2 (15.7)	65.1 (15.2)	74.4 (17.4)	67.6 (16.3)	65.9 (12.9)
	Mean (SD)	-5.1 (14.9)	-6.8 (13.8)	-6.0 (14.3)	-11.7 (21.2)	-7.5 (16.5)	2.0 (15.4)
	Median	-4.0	-7.0	-5.0	-9.0	-6.5	0.0
	Min, Max	-33, 28	-52, 23	-52, 28	-56, 46	-56, 46	-30, 53
	95% CI	(-9.4, -0.9)	(-10.5, -3.2)	(-8.8, -3.3)	(-18.5, -4.8)	(-10.3, -4.8)	(-2.2, 6.1)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 156: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.3.12.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=5)	L160-LUR (N=1)	LUR-LUR (N=6)	PBO-LUR (N=2)	ALL-LUR (N=8)	QXR-QXR (N=4)
LOCF Endpoint							
Observed	n	5	1	6	2	8	4
	Mean (SD)	59.2 (23.3)	46.0 (-)	57.0 (21.5)	50.0 (0.0)	55.3 (18.5)	78.5 (27.0)
	Median	62.0	46.0	54.0	50.0	50.0	75.0
	Min, Max	34, 94	46, 46	34, 94	50, 50	34, 94	53, 111
Change from Core BL	n	5	1	6	2	8	4
	Core BL Mean (SD)	93.8 (4.7)	86.0 (-)	92.5 (5.2)	93.0 (7.1)	92.6 (5.2)	91.0 (12.0)
	Mean (SD)	-34.6 (22.6)	-40.0 (-)	-35.5 (20.4)	-43.0 (7.1)	-37.4 (17.8)	-12.5 (18.1)
	Median	-31.0	-40.0	-35.5	-43.0	-39.0	-11.5
	Min, Max	-58, -1	-40, -40	-58, -1	-48, -38	-58, -1	-31, 4
	95% CI	(-62.7, -6.5)	(-, -)	(-56.9, -14.1)	(-106.5, 20.5)	(-52.2, -22.5)	(-41.3, 16.3)
Change from Ext BL	n	5	1	6	2	8	4
	Ext BL Mean (SD)	62.6 (10.5)	36.0 (-)	58.2 (14.4)	60.5 (2.1)	58.8 (12.2)	56.8 (16.0)
	Mean (SD)	-3.4 (14.7)	10.0 (-)	-1.2 (14.2)	-10.5 (2.1)	-3.5 (12.8)	21.8 (26.8)
	Median	-4.0	10.0	-2.0	-10.5	-6.5	18.0
	Min, Max	-20, 19	10, 10	-20, 19	-12, -9	-20, 19	-2, 53
	95% CI	(-21.6, 14.8)	(-, -)	(-16.1, 13.8)	(-29.6, 8.6)	(-14.2, 7.2)	(-20.8, 64.3)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 157: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.3.12.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=31)	L160-LUR (N=36)	LUR-LUR (N=67)	PBO-LUR (N=21)	ALL-LUR (N=88)	QXR-QXR (N=40)
LOCF Endpoint							
Observed	n	31	36	67	21	88	40
	Mean (SD)	67.9 (15.1)	62.2 (16.0)	64.8 (15.7)	70.4 (15.3)	66.2 (15.7)	68.8 (17.0)
	Median	64.0	60.5	62.0	71.0	64.0	66.0
	Min, Max	42, 111	30, 95	30, 111	44, 99	30, 111	39, 108
Change from Core BL	n	31	36	67	21	88	40
	Core BL Mean (SD)	97.7 (9.1)	96.4 (9.0)	97.0 (9.0)	95.1 (8.7)	96.6 (8.9)	98.8 (9.4)
	Mean (SD)	-29.8 (13.7)	-34.2 (14.8)	-32.2 (14.4)	-24.7 (16.2)	-30.4 (15.1)	-30.0 (16.4)
	Median	-31.0	-32.5	-31.0	-25.0	-30.0	-31.0
	Min, Max	-52, 9	-67, -2	-67, 9	-65, 8	-67, 9	-66, 7
	95% CI	(-34.9, -24.8)	(-39.2, -29.2)	(-35.7, -28.7)	(-32.1, -17.3)	(-33.6, -27.2)	(-35.2, -24.7)
Change from Ext BL	n	31	36	67	21	88	40
	Ext BL Mean (SD)	69.6 (13.1)	67.1 (13.6)	68.3 (13.4)	76.1 (17.2)	70.1 (14.7)	67.1 (11.9)
	Mean (SD)	-1.7 (14.3)	-4.9 (12.6)	-3.4 (13.4)	-5.8 (19.9)	-4.0 (15.1)	1.7 (12.9)
	Median	-4.0	-5.0	-4.0	-7.0	-5.0	0.0
	Min, Max	-33, 28	-43, 23	-43, 28	-36, 46	-43, 46	-17, 35
	95% CI	(-7.0, 3.6)	(-9.2, -0.6)	(-6.7, -0.2)	(-14.8, 3.3)	(-7.2, -0.8)	(-2.4, 5.8)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 158: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.3.12.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Total Score - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=14)	L160-LUR (N=20)	LUR-LUR (N=34)	PBO-LUR (N=16)	ALL-LUR (N=50)	QXR-QXR (N=12)
LOCF Endpoint							
Observed	n	14	20	34	16	50	12
	Mean (SD)	46.1 (15.4)	49.3 (17.5)	47.9 (16.5)	54.3 (18.7)	50.0 (17.3)	61.4 (20.0)
	Median	38.0	45.0	40.5	51.5	45.0	68.5
	Min, Max	32, 76	30, 86	30, 86	30, 100	30, 100	34, 97
Change from Core BL	n	14	20	34	16	50	12
	Core BL Mean (SD)	97.5 (8.8)	98.3 (13.2)	97.9 (11.4)	97.3 (14.4)	97.7 (12.3)	99.4 (11.5)
	Mean (SD)	-51.4 (13.1)	-49.0 (21.0)	-50.0 (18.0)	-43.1 (17.7)	-47.8 (18.0)	-38.0 (21.3)
	Median	-53.5	-52.5	-52.5	-37.0	-50.5	-28.5
	Min, Max	-66, -28	-85, -13	-85, -13	-83, -10	-85, -10	-76, -16
	95% CI	(-59.0, -43.8)	(-58.8, -39.2)	(-56.3, -43.7)	(-52.5, -33.6)	(-52.9, -42.7)	(-51.5, -24.5)
Change from Ext BL	n	14	20	34	16	50	12
	Ext BL Mean (SD)	59.4 (17.4)	60.4 (17.7)	60.0 (17.3)	73.8 (18.5)	64.4 (18.7)	65.2 (14.8)
	Mean (SD)	-13.4 (14.1)	-11.2 (15.1)	-12.1 (14.5)	-19.6 (22.3)	-14.5 (17.5)	-3.8 (14.7)
	Median	-12.0	-10.5	-11.0	-16.5	-11.5	-2.5
	Min, Max	-33, 10	-52, 21	-52, 21	-56, 7	-56, 21	-30, 18
	95% CI	(-21.5, -5.2)	(-18.2, -4.1)	(-17.1, -7.0)	(-31.4, -7.7)	(-19.4, -9.5)	(-13.1, 5.6)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 159: PANSS (Gesamt) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.1.5 Studie D1050237

Table 14.1.2.2.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score
Mi ed Model for Repeated Measures by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	df	p-value
Number of Subjects	401				
Lurasidone	272				
Risperidone	129				
Repeated Measures Model:					
Pooled Center				23	<0.001
Day 7				1	<0.001
Day 21				1	<0.001
Week 6				1	<0.001
Week 12				1	<0.001
Month 6				1	<0.001
Month 9				1	<0.001
Month 12				1	<0.001
Treatment Day 7				1	0.802
Treatment Day 21				1	0.828
Treatment Week 6				1	0.323
Treatment Week 12				1	0.370
Treatment Month 6				1	0.337
Treatment Month 9				1	0.081
Treatment Month 12				1	0.147
Model Estimates Change from Baseline:					
Lurasidone					
Day 7	-1.4	0.4	(-2.3, -0.6)		
Day 21	-2.6	0.5	(-3.7, -1.5)		
Week 6	-3.2	0.6	(-4.4, -2.0)		
Week 12	-3.1	0.7	(-4.4, -1.8)		
Month 6	-2.9	1.0	(-4.8, -1.0)		
Month 9	-2.7	1.1	(-4.8, -0.6)		
Month 12	-4.6	1.0	(-6.5, -2.6)		
Risperidone					
Day 7	-1.6	0.6	(-2.8, -0.5)		
Day 21	-2.8	0.8	(-4.3, -1.3)		
Week 6	-2.1	0.9	(-3.9, -0.4)		
Week 12	-4.1	0.9	(-5.9, -2.2)		
Month 6	-4.4	1.3	(-6.9, -1.9)		
Month 9	-5.7	1.4	(-8.5, -3.0)		
Month 12	-6.8	1.2	(-9.3, -4.4)		
Contrast: Lurasidone vs. Risperidone or Change from Baseline					
Day 7	0.2	0.7	(-1.2, 1.6)	388	0.802
Day 21	0.2	0.9	(-1.6, 2.0)	351	0.828
Week 6	-1.1	1.1	(-3.2, 1.0)	303	0.323
Week 12	1.0	1.1	(-1.2, 3.2)	243	0.370
Month 6	1.5	1.6	(-1.6, 4.6)	184	0.337
Month 9	3.0	1.7	(-0.4, 6.4)	157	0.081
Month 12	2.3	1.5	(-0.8, 5.3)	121	0.147

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), degrees of freedom (df) and p-values are based on a repeated measures linear regression model with fi ed effects for pooled center, visit as a categorical variable, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matri . This model includes Baseline data as a response variable, and provides one Baseline estimate across all subjects.
Note: Contrasts are from differences of treatment estimates (lurasidone versus risperidone) at each visit versus Baseline.
Note: The measurement at the termination visit is assigned to the ne t visit at which the parameter is scheduled to be assessed.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 160: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.1.2.2.1.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Total Score
Mi ed Model for Repeated Measures by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

non-North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	df	p-value
Number of Subjects	206				
Lurasidone	138				
Risperidone	68				
Repeated Measures Model:					
Pooled Center				13	<0.001
Day 7				1	0.049
Day 21				1	<0.001
Week 6				1	<0.001
Week 12				1	<0.001
Month 6				1	<0.001
Month 9				1	<0.001
Month 12				1	<0.001
Treatment Day 7				1	0.411
Treatment Day 21				1	0.905
Treatment Week 6				1	0.709
Treatment Week 12				1	0.736
Treatment Month 6				1	0.657
Treatment Month 9				1	0.759
Treatment Month 12				1	0.657
Model Estimates Change from Baseline:					
Lurasidone					
Day 7	-1.2	0.5	(-2.2, -0.2)		
Day 21	-3.5	0.6	(-4.7, -2.3)		
Week 6	-4.9	0.9	(-6.6, -3.3)		
Week 12	-6.5	0.9	(-8.2, -4.8)		
Month 6	-5.5	1.3	(-8.1, -3.0)		
Month 9	-5.6	1.5	(-8.7, -2.6)		
Month 12	-5.7	1.6	(-8.8, -2.5)		
Risperidone					
Day 7	-0.5	0.7	(-1.9, 0.9)		
Day 21	-3.4	0.9	(-5.1, -1.6)		
Week 6	-5.5	1.2	(-7.9, -3.1)		
Week 12	-7.0	1.2	(-9.4, -4.6)		
Month 6	-6.5	1.8	(-10.1, -2.9)		
Month 9	-6.4	2.2	(-10.7, -2.2)		
Month 12	-6.9	2.2	(-11.2, -2.5)		
Contrast: Lurasidone vs. Risperidone					
or Change from Baseline					
Day 7	-0.7	0.8	(-2.4, 1.0)	202	0.411
Day 21	-0.1	1.1	(-2.3, 2.0)	193	0.905
Week 6	0.5	1.5	(-2.3, 3.4)	180	0.709
Week 12	0.5	1.4	(-2.4, 3.3)	166	0.736
Month 6	1.0	2.2	(-3.3, 5.3)	140	0.657
Month 9	0.8	2.6	(-4.4, 6.0)	80	0.759
Month 12	1.2	2.6	(-4.1, 6.5)	69	0.657

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), degrees of freedom (df) and p-values are based on a repeated measures linear regression model with fi ed effects for pooled center, visit as a categorical variable, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matri . This model includes Baseline data as a response variable, and provides one Baseline estimate across all subjects.
Note: Contrasts are from differences of treatment estimates (lurasidone versus risperidone) at each visit versus Baseline.
Note: The measurement at the termination visit is assigned to the ne t visit at which the parameter is scheduled to be assessed.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 161: PANSS (Gesamt, MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala) – RCT

4.3.1.3.2.2.2.1 Studie D1050231

Table 14.2.1.8.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=70)		Lurasidone 120 mg (N=72)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	69		72	
	Baseline Mean (SD)	24.5 (3.6)		25.7 (3.3)	
	Mean (SD)	19.5 (5.5)	-5.0 (5.8)	20.8 (5.3)	-4.9 (5.3)
	Within-group Effect Size		0.88		0.92
	Median	19.0	-4.0	21.0	-4.0
	Min, Max	9, 32	-19, 6	10, 34	-16, 7
	LS Mean (SE)		-5.2 (0.7)		-4.7 (0.7)
	95% CI (LS Mean)		(-6.6, -3.8)		(-6.0, -3.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.7 (1.0)		-1.2 (1.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.7, 0.3)		(-3.1, 0.8)
	Between-group Effect Size		0.29		0.20
	p-value[3]		0.089		0.237

		Olanzapine 15 mg (N=74)		Placebo (N=67)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	73		67	
	Baseline Mean (SD)	25.2 (3.7)		25.6 (3.7)	
	Mean (SD)	19.0 (6.1)	-6.1 (6.4)	22.0 (7.1)	-3.6 (6.3)
	Within-group Effect Size		0.95		0.57
	Median	18.0	-6.0	20.0	-4.0
	Min, Max	10, 36	-20, 14	12, 38	-15, 19
	LS Mean (SE)		-6.2 (0.7)		-3.5 (0.7)
	95% CI (LS Mean)		(-7.5, -4.8)		(-4.9, -2.1)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.7 (1.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.6, -0.7)		
	Between-group Effect Size		0.46		
	p-value[3]		0.007**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 162: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.1.8.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=12)		Lurasidone 120 mg (N=12)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	12		12	
	Baseline Mean (SD)	29.1 (5.1)		26.2 (6.1)	
	Mean (SD)	14.7 (6.3)	-14.4 (9.0)	15.3 (8.3)	-10.9 (7.5)
	Within-group Effect Size		1.60		1.45
	Median	13.0	-17.0	11.5	-11.0
	Min, Max	7, 30	-30, 3	8, 36	-29, 0
	LS Mean (SE)		-13.7 (2.1)		-11.6 (2.1)
	95% CI (LS Mean)		(-17.9, -9.4)		(-15.9, -7.2)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-9.8 (3.0)		-7.7 (3.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-15.8, -3.8)		(-13.8, -1.6)
	Between-group Effect Size		1.35		1.05
	p-value[3]		0.002**		0.014*

		Olanzapine 15 mg (N=12)		Placebo (N=12)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	12		12	
	Baseline Mean (SD)	27.0 (4.6)		28.4 (6.7)	
	Mean (SD)	14.0 (6.9)	-13.0 (6.6)	24.2 (9.2)	-4.3 (9.1)
	Within-group Effect Size		1.98		0.47
	Median	11.0	-12.5	24.0	-1.5
	Min, Max	7, 30	-22, 0	12, 40	-20, 5
	LS Mean (SE)		-13.2 (2.1)		-3.9 (2.1)
	95% CI (LS Mean)		(-17.5, -8.9)		(-8.1, 0.4)
	p-value[2]		<0.001**		0.074
	Tmt Diff (SE)		-9.3 (3.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-15.4, -3.3)		
	Between-group Effect Size		1.28		
	p-value[3]		0.003**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 163: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.1.8.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=7)		Lurasidone 120 mg (N=7)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		7	
	Baseline Mean (SD)	24.6 (2.8)		24.4 (2.6)	
	Mean (SD)	19.7 (9.1)	-4.9 (8.6)	15.4 (5.4)	-9.0 (5.8)
	Within-group Effect Size		0.57		1.55
	Median	19.0	-6.0	16.0	-9.0
	Min, Max	8, 33	-15, 8	9, 25	-18, 0
	LS Mean (SE)		-5.4 (2.2)		-8.9 (2.2)
	95% CI (LS Mean)		(-10.0, -0.9)		(-13.5, -4.3)
	p-value[2]		0.022*		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.1 (3.2)		-3.6 (3.2)
	95% CI (Tmt Diff)		(-6.7, 6.5)		(-10.2, 3.0)
	Between-group Effect Size		0.02		0.58
	p-value[3]		0.973		0.272

		Olanzapine 15 mg (N=7)		Placebo (N=8)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		8	
	Baseline Mean (SD)	23.1 (2.2)		27.3 (3.7)	
	Mean (SD)	11.3 (2.6)	-11.9 (3.6)	22.1 (8.0)	-5.1 (5.8)
	Within-group Effect Size		3.31		0.88
	Median	12.0	-13.0	18.5	-7.0
	Min, Max	8, 15	-15, -5	15, 34	-12, 6
	LS Mean (SE)		-11.6 (2.3)		-5.3 (2.3)
	95% CI (LS Mean)		(-16.4, -6.8)		(-10.0, -0.6)
	p-value[2]		<0.001**		0.028*
	Tmt Diff (SE)		-6.3 (3.5)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-13.4, 0.9)		
	Between-group Effect Size		0.94		
	p-value[3]		0.083		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 164: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.1.8.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=30)		Lurasidone 120 mg (N=27)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	30		27	
	Baseline Mean (SD)	26.6 (3.3)		26.9 (3.0)	
	Mean (SD)	18.5 (8.7)	-8.1 (8.1)	19.0 (7.2)	-7.9 (7.0)
	Within-group Effect Size		1.00		1.13
	Median	17.0	-8.5	19.0	-7.0
	Min, Max	7, 36	-24, 6	7, 35	-21, 4
	LS Mean (SE)		-8.2 (1.3)		-7.7 (1.4)
	95% CI (LS Mean)		(-10.9, -5.5)		(-10.5, -4.8)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.4 (2.0)		0.1 (2.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.3, 3.4)		(-3.9, 4.1)
	Between-group Effect Size		0.06		0.01
	p-value[3]		0.823		0.958

		Olanzapine 15 mg (N=29)		Placebo (N=27)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	29		27	
	Baseline Mean (SD)	26.5 (5.1)		27.3 (2.8)	
	Mean (SD)	15.0 (6.0)	-11.5 (7.2)	19.9 (9.6)	-7.3 (8.7)
	Within-group Effect Size		1.60		0.85
	Median	15.0	-10.0	22.0	-4.0
	Min, Max	7, 32	-21, 5	7, 34	-22, 6
	LS Mean (SE)		-11.8 (1.4)		-7.8 (1.4)
	95% CI (LS Mean)		(-14.5, -9.1)		(-10.6, -4.9)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-4.0 (2.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-7.9, -0.1)		
	Between-group Effect Size		0.54		
	p-value[3]		0.044*		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 165: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

Table 14.2.1.8.2
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=70)		Lurasidone 120 mg (N=72)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	69		72	
	Baseline Mean (SD)	24.5 (3.6)		25.7 (3.3)	
	Mean (SD)	19.5 (5.5)	-5.0 (5.8)	20.8 (5.3)	-4.9 (5.3)
	Within-group Effect Size		0.88		0.92
	Median	19.0	-4.0	21.0	-4.0
	Min, Max	9, 32	-19, 6	10, 34	-16, 7
	LS Mean (SE)		-5.2 (0.7)		-4.7 (0.7)
	95% CI (LS Mean)		(-6.6, -3.8)		(-6.0, -3.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.7 (1.0)		-1.2 (1.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.7, 0.3)		(-3.1, 0.8)
	Between-group Effect Size		0.29		0.20
	p-value[3]		0.089		0.237

		Olanzapine 15 mg (N=74)		Placebo (N=67)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	73		67	
	Baseline Mean (SD)	25.2 (3.7)		25.6 (3.7)	
	Mean (SD)	19.0 (6.1)	-6.1 (6.4)	22.0 (7.1)	-3.6 (6.3)
	Within-group Effect Size		0.95		0.57
	Median	18.0	-6.0	20.0	-4.0
	Min, Max	10, 36	-20, 14	12, 38	-15, 19
	LS Mean (SE)		-6.2 (0.7)		-3.5 (0.7)
	95% CI (LS Mean)		(-7.5, -4.8)		(-4.9, -2.1)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.7 (1.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.6, -0.7)		
	Between-group Effect Size		0.46		
	p-value[3]		0.007**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 166: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.1.8.2
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

non-North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=49)		Lurasidone 120 mg (N=46)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	49		46	
	Baseline Mean (SD)	26.9 (3.9)		26.3 (4.0)	
	Mean (SD)	17.7 (8.2)	-9.2 (8.8)	17.5 (7.4)	-8.8 (7.0)
	Within-group Effect Size		1.04		1.27
	Median	16.0	-10.0	17.0	-8.0
	Min, Max	7, 36	-30, 8	7, 36	-29, 4
	LS Mean (SE)		-9.1 (1.0)		-8.8 (1.1)
	95% CI (LS Mean)		(-11.2, -7.1)		(-10.9, -6.7)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-3.0 (1.5)		-2.7 (1.5)
	95% CI (Tmt Diff)		(-5.9, -0.1)		(-5.7, 0.3)
	Between-group Effect Size		0.42		0.37
	p-value[3]		0.043*		0.076

		Olanzapine 15 mg (N=48)		Placebo (N=47)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	48		47	
	Baseline Mean (SD)	26.1 (4.8)		27.6 (4.2)	
	Mean (SD)	14.2 (5.9)	-11.9 (6.5)	21.4 (9.2)	-6.2 (8.3)
	Within-group Effect Size		1.82		0.74
	Median	13.0	-12.5	22.0	-4.0
	Min, Max	7, 32	-22, 5	7, 40	-22, 6
	LS Mean (SE)		-12.2 (1.0)		-6.1 (1.1)
	95% CI (LS Mean)		(-14.2,-10.1)		(-8.2, -4.0)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-6.0 (1.5)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-9.0, -3.1)		
	Between-group Effect Size		0.83		
	p-value[3]		<0.001**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 167: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

4.3.1.3.2.2.2.2 Studie D1050233

Table 14.2.1.15.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=40)		Lurasidone 160 mg (N=37)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	40		37	
	Baseline Mean (SD)	25.8 (4.1)		26.2 (3.9)	
	Mean (SD)	21.2 (6.5)	-4.6 (4.8)	20.1 (7.0)	-6.1 (6.2)
	Within-group Effect Size		0.96		0.98
	Median	20.0	-4.0	18.0	-6.0
	Min, Max	10, 40	-15, 4	9, 36	-17, 5
	LS Mean (SE)		-4.5 (0.9)		-5.9 (1.0)
	95% CI (LS Mean)		(-6.3, -2.6)		(-7.8, -4.0)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.0 (1.3)		-3.4 (1.3)
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.6, 0.6)		(-6.1, -0.8)
	Between-group Effect Size		0.34		0.59
	p-value[3]		0.133		0.011*

		Quetiapine XR 600 mg (N=35)		Placebo (N=38)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	35		38	
	Baseline Mean (SD)	26.5 (3.4)		26.1 (3.6)	
	Mean (SD)	19.1 (6.2)	-7.3 (6.2)	23.4 (7.2)	-2.7 (6.1)
	Within-group Effect Size		1.18		0.43
	Median	18.0	-7.0	22.5	-2.0
	Min, Max	8, 32	-17, 7	9, 37	-22, 8
	LS Mean (SE)		-7.2 (1.0)		-2.5 (0.9)
	95% CI (LS Mean)		(-9.1, -5.3)		(-4.4, -0.6)
	p-value[2]		<0.001**		0.009**
	Tmt Diff (SE)		-4.7 (1.4)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-7.4, -2.0)		
	Between-group Effect Size		0.81		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 168: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika

Table 14.2.1.15.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

non-North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=85)		Lurasidone 160 mg (N=84)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	85		84	
	Baseline Mean (SD)	26.3 (3.6)		25.6 (3.6)	
	Mean (SD)	18.3 (7.2)	-8.0 (6.8)	16.0 (6.2)	-9.6 (6.3)
	Within-group Effect Size		1.17		1.51
	Median	17.0	-9.0	15.0	-9.5
	Min, Max	7, 36	-24, 7	7, 40	-22, 16
	LS Mean (SE)		-7.9 (0.7)		-9.7 (0.7)
	95% CI (LS Mean)		(-9.3, -6.6)		(-11.0, -8.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-4.1 (1.0)		-5.8 (1.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-6.0, -2.1)		(-7.7, -3.9)
	Between-group Effect Size		0.64		0.93
	p-value[3]		<0.001**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=81)		Placebo (N=82)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	81		82	
	Baseline Mean (SD)	25.9 (3.5)		24.8 (3.6)	
	Mean (SD)	16.0 (7.1)	-9.8 (5.8)	21.2 (7.1)	-3.6 (6.6)
	Within-group Effect Size		1.71		0.55
	Median	14.0	-11.0	21.0	-3.0
	Min, Max	7, 36	-21, 6	8, 36	-19, 20
	LS Mean (SE)		-9.8 (0.7)		-3.9 (0.7)
	95% CI (LS Mean)		(-11.2, -8.4)		(-5.2, -2.5)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-5.9 (1.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-7.8, -4.0)		
	Between-group Effect Size		0.94		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 169: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.1.15.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=7)		Lurasidone 160 mg (N=6)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		6	
	Baseline Mean (SD)	25.9 (3.2)		26.0 (7.2)	
	Mean (SD)	18.6 (9.9)	-7.3 (7.7)	18.2 (11.8)	-7.8 (13.0)
	Within-group Effect Size		0.94		0.60
	Median	15.0	-8.0	15.5	-9.5
	Min, Max	7, 34	-19, 3	7, 40	-22, 16
	LS Mean (SE)		-7.4 (3.3)		-7.8 (3.6)
	95% CI (LS Mean)		(-14.4, -0.4)		(-15.3, -0.3)
	p-value[2]		0.039*		0.043*
	Tmt Diff (SE)		-0.2 (4.7)		-0.6 (4.9)
	95% CI (Tmt Diff)		(-10.2, 9.7)		(-10.9, 9.7)
	Between-group Effect Size		0.03		0.07
	p-value[3]		0.962		0.903

		Quetiapine XR 600 mg (N=4)		Placebo (N=7)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	4		7	
	Baseline Mean (SD)	24.3 (4.3)		26.3 (3.1)	
	Mean (SD)	14.0 (5.8)	-10.3 (4.3)	18.9 (7.6)	-7.4 (5.1)
	Within-group Effect Size		2.40		1.47
	Median	14.0	-10.5	20.0	-6.0
	Min, Max	7, 21	-15, -5	9, 28	-15, -2
	LS Mean (SE)		-10.1 (4.5)		-7.2 (3.3)
	95% CI (LS Mean)		(-19.5, -0.6)		(-14.2, -0.2)
	p-value[2]		0.038*		0.046*
	Tmt Diff (SE)		-2.9 (5.6)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-14.6, 8.8)		
	Between-group Effect Size		0.32		
	p-value[3]		0.611		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 170: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.1.15.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=54)		Lurasidone 160 mg (N=53)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	54		53	
	Baseline Mean (SD)	25.4 (3.5)		24.9 (3.2)	
	Mean (SD)	18.9 (7.2)	-6.5 (6.4)	16.1 (5.9)	-8.8 (5.8)
	Within-group Effect Size		1.02		1.51
	Median	18.0	-8.5	15.0	-9.0
	Min, Max	9, 36	-16, 7	8, 40	-19, 16
	LS Mean (SE)		-6.6 (0.8)		-9.0 (0.8)
	95% CI (LS Mean)		(-8.3, -5.0)		(-10.6, -7.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-3.8 (1.2)		-6.1 (1.2)
	95% CI (Tmt Diff)		(-6.1, -1.4)		(-8.5, -3.7)
	Between-group Effect Size		0.61		1.00
	p-value[3]		0.002**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=53)		Placebo (N=51)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	53		51	
	Baseline Mean (SD)	25.0 (3.2)		23.8 (3.3)	
	Mean (SD)	15.0 (6.0)	-10.0 (5.3)	21.5 (6.9)	-2.4 (6.8)
	Within-group Effect Size		1.88		0.34
	Median	14.0	-11.0	21.0	-1.0
	Min, Max	7, 32	-21, 6	8, 36	-17, 20
	LS Mean (SE)		-10.2 (0.8)		-2.9 (0.9)
	95% CI (LS Mean)		(-11.8, -8.5)		(-4.6, -1.1)
	p-value[2]		<0.001**		0.001**
	Tmt Diff (SE)		-7.3 (1.2)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-9.7, -5.0)		
	Between-group Effect Size		1.20		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 171: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.1.15.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Positive Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=24)		Lurasidone 160 mg (N=25)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	24		25	
	Baseline Mean (SD)	28.3 (3.2)		27.0 (3.1)	
	Mean (SD)	16.8 (6.2)	-11.4 (6.5)	15.3 (5.0)	-11.7 (4.9)
	Within-group Effect Size		1.76		2.38
	Median	16.5	-11.5	16.0	-11.0
	Min, Max	7, 28	-24, 0	7, 24	-20, 0
	LS Mean (SE)		-11.1 (1.2)		-11.7 (1.1)
	95% CI (LS Mean)		(-13.5, -8.8)		(-13.9, -9.4)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-5.9 (1.7)		-6.4 (1.6)
	95% CI (Tmt Diff)		(-9.3, -2.5)		(-9.7, -3.2)
	Between-group Effect Size		1.01		1.12
	p-value[3]		<0.001**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=24)		Placebo (N=24)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	24		24	
	Baseline Mean (SD)	28.0 (3.3)		26.5 (3.8)	
	Mean (SD)	18.6 (9.1)	-9.4 (7.0)	21.2 (7.5)	-5.3 (6.0)
	Within-group Effect Size		1.34		0.88
	Median	17.0	-10.5	21.5	-4.0
	Min, Max	7, 36	-20, 2	9, 35	-19, 4
	LS Mean (SE)		-9.0 (1.2)		-5.2 (1.2)
	95% CI (LS Mean)		(-11.4, -6.7)		(-7.6, -2.9)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-3.8 (1.7)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-7.1, -0.4)		
	Between-group Effect Size		0.65		
	p-value[3]		0.027*		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 172: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.2.3 Studie D1050234

Table 14.2.3.13.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=13)	L160-LUR (N=12)	LUR-LUR (N=25)	PBO-LUR (N=13)	ALL-LUR (N=38)	QXR-QXR (N=16)
LOCF Endpoint							
Observed	n	13	12	25	13	38	16
	Mean (SD)	22.0 (8.0)	16.4 (4.3)	19.3 (7.0)	16.4 (6.1)	18.3 (6.8)	21.7 (5.8)
	Median	21.0	16.0	17.0	15.0	17.0	22.5
	Min, Max	15, 39	8, 23	8, 39	9, 33	8, 39	8, 32
Change from Core BL	n	13	12	25	13	38	16
	Core BL Mean (SD)	25.8 (4.8)	26.7 (3.9)	26.2 (4.3)	24.5 (2.2)	25.6 (3.8)	26.3 (4.5)
	Mean (SD)	-3.8 (4.8)	-10.3 (5.8)	-6.9 (6.2)	-8.2 (6.6)	-7.3 (6.3)	-4.6 (5.5)
	Median	-5.0	-10.0	-6.0	-9.0	-6.0	-3.5
	Min, Max	-11, 4	-23, -2	-23, 4	-17, 8	-23, 8	-14, 5
	95% CI	(-6.7, -0.9)	(-13.9, -6.6)	(-9.4, -4.3)	(-12.2, -4.1)	(-9.4, -5.3)	(-7.5, -1.6)
Change from Ext BL	n	13	12	25	13	38	16
	Ext BL Mean (SD)	19.8 (6.9)	16.0 (3.1)	18.0 (5.6)	19.8 (5.2)	18.6 (5.5)	19.4 (6.0)
	Mean (SD)	2.2 (5.5)	0.4 (4.0)	1.3 (4.8)	-3.4 (5.9)	-0.3 (5.6)	2.3 (6.3)
	Median	0.0	1.0	1.0	-2.0	0.0	4.0
	Min, Max	-5, 12	-6, 7	-6, 12	-15, 5	-15, 12	-9, 16
	95% CI	(-1.2, 5.5)	(-2.1, 3.0)	(-0.7, 3.3)	(-7.0, 0.2)	(-2.1, 1.6)	(-1.1, 5.6)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 173: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.3.13.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Non-North America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=50)	L160-LUR (N=57)	LUR-LUR (N=107)	PBO-LUR (N=39)	ALL-LUR (N=146)	QXR-QXR (N=56)
LOCF Endpoint							
Observed	n	50	57	107	39	146	56
	Mean (SD)	13.1 (5.6)	12.0 (4.3)	12.5 (5.0)	13.2 (4.7)	12.7 (4.9)	14.9 (6.5)
	Median	11.0	11.0	11.0	12.0	11.0	13.0
	Min, Max	7, 30	7, 23	7, 30	7, 24	7, 30	7, 34
Change from Core BL	n	50	57	107	39	146	56
	Core BL Mean (SD)	25.8 (3.4)	25.5 (3.3)	25.6 (3.4)	24.2 (3.4)	25.3 (3.4)	25.1 (3.5)
	Mean (SD)	-12.7 (6.7)	-13.5 (5.1)	-13.1 (5.9)	-11.0 (5.5)	-12.5 (5.9)	-10.2 (6.6)
	Median	-13.0	-13.0	-13.0	-11.0	-13.0	-12.0
	Min, Max	-27, 4	-26, -2	-27, 4	-22, 1	-27, 4	-21, 5
	95% CI	(-14.6, -10.8)	(-14.8, -12.1)	(-14.2, -12.0)	(-12.8, -9.2)	(-13.5, -11.6)	(-12.0, -8.4)
Change from Ext BL	n	50	57	107	39	146	56
	Ext BL Mean (SD)	14.5 (4.2)	13.9 (3.9)	14.1 (4.1)	16.6 (5.2)	14.8 (4.5)	13.8 (4.4)
	Mean (SD)	-1.4 (5.0)	-1.8 (3.9)	-1.6 (4.4)	-3.4 (6.7)	-2.1 (5.1)	1.1 (5.6)
	Median	-1.5	-2.0	-2.0	-3.0	-2.0	0.0
	Min, Max	-9, 12	-15, 9	-15, 12	-20, 16	-20, 16	-10, 20
	95% CI	(-2.8, 0.0)	(-2.8, -0.8)	(-2.5, -0.8)	(-5.5, -1.2)	(-2.9, -1.2)	(-0.4, 2.6)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 174: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.3.13.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=5)	L160-LUR (N=1)	LUR-LUR (N=6)	PBO-LUR (N=2)	ALL-LUR (N=8)	QXR-QXR (N=4)
LOCF Endpoint							
Observed	n	5	1	6	2	8	4
	Mean (SD)	15.0 (7.5)	7.0 (-)	13.7 (7.5)	9.5 (0.7)	12.6 (6.6)	23.3 (9.2)
	Median	14.0	7.0	12.5	9.5	10.5	23.0
	Min, Max	7, 27	7, 7	7, 27	9, 10	7, 27	13, 34
Change from Core BL	n	5	1	6	2	8	4
	Core BL Mean (SD)	24.2 (1.6)	17.0 (-)	23.0 (3.3)	24.5 (2.1)	23.4 (3.0)	24.3 (4.3)
	Mean (SD)	-9.2 (7.9)	-10.0 (-)	-9.3 (7.1)	-15.0 (1.4)	-10.8 (6.6)	-1.0 (6.4)
	Median	-8.0	-10.0	-9.0	-15.0	-12.0	-1.0
	Min, Max	-19, 2	-10, -10	-19, 2	-16, -14	-19, 2	-7, 5
	95% CI	(-19.0, 0.6)	(-, -)	(-16.8, -1.9)	(-27.7, -2.3)	(-16.2, -5.3)	(-11.1, 9.1)
Change from Ext BL	n	5	1	6	2	8	4
	Ext BL Mean (SD)	13.2 (4.5)	7.0 (-)	12.2 (4.8)	12.5 (2.1)	12.3 (4.1)	14.0 (5.8)
	Mean (SD)	1.8 (3.5)	0.0 (-)	1.5 (3.2)	-3.0 (2.8)	0.4 (3.6)	9.3 (9.4)
	Median	0.0	0.0	0.0	-3.0	0.0	9.5
	Min, Max	0, 8	0, 0	0, 8	-5, -1	-5, 8	-2, 20
	95% CI	(-2.5, 6.1)	(-, -)	(-1.9, 4.9)	(-28.4, 22.4)	(-2.6, 3.4)	(-5.8, 24.3)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 175: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.3.13.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=31)	L160-LUR (N=36)	LUR-LUR (N=67)	PBO-LUR (N=21)	ALL-LUR (N=88)	QXR-QXR (N=40)
LOCF Endpoint							
Observed	n	31	36	67	21	88	40
	Mean (SD)	14.0 (5.7)	12.3 (3.8)	13.1 (4.8)	14.5 (4.8)	13.5 (4.8)	14.1 (5.9)
	Median	12.0	12.0	12.0	14.0	12.0	13.0
	Min, Max	7, 30	7, 23	7, 30	7, 24	7, 30	7, 29
Change from Core BL	n	31	36	67	21	88	40
	Core BL Mean (SD)	24.8 (3.0)	24.7 (3.0)	24.8 (3.0)	23.0 (2.5)	24.3 (3.0)	24.5 (3.2)
	Mean (SD)	-10.8 (5.8)	-12.4 (4.4)	-11.6 (5.1)	-8.5 (4.8)	-10.9 (5.2)	-10.4 (6.3)
	Median	-12.0	-12.5	-12.0	-9.0	-11.0	-12.5
	Min, Max	-18, 4	-20, -2	-20, 4	-19, 1	-20, 4	-21, 4
	95% CI	(-12.9, -8.7)	(-13.8, -10.9)	(-12.9, -10.4)	(-10.7, -6.3)	(-12.0, -9.8)	(-12.4, -8.4)
Change from Ext BL	n	31	36	67	21	88	40
	Ext BL Mean (SD)	14.7 (3.9)	13.9 (3.2)	14.3 (3.5)	16.4 (4.7)	14.8 (3.9)	13.4 (3.6)
	Mean (SD)	-0.7 (5.3)	-1.6 (3.4)	-1.2 (4.4)	-1.9 (6.7)	-1.3 (5.0)	0.7 (4.7)
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-3.0	-2.0	-1.0
	Min, Max	-9, 12	-6, 9	-9, 12	-9, 16	-9, 16	-7, 14
	95% CI	(-2.7, 1.3)	(-2.7, -0.4)	(-2.2, -0.1)	(-4.9, 1.2)	(-2.4, -0.3)	(-0.9, 2.2)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 176: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.3.13.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Positive Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=14)	L160-LUR (N=20)	LUR-LUR (N=34)	PBO-LUR (N=16)	ALL-LUR (N=50)	QXR-QXR (N=12)
LOCF Endpoint							
Observed	n	14	20	34	16	50	12
	Mean (SD)	10.4 (4.0)	11.8 (5.2)	11.2 (4.7)	11.9 (4.4)	11.4 (4.6)	15.0 (6.3)
	Median	8.5	9.5	8.5	10.5	10.0	14.5
	Min, Max	7, 18	7, 21	7, 21	7, 23	7, 23	7, 29
Change from Core BL	n	14	20	34	16	50	12
	Core BL Mean (SD)	28.5 (3.3)	27.4 (2.8)	27.8 (3.0)	25.8 (4.1)	27.2 (3.5)	27.4 (3.3)
	Mean (SD)	-18.1 (5.3)	-15.6 (5.9)	-16.6 (5.7)	-13.8 (5.2)	-15.7 (5.7)	-12.4 (5.4)
	Median	-18.5	-17.0	-17.0	-14.5	-17.0	-12.0
	Min, Max	-27, -10	-26, -6	-27, -6	-22, -3	-27, -3	-20, -3
	95% CI	(-21.2, -15.1)	(-18.4, -12.8)	(-18.7, -14.6)	(-16.6, -11.0)	(-17.4, -14.1)	(-15.9, -9.0)
Change from Ext BL	n	14	20	34	16	50	12
	Ext BL Mean (SD)	14.4 (4.9)	14.2 (5.0)	14.2 (4.9)	17.4 (6.0)	15.2 (5.4)	15.0 (6.1)
	Mean (SD)	-4.0 (3.3)	-2.4 (4.6)	-3.1 (4.2)	-5.4 (6.8)	-3.8 (5.2)	0.0 (5.2)
	Median	-4.0	-2.0	-2.0	-3.0	-2.0	0.0
	Min, Max	-9, 0	-15, 8	-15, 8	-20, 2	-20, 8	-10, 10
	95% CI	(-5.9, -2.1)	(-4.6, -0.2)	(-4.5, -1.6)	(-9.0, -1.8)	(-5.3, -2.3)	(-3.3, 3.3)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 177: PANSS (Positivskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen Endpunkt Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala) – RCT

4.3.1.3.2.2.3.1 Studie D1050231

Table 14.2.1.9.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=70)		Lurasidone 120 mg (N=72)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	69		72	
	Baseline Mean (SD)	23.3 (3.7)		23.7 (4.1)	
	Mean (SD)	19.2 (5.0)	-4.1 (5.0)	20.5 (4.3)	-3.2 (5.1)
	Within-group Effect Size		0.83		0.63
	Median	19.0	-4.0	21.0	-3.0
	Min, Max	9, 37	-17, 9	11, 31	-19, 9
	LS Mean (SE)		-4.1 (0.5)		-3.1 (0.5)
	95% CI (LS Mean)		(-5.2, -3.0)		(-4.1, -2.0)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.1 (0.8)		-1.0 (0.8)
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.6, -0.6)		(-2.5, 0.5)
	Between-group Effect Size		0.46		0.23
	p-value[3]		0.007**		0.173

		Olanzapine 15 mg (N=74)		Placebo (N=67)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	73		67	
	Baseline Mean (SD)	23.4 (4.5)		22.7 (4.3)	
	Mean (SD)	19.1 (5.1)	-4.4 (4.7)	21.0 (6.1)	-1.7 (5.2)
	Within-group Effect Size		0.94		0.33
	Median	19.0	-4.0	21.0	-2.0
	Min, Max	10, 31	-15, 5	9, 40	-16, 10
	LS Mean (SE)		-4.3 (0.5)		-2.1 (0.5)
	95% CI (LS Mean)		(-5.4, -3.3)		(-3.1, -1.0)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.3 (0.8)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.8, -0.8)		
	Between-group Effect Size		0.52		
	p-value[3]		0.003**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 178: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.1.9.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=12)		Lurasidone 120 mg (N=12)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	12		12	
	Baseline Mean (SD)	29.8 (8.1)		27.9 (7.1)	
	Mean (SD)	20.2 (6.9)	-9.7 (6.1)	19.2 (5.9)	-8.8 (8.0)
	Within-group Effect Size		1.57		1.10
	Median	20.5	-10.0	20.0	-8.0
	Min, Max	7, 34	-21, 1	11, 31	-26, 1
	LS Mean (SE)		-8.5 (1.6)		-8.5 (1.6)
	95% CI (LS Mean)		(-11.8, -5.2)		(-11.8, -5.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.3 (2.4)		-2.3 (2.3)
	95% CI (Tmt Diff)		(-7.1, 2.5)		(-7.0, 2.4)
	Between-group Effect Size		0.40		0.41
	p-value[3]		0.338		0.326

		Olanzapine 15 mg (N=12)		Placebo (N=12)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	12		12	
	Baseline Mean (SD)	28.1 (7.7)		25.2 (5.0)	
	Mean (SD)	20.9 (7.2)	-7.2 (7.8)	20.3 (5.6)	-4.8 (5.5)
	Within-group Effect Size		0.92		0.88
	Median	21.5	-6.0	22.0	-5.5
	Min, Max	7, 32	-23, 7	12, 30	-15, 2
	LS Mean (SE)		-6.9 (1.6)		-6.2 (1.6)
	95% CI (LS Mean)		(-10.1, -3.6)		(-9.6, -2.9)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.6 (2.3)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-5.3, 4.1)		
	Between-group Effect Size		0.11		
	p-value[3]		0.788		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 179: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.1.9.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=7)		Lurasidone 120 mg (N=7)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		7	
	Baseline Mean (SD)	25.6 (3.3)		26.3 (3.2)	
	Mean (SD)	24.4 (5.1)	-1.1 (4.9)	21.9 (4.2)	-4.4 (4.0)
	Within-group Effect Size		0.23		1.10
	Median	24.0	0.0	23.0	-3.0
	Min, Max	17, 32	-8, 7	14, 27	-12, 0
	LS Mean (SE)		-1.3 (1.4)		-4.1 (1.4)
	95% CI (LS Mean)		(-4.2, 1.6)		(-7.1, -1.1)
	p-value[2]		0.369		0.009**
	Tmt Diff (SE)		0.7 (1.9)		-2.1 (2.0)
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.3, 4.7)		(-6.2, 2.0)
	Between-group Effect Size		0.19		0.55
	p-value[3]		0.724		0.299

		Olanzapine 15 mg (N=7)		Placebo (N=8)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		8	
	Baseline Mean (SD)	26.0 (4.0)		24.5 (4.0)	
	Mean (SD)	19.3 (3.6)	-6.7 (4.7)	23.1 (3.6)	-1.4 (1.8)
	Within-group Effect Size		1.43		0.74
	Median	19.0	-6.0	24.0	-2.0
	Min, Max	15, 26	-15, 0	15, 27	-4, 1
	LS Mean (SE)		-6.3 (1.4)		-2.0 (1.3)
	95% CI (LS Mean)		(-9.3, -3.4)		(-4.8, 0.8)
	p-value[2]		<0.001**		0.151
	Tmt Diff (SE)		-4.3 (2.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-8.4, -0.3)		
	Between-group Effect Size		1.14		
	p-value[3]		0.038*		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 180: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.1.9.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=30)		Lurasidone 120 mg (N=27)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	30		27	
	Baseline Mean (SD)	24.3 (4.6)		23.8 (5.4)	
	Mean (SD)	17.5 (6.5)	-6.7 (6.1)	19.7 (4.6)	-4.1 (5.4)
	Within-group Effect Size		1.10		0.76
	Median	18.0	-7.0	20.0	-4.0
	Min, Max	8, 30	-20, 8	12, 28	-17, 4
	LS Mean (SE)		-6.7 (1.0)		-4.2 (1.0)
	95% CI (LS Mean)		(-8.6, -4.8)		(-6.3, -2.2)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.5 (1.4)		1.0 (1.5)
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.3, 1.3)		(-1.9, 3.9)
	Between-group Effect Size		0.28		0.18
	p-value[3]		0.287		0.503

		Olanzapine 15 mg (N=29)		Placebo (N=27)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	29		27	
	Baseline Mean (SD)	25.0 (7.2)		24.1 (5.7)	
	Mean (SD)	17.7 (7.0)	-7.3 (5.4)	19.2 (8.2)	-4.9 (6.4)
	Within-group Effect Size		1.35		0.76
	Median	16.0	-7.0	19.0	-4.0
	Min, Max	7, 35	-19, 1	7, 36	-19, 5
	LS Mean (SE)		-7.0 (1.0)		-5.2 (1.0)
	95% CI (LS Mean)		(-9.0, -5.1)		(-7.3, -3.1)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.9 (1.4)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.7, 1.0)		
	Between-group Effect Size		0.35		
	p-value[3]		0.198		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 181: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

Table 14.2.1.9.2
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=70)		Lurasidone 120 mg (N=72)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	69		72	
	Baseline Mean (SD)	23.3 (3.7)		23.7 (4.1)	
	Mean (SD)	19.2 (5.0)	-4.1 (5.0)	20.5 (4.3)	-3.2 (5.1)
	Within-group Effect Size		0.83		0.63
	Median	19.0	-4.0	21.0	-3.0
	Min, Max	9, 37	-17, 9	11, 31	-19, 9
	LS Mean (SE)		-4.1 (0.5)		-3.1 (0.5)
	95% CI (LS Mean)		(-5.2, -3.0)		(-4.1, -2.0)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.1 (0.8)		-1.0 (0.8)
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.6, -0.6)		(-2.5, 0.5)
	Between-group Effect Size		0.46		0.23
	p-value[3]		0.007**		0.173

		Olanzapine 15 mg (N=74)		Placebo (N=67)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	73		67	
	Baseline Mean (SD)	23.4 (4.5)		22.7 (4.3)	
	Mean (SD)	19.1 (5.1)	-4.4 (4.7)	21.0 (6.1)	-1.7 (5.2)
	Within-group Effect Size		0.94		0.33
	Median	19.0	-4.0	21.0	-2.0
	Min, Max	10, 31	-15, 5	9, 40	-16, 10
	LS Mean (SE)		-4.3 (0.5)		-2.1 (0.5)
	95% CI (LS Mean)		(-5.4, -3.3)		(-3.1, -1.0)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.3 (0.8)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.8, -0.8)		
	Between-group Effect Size		0.52		
	p-value[3]		0.003**		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 182: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.1.9.2
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

non-North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=49)		Lurasidone 120 mg (N=46)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	49		46	
	Baseline Mean (SD)	25.8 (5.9)		25.2 (5.8)	
	Mean (SD)	19.2 (6.7)	-6.7 (6.4)	19.9 (4.9)	-5.4 (6.2)
	Within-group Effect Size		1.04		0.86
	Median	20.0	-7.0	20.0	-4.5
	Min, Max	7, 34	-21, 8	11, 31	-26, 4
	LS Mean (SE)		-6.3 (0.7)		-5.3 (0.8)
	95% CI (LS Mean)		(-7.8, -4.9)		(-6.8, -3.8)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.4 (1.1)		-0.4 (1.1)
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.5, 0.7)		(-2.5, 1.8)
	Between-group Effect Size		0.27		0.07
	p-value[3]		0.181		0.744

		Olanzapine 15 mg (N=48)		Placebo (N=47)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	48		47	
	Baseline Mean (SD)	25.9 (6.9)		24.4 (5.2)	
	Mean (SD)	18.7 (6.7)	-7.2 (5.8)	20.2 (7.0)	-4.3 (5.7)
	Within-group Effect Size		1.23		0.75
	Median	17.5	-6.0	22.0	-3.0
	Min, Max	7, 35	-23, 7	7, 36	-19, 5
	LS Mean (SE)		-6.8 (0.8)		-4.9 (0.8)
	95% CI (LS Mean)		(-8.3, -5.3)		(-6.4, -3.4)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.9 (1.1)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.0, 0.2)		
	Between-group Effect Size		0.37		
	p-value[3]		0.076		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 183: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

4.3.1.3.2.2.3.2 Studie D1050233

Table 14.2.1.16.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=40)		Lurasidone 160 mg (N=37)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	40		37	
	Baseline Mean (SD)	23.4 (3.7)		23.9 (5.3)	
	Mean (SD)	19.7 (4.2)	-3.7 (4.0)	19.8 (4.9)	-4.2 (6.3)
	Within-group Effect Size		0.94		0.66
	Median	19.0	-4.0	20.0	-4.0
	Min, Max	13, 29	-14, 4	11, 29	-17, 6
	LS Mean (SE)		-3.6 (0.6)		-3.7 (0.7)
	95% CI (LS Mean)		(-4.9, -2.3)		(-5.1, -2.4)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.7 (0.9)		-1.8 (0.9)
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.5, 0.1)		(-3.7, 0.0)
	Between-group Effect Size		0.41		0.45
	p-value[3]		0.070		0.055

		Quetiapine XR 600 mg (N=35)		Placebo (N=38)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	35		38	
	Baseline Mean (SD)	21.9 (3.4)		23.0 (4.7)	
	Mean (SD)	18.2 (3.8)	-3.7 (4.4)	21.1 (5.0)	-1.9 (4.5)
	Within-group Effect Size		0.84		0.42
	Median	18.0	-3.0	22.0	-2.0
	Min, Max	9, 25	-15, 5	11, 30	-10, 11
	LS Mean (SE)		-4.5 (0.7)		-1.9 (0.7)
	95% CI (LS Mean)		(-5.8, -3.1)		(-3.2, -0.6)
	p-value[2]		<0.001**		0.004**
	Tmt Diff (SE)		-2.5 (0.9)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.4, -0.6)		
	Between-group Effect Size		0.62		
	p-value[3]		0.009**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 184: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.1.16.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

non-North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=85)		Lurasidone 160 mg (N=84)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	85		84	
	Baseline Mean (SD)	24.6 (3.8)		24.3 (4.2)	
	Mean (SD)	20.0 (5.5)	-4.6 (4.6)	19.0 (5.5)	-5.3 (5.1)
	Within-group Effect Size		1.01		1.04
	Median	20.0	-4.0	19.0	-5.5
	Min, Max	9, 35	-17, 6	7, 40	-16, 16
	LS Mean (SE)		-4.6 (0.5)		-5.4 (0.5)
	95% CI (LS Mean)		(-5.5, -3.7)		(-6.3, -4.5)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.9 (0.7)		-3.6 (0.7)
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.2, -1.6)		(-4.9, -2.3)
	Between-group Effect Size		0.67		0.85
	p-value[3]		<0.001**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=81)		Placebo (N=82)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	81		82	
	Baseline Mean (SD)	24.9 (3.3)		24.9 (3.9)	
	Mean (SD)	19.5 (4.7)	-5.4 (4.2)	23.0 (4.9)	-1.9 (5.2)
	Within-group Effect Size		1.29		0.38
	Median	20.0	-5.0	23.0	-1.0
	Min, Max	9, 34	-15, 4	11, 41	-19, 11
	LS Mean (SE)		-5.2 (0.5)		-1.7 (0.5)
	95% CI (LS Mean)		(-6.2, -4.3)		(-2.7, -0.8)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-3.5 (0.7)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-4.8, -2.2)		
	Between-group Effect Size		0.81		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 185: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.1.16.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=7)		Lurasidone 160 mg (N=6)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		6	
	Baseline Mean (SD)	26.0 (2.2)		27.2 (3.5)	
	Mean (SD)	21.0 (5.7)	-5.0 (6.6)	17.3 (6.7)	-9.8 (5.0)
	Within-group Effect Size		0.76		1.95
	Median	20.0	-7.0	18.5	-11.0
	Min, Max	15, 32	-14, 6	7, 26	-16, -1
	LS Mean (SE)		-5.3 (2.1)		-9.0 (2.3)
	95% CI (LS Mean)		(-9.7, -0.9)		(-13.8, -4.2)
	p-value[2]		0.021*		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.3 (3.0)		-5.0 (3.1)
	95% CI (Tmt Diff)		(-7.6, 5.0)		(-11.4, 1.5)
	Between-group Effect Size		0.23		0.90
	p-value[3]		0.676		0.124

		Quetiapine XR 600 mg (N=4)		Placebo (N=7)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	4		7	
	Baseline Mean (SD)	23.3 (5.4)		27.1 (5.7)	
	Mean (SD)	16.5 (4.4)	-6.8 (2.4)	22.1 (4.5)	-5.0 (8.2)
	Within-group Effect Size		2.86		0.61
	Median	15.0	-6.0	22.0	-5.0
	Min, Max	13, 23	-10, -5	16, 28	-19, 6
	LS Mean (SE)		-8.6 (2.9)		-4.0 (2.1)
	95% CI (LS Mean)		(-14.8, -2.5)		(-8.5, 0.4)
	p-value[2]		0.009**		0.074
	Tmt Diff (SE)		-4.6 (3.6)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-12.3, 3.1)		
	Between-group Effect Size		0.79		
	p-value[3]		0.224		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 186: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.1.16.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=54)		Lurasidone 160 mg (N=53)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	54		53	
	Baseline Mean (SD)	24.8 (4.1)		24.2 (4.6)	
	Mean (SD)	21.4 (5.0)	-3.4 (3.6)	20.1 (5.4)	-4.1 (4.8)
	Within-group Effect Size		0.96		0.86
	Median	21.0	-4.0	20.0	-5.0
	Min, Max	9, 35	-11, 4	9, 40	-12, 16
	LS Mean (SE)		-3.5 (0.6)		-4.3 (0.6)
	95% CI (LS Mean)		(-4.6, -2.4)		(-5.4, -3.2)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-2.1 (0.8)		-2.9 (0.8)
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.6, -0.5)		(-4.5, -1.3)
	Between-group Effect Size		0.52		0.72
	p-value[3]		0.009**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=53)		Placebo (N=51)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	53		51	
	Baseline Mean (SD)	25.4 (3.1)		25.0 (3.5)	
	Mean (SD)	20.4 (4.6)	-5.0 (3.6)	23.5 (5.2)	-1.4 (4.5)
	Within-group Effect Size		1.40		0.31
	Median	20.0	-5.0	24.0	-1.0
	Min, Max	13, 34	-12, 3	13, 41	-17, 11
	LS Mean (SE)		-4.8 (0.6)		-1.4 (0.6)
	95% CI (LS Mean)		(-5.9, -3.7)		(-2.5, -0.3)
	p-value[2]		<0.001**		0.014*
	Tmt Diff (SE)		-3.4 (0.8)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-5.0, -1.8)		
	Between-group Effect Size		0.84		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 187: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.1.16.1
Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Negative Subscore
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=24)		Lurasidone 160 mg (N=25)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	24		25	
	Baseline Mean (SD)	23.8 (3.2)		23.9 (3.3)	
	Mean (SD)	16.6 (5.5)	-7.2 (5.0)	17.2 (5.1)	-6.6 (4.9)
	Within-group Effect Size		1.44		1.35
	Median	16.0	-7.0	17.0	-6.0
	Min, Max	9, 31	-17, 2	9, 28	-14, 3
	LS Mean (SE)		-7.2 (0.9)		-6.7 (0.9)
	95% CI (LS Mean)		(-8.9, -5.4)		(-8.4, -5.0)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-5.2 (1.2)		-4.7 (1.2)
	95% CI (Tmt Diff)		(-7.6, -2.7)		(-7.1, -2.2)
	Between-group Effect Size		1.20		1.08
	p-value[3]		<0.001**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=24)		Placebo (N=24)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	24		24	
	Baseline Mean (SD)	24.3 (3.4)		24.2 (4.1)	
	Mean (SD)	18.0 (4.8)	-6.3 (5.5)	22.0 (4.4)	-2.2 (5.3)
	Within-group Effect Size		1.13		0.41
	Median	18.5	-6.5	22.0	-1.0
	Min, Max	9, 26	-15, 4	11, 33	-19, 10
	LS Mean (SE)		-5.8 (0.9)		-2.0 (0.9)
	95% CI (LS Mean)		(-7.6, -4.0)		(-3.8, -0.3)
	p-value[2]		<0.001**		0.025*
	Tmt Diff (SE)		-3.8 (1.2)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-6.3, -1.3)		
	Between-group Effect Size		0.88		
	p-value[3]		0.003**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

Abbildung 188: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.3.3 Studie D1050234

Table 14.2.3.14.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=13)	L160-LUR (N=12)	LUR-LUR (N=25)	PBO-LUR (N=13)	ALL-LUR (N=38)	QXR-QXR (N=16)
LOCF Endpoint							
Observed	n	13	12	25	13	38	16
	Mean (SD)	18.4 (4.2)	19.1 (4.2)	18.7 (4.1)	17.5 (4.7)	18.3 (4.3)	18.7 (3.4)
	Median	18.0	19.5	19.0	19.0	19.0	19.0
	Min, Max	13, 26	13, 25	13, 26	9, 25	9, 26	12, 25
Change from Core BL	n	13	12	25	13	38	16
	Core BL Mean (SD)	22.7 (3.5)	27.2 (5.5)	24.8 (5.0)	24.5 (4.3)	24.7 (4.7)	21.7 (2.9)
	Mean (SD)	-4.3 (4.0)	-8.1 (6.7)	-6.1 (5.7)	-7.1 (3.9)	-6.4 (5.1)	-3.0 (4.6)
	Median	-3.0	-8.5	-6.0	-7.0	-6.0	-3.5
	Min, Max	-12, 0	-18, 4	-18, 4	-14, -1	-18, 4	-11, 3
	95% CI	(-6.7, -1.9)	(-12.3, -3.8)	(-8.5, -3.8)	(-9.4, -4.7)	(-8.1, -4.8)	(-5.4, -0.6)
Change from Ext BL	n	13	12	25	13	38	16
	Ext BL Mean (SD)	18.0 (3.7)	18.8 (4.4)	18.4 (4.0)	21.2 (4.5)	19.4 (4.4)	17.9 (3.9)
	Mean (SD)	0.4 (3.4)	0.3 (4.6)	0.3 (4.0)	-3.8 (4.0)	-1.1 (4.4)	0.8 (3.2)
	Median	-1.0	-0.5	-1.0	-4.0	-1.5	0.5
	Min, Max	-4, 6	-5, 12	-5, 12	-12, 2	-12, 12	-6, 6
	95% CI	(-1.7, 2.5)	(-2.7, 3.2)	(-1.3, 2.0)	(-6.2, -1.3)	(-2.5, 0.4)	(-1.0, 2.5)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 189: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.3.14.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Non-North America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=50)	L160-LUR (N=57)	LUR-LUR (N=107)	PBO-LUR (N=39)	ALL-LUR (N=146)	QXR-QXR (N=56)
LOCF Endpoint							
Observed	n	50	57	107	39	146	56
	Mean (SD)	17.4 (5.5)	16.4 (5.2)	16.8 (5.3)	18.0 (5.2)	17.1 (5.3)	18.6 (4.9)
	Median	18.0	16.0	17.0	18.0	17.0	18.0
	Min, Max	8, 27	7, 26	7, 27	7, 30	7, 30	8, 30
Change from Core BL	n	50	57	107	39	146	56
	Core BL Mean (SD)	24.8 (3.5)	23.7 (3.9)	24.2 (3.8)	25.0 (4.0)	24.4 (3.9)	25.2 (2.9)
	Mean (SD)	-7.4 (5.3)	-7.3 (5.3)	-7.4 (5.3)	-7.1 (5.7)	-7.3 (5.4)	-6.6 (4.4)
	Median	-6.5	-8.0	-7.0	-6.0	-7.0	-7.0
	Min, Max	-20, 1	-19, 3	-20, 3	-27, 1	-27, 3	-20, 1
	95% CI	(-8.9, -5.9)	(-8.7, -5.9)	(-8.4, -6.4)	(-8.9, -5.2)	(-8.2, -6.4)	(-7.8, -5.4)
Change from Ext BL	n	50	57	107	39	146	56
	Ext BL Mean (SD)	18.1 (4.4)	17.5 (4.5)	17.8 (4.5)	21.0 (4.7)	18.7 (4.7)	19.2 (3.9)
	Mean (SD)	-0.8 (3.6)	-1.1 (4.1)	-1.0 (3.9)	-3.0 (5.1)	-1.5 (4.3)	-0.6 (3.1)
	Median	0.0	-1.0	-1.0	-2.0	-1.0	0.0
	Min, Max	-9, 8	-11, 9	-11, 9	-17, 7	-17, 9	-8, 7
	95% CI	(-1.8, 0.3)	(-2.2, -0.1)	(-1.7, -0.2)	(-4.6, -1.4)	(-2.2, -0.8)	(-1.4, 0.3)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 190: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.3.14.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=5)	L160-LUR (N=1)	LUR-LUR (N=6)	PBO-LUR (N=2)	ALL-LUR (N=8)	QXR-QXR (N=4)
LOCF Endpoint							
Observed	n	5	1	6	2	8	4
	Mean (SD)	14.8 (3.6)	11.0 (-)	14.2 (3.5)	16.0 (2.8)	14.6 (3.3)	17.8 (8.7)
	Median	14.0	11.0	13.0	16.0	14.0	15.0
	Min, Max	11, 19	11, 11	11, 19	14, 18	11, 19	11, 30
Change from Core BL	n	5	1	6	2	8	4
	Core BL Mean (SD)	26.6 (2.1)	23.0 (-)	26.0 (2.4)	26.0 (4.2)	26.0 (2.6)	23.3 (5.4)
	Mean (SD)	-11.8 (4.9)	-12.0 (-)	-11.8 (4.4)	-10.0 (1.4)	-11.4 (3.9)	-5.5 (6.6)
	Median	-10.0	-12.0	-11.0	-10.0	-10.5	-4.5
	Min, Max	-18, -7	-12, -12	-18, -7	-11, -9	-18, -7	-13, 0
	95% CI	(-17.9, -5.7)	(-, -)	(-16.5, -7.2)	(-22.7, 2.7)	(-14.6, -8.2)	(-15.9, 4.9)
Change from Ext BL	n	5	1	6	2	8	4
	Ext BL Mean (SD)	18.2 (2.6)	7.0 (-)	16.3 (5.1)	17.5 (2.1)	16.6 (4.4)	16.5 (4.4)
	Mean (SD)	-3.4 (4.2)	4.0 (-)	-2.2 (4.8)	-1.5 (0.7)	-2.0 (4.1)	1.3 (5.6)
	Median	-4.0	4.0	-2.5	-1.5	-1.5	1.0
	Min, Max	-9, 2	4, 4	-9, 4	-2, -1	-9, 4	-4, 7
	95% CI	(-8.6, 1.8)	(-, -)	(-7.2, 2.9)	(-7.9, 4.9)	(-5.4, 1.4)	(-7.6, 10.1)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 191: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.3.14.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=31)	L160-LUR (N=36)	LUR-LUR (N=67)	PBO-LUR (N=21)	ALL-LUR (N=88)	QXR-QXR (N=40)
LOCF Endpoint							
Observed	n	31	36	67	21	88	40
	Mean (SD)	20.2 (4.0)	18.3 (4.7)	19.2 (4.5)	20.1 (3.9)	19.4 (4.4)	19.4 (4.1)
	Median	20.0	18.0	19.0	21.0	19.5	20.0
	Min, Max	13, 27	7, 26	7, 27	12, 27	7, 27	12, 28
Change from Core BL	n	31	36	67	21	88	40
	Core BL Mean (SD)	25.0 (3.9)	23.7 (4.3)	24.3 (4.2)	25.1 (3.6)	24.5 (4.0)	25.2 (2.7)
	Mean (SD)	-4.8 (3.4)	-5.4 (4.5)	-5.1 (4.0)	-5.0 (4.0)	-5.1 (4.0)	-5.8 (3.2)
	Median	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0	-5.0
	Min, Max	-11, 1	-14, 3	-14, 3	-17, 1	-17, 3	-12, 1
	95% CI	(-6.0, -3.5)	(-7.0, -3.9)	(-6.1, -4.2)	(-6.9, -3.2)	(-6.0, -4.3)	(-6.8, -4.8)
Change from Ext BL	n	31	36	67	21	88	40
	Ext BL Mean (SD)	19.8 (3.9)	18.6 (4.0)	19.2 (4.0)	21.6 (5.3)	19.8 (4.4)	19.8 (3.8)
	Mean (SD)	0.4 (2.9)	-0.3 (4.1)	0.0 (3.6)	-1.5 (4.0)	-0.4 (3.7)	-0.4 (2.8)
	Median	1.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	0.0
	Min, Max	-7, 7	-10, 9	-10, 9	-11, 7	-11, 9	-8, 4
	95% CI	(-0.7, 1.4)	(-1.7, 1.1)	(-0.9, 0.9)	(-3.4, 0.3)	(-1.2, 0.4)	(-1.3, 0.5)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 192: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.3.14.1
Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) Negative Subscore - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=14)	L160-LUR (N=20)	LUR-LUR (N=34)	PBO-LUR (N=16)	ALL-LUR (N=50)	QXR-QXR (N=12)
LOCF Endpoint							
Observed	n	14	20	34	16	50	12
	Mean (SD)	11.9 (4.5)	13.3 (4.4)	12.7 (4.4)	15.4 (5.8)	13.6 (5.0)	16.3 (5.4)
	Median	9.5	13.0	10.0	16.5	12.0	17.0
	Min, Max	8, 19	7, 23	7, 23	7, 30	7, 30	8, 25
Change from Core BL	n	14	20	34	16	50	12
	Core BL Mean (SD)	23.7 (2.7)	23.8 (3.4)	23.7 (3.1)	24.8 (4.7)	24.1 (3.7)	26.0 (2.8)
	Mean (SD)	-11.8 (5.2)	-10.5 (5.3)	-11.0 (5.2)	-9.3 (7.0)	-10.5 (5.8)	-9.7 (6.1)
	Median	-13.0	-11.5	-13.0	-8.5	-11.0	-7.5
	Min, Max	-20, -2	-19, 0	-20, 0	-27, 1	-27, 1	-20, -3
	95% CI	(-14.8, -8.8)	(-13.0, -8.0)	(-12.9, -9.2)	(-13.0, -5.6)	(-12.1, -8.8)	(-13.5, -5.8)
Change from Ext BL	n	14	20	34	16	50	12
	Ext BL Mean (SD)	14.4 (3.7)	16.1 (4.6)	15.4 (4.2)	20.6 (4.0)	17.0 (4.8)	18.2 (3.5)
	Mean (SD)	-2.4 (4.1)	-2.9 (3.5)	-2.7 (3.7)	-5.1 (5.9)	-3.5 (4.6)	-1.8 (2.9)
	Median	-3.0	-1.5	-3.0	-4.0	-3.0	-1.5
	Min, Max	-7, 8	-11, 3	-11, 8	-17, 2	-17, 8	-8, 2
	95% CI	(-4.8, -0.1)	(-4.5, -1.2)	(-4.0, -1.4)	(-8.3, -2.0)	(-4.8, -2.2)	(-3.7, 0.0)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Abbildung 193: PANSS (Negativskala) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen Endpunkt CGI-S (Clinical Global Impression-Severity Scale) – RCT

4.3.1.3.2.2.4.1 Studie D1001002

Table 15.2-82 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Age

Full Analysis Set

Age: <65

Visit	Placebo N=120	SM-13496 40 mg N=111	SM-13496 80 mg N=117	Risperidone 4 mg N=61
Baseline				
n	120	111	117	61
Mean (SD)	4.5 (0.89)	4.5 (0.94)	4.5 (0.86)	4.3 (0.67)
Median	4.0	5.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 7	3, 7	3, 7	3, 6
LOCF Endpoint				
n	120	111	117	61
Baseline mean (SD)	4.5 (0.89)	4.5 (0.94)	4.5 (0.86)	4.3 (0.67)
Mean (SD)	0.0 (1.14)	-0.3 (1.15)	-0.3 (1.02)	-0.4 (1.13)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-4, 3	-3, 2	-4, 2

Abbildung 194: CGI-S Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 65 Jahre

Table 15.2-82 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Age

Full Analysis Set

Age: >=65

Visit	Placebo N=9	SM-13496 40 mg N=14	SM-13496 80 mg N=12	Risperidone 4 mg N=3
Baseline				
n	9	14	12	3
Mean (SD)	5.1 (0.78)	4.9 (0.92)	4.8 (0.75)	4.7 (0.58)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	4, 6	4, 7	4, 6	4, 5
LOCF Endpoint				
n	9	14	12	3
Baseline mean (SD)	5.1 (0.78)	4.9 (0.92)	4.8 (0.75)	4.7 (0.58)
Mean (SD)	-0.2 (0.44)	-0.6 (1.09)	-0.5 (1.45)	0.0 (0.00)
Median	0.0	-0.5	0.0	0.0
Min, Max	-1, 0	-3, 1	-4, 1	0, 0

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 195: CGI-S Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 65 Jahre

Table 15.2-81 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Sex

Full Analysis Set

Sex: Male

Visit	Placebo N=72	SM-13496 40 mg N=75	SM-13496 80 mg N=82	Risperidone 4 mg N=35
Baseline				
n	72	75	82	35
Mean (SD)	4.6 (0.87)	4.5 (0.98)	4.5 (0.79)	4.3 (0.68)
Median	4.5	4.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 6	3, 7	3, 7	3, 6
LOCF Endpoint				
n	72	75	82	35
Baseline mean (SD)	4.6 (0.87)	4.5 (0.98)	4.5 (0.79)	4.3 (0.68)
Mean (SD)	-0.1 (1.21)	-0.4 (1.23)	-0.3 (1.02)	-0.4 (1.17)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-4, 3	-4, 2	-4, 2

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 196: CGI-S Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Männer

Table 15.2-81 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Sex

Full Analysis Set

Sex: Female

Visit	Placebo N=57	SM-13496 40 mg N=50	SM-13496 80 mg N=47	Risperidone 4 mg N=29
Baseline				
n	57	50	47	29
Mean (SD)	4.6 (0.92)	4.7 (0.88)	4.5 (0.95)	4.3 (0.66)
Median	4.0	5.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 7	3, 7	3, 6	3, 5
LOCF Endpoint				
n	57	50	47	29
Baseline mean (SD)	4.6 (0.92)	4.7 (0.88)	4.5 (0.95)	4.3 (0.66)
Mean (SD)	0.1 (0.96)	-0.4 (1.01)	-0.2 (1.14)	-0.4 (1.05)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-2, 2	-2, 2	-3, 2	-3, 2

Abbildung 197: CGI-S Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Frauen

Table 11.1-13 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Change from Baseline by Country (FAS)

			Change from baseline at LOCF Endpoint			Treatment difference vs placebo			
	n	Baseline mean (SD)	LS mean	SE	95% CI	LS mean diff.	SE	95% CI	*P* value
Japan									
Placebo	61	4.7 (1.04)	0.0	0.14	(-0.3, 0.3)				
SM-13496 40 mg	63	4.7 (1.01)	-0.5	0.14	(-0.8, -0.2)	-0.5	0.20	(-0.9, -0.1)	0.011
SM-13496 80 mg	64	4.6 (0.94)	-0.2	0.14	(-0.5, 0.0)	-0.2	0.20	(-0.6, 0.2)	0.272
Risperidone 4 mg	33	4.3 (0.72)	-0.2	0.19	(-0.6, 0.2)	-0.2	0.24	(-0.7, 0.3)	0.414
Taiwan									
Placebo	38	4.4 (0.72)	-0.1	0.18	(-0.5, 0.2)				
SM-13496 40 mg	34	4.4 (0.89)	-0.1	0.19	(-0.5, 0.3)	0.0	0.26	(-0.5, 0.5)	0.962
SM-13496 80 mg	37	4.4 (0.75)	-0.4	0.18	(-0.7, 0.0)	-0.2	0.26	(-0.7, 0.3)	0.336
Risperidone 4 mg	16	4.3 (0.48)	-0.6	0.28	(-1.1, 0.0)	-0.5	0.33	(-1.1, 0.2)	0.166
Korea									
Placebo	30	4.5 (0.73)	0.0	0.20	(-0.4, 0.4)				
SM-13496 40 mg	28	4.5 (0.84)	-0.3	0.21	(-0.7, 0.1)	-0.3	0.29	(-0.8, 0.3)	0.386
SM-13496 80 mg	28	4.6 (0.74)	-0.3	0.21	(-0.7, 0.1)	-0.3	0.29	(-0.8, 0.3)	0.386
Risperidone 4 mg	15	4.4 (0.74)	-0.7	0.29	(-1.2, -0.1)	-0.6	0.35	(-1.3, 0.1)	0.071
Treatment*subgroup interaction *P* value									0.460

- LS means, CIs and *P* values for each treatment group versus placebo are from an ANOVA of the change from baseline score, using treatment, subgroup, and treatment by subgroup interaction as fixed factors.

Abbildung 198: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 15.2-83 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Prior Antipsychotics Status

Full Analysis Set

Prior antipsychotics status: No

Visit	Placebo N=4	SM-13496 40 mg N=8	SM-13496 80 mg N=3	Risperidone 4 mg N=5
Baseline				
n	4	8	3	5
Mean (SD)	5.3 (0.96)	5.0 (0.76)	5.3 (0.58)	4.8 (0.84)
Median	5.5	5.0	5.0	5.0
Min, Max	4, 6	4, 6	5, 6	4, 6
Week 6				
n	2	7	1	4
Baseline mean (SD)	5.0 (1.41)	5.0 (0.82)	5.0 (-)	4.5 (0.58)
Mean (SD)	-2.0 (0.00)	-1.4 (1.13)	-1.0 (-)	-1.0 (0.82)
Median	-2.0	-2.0	-1.0	-1.0
Min, Max	-2, -2	-3, 0	-1, -1	-2, 0
LOCF Endpoint				
n	4	8	3	5
Baseline mean (SD)	5.3 (0.96)	5.0 (0.76)	5.3 (0.58)	4.8 (0.84)
Mean (SD)	-1.0 (1.15)	-1.4 (1.06)	0.3 (1.15)	-0.8 (0.84)
Median	-1.0	-1.5	1.0	-1.0
Min, Max	-2, 0	-3, 0	-1, 1	-2, 0

Abbildung 199: CGI-S Subgruppenanalyse vorheriger antipsychotischer Status aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – keiner

Table 15.2-83 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Prior Antipsychotics Status

Full Analysis Set

Prior antipsychotics status: Atypical

Visit	Placebo N=74	SM-13496 40 mg N=75	SM-13496 80 mg N=72	Risperidone 4 mg N=44
Baseline				
n	74	75	72	44
Mean (SD)	4.6 (0.88)	4.6 (0.92)	4.5 (0.80)	4.3 (0.64)
Median	5.0	5.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 7	3, 7	3, 6	3, 6
Week 6				
n	49	50	52	38
Baseline mean (SD)	4.7 (0.90)	4.6 (0.88)	4.5 (0.75)	4.4 (0.63)
Mean (SD)	-0.2 (0.91)	-0.5 (1.18)	-0.7 (1.03)	-0.6 (1.08)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 2	-4, 2	-3, 1	-4, 2
LOCF Endpoint				
n	74	75	72	44
Baseline mean (SD)	4.6 (0.88)	4.6 (0.92)	4.5 (0.80)	4.3 (0.64)
Mean (SD)	0.1 (1.05)	-0.4 (1.14)	-0.4 (1.06)	-0.4 (1.15)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 2	-4, 3	-3, 2	-4, 2

Prior antipsychotics status: Typical

Visit	Placebo N=41	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=41	Risperidone 4 mg N=13
Baseline				
n	41	35	41	13
Mean (SD)	4.5 (0.78)	4.5 (0.95)	4.4 (0.86)	4.1 (0.64)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 6	3, 6	3, 7	3, 5
Week 6				
n	28	26	21	10
Baseline mean (SD)	4.3 (0.75)	4.4 (0.94)	4.3 (1.11)	3.9 (0.57)
Mean (SD)	-0.1 (1.25)	-0.5 (0.76)	-0.5 (0.81)	-0.7 (0.95)
Median	0.0	0.0	0.0	-0.5
Min, Max	-2, 3	-2, 1	-3, 0	-3, 0
LOCF Endpoint				
n	41	35	41	13
Baseline mean (SD)	4.5 (0.78)	4.5 (0.95)	4.4 (0.86)	4.1 (0.64)
Mean (SD)	0.1 (1.14)	-0.1 (1.08)	-0.1 (0.98)	-0.4 (1.19)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-2, 3	-2, 3	-3, 2	-3, 2

Abbildung 200: CGI-S Subgruppenanalyse vorheriger antipsychotischer Status aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - atypisch, typisch

Table 15.2-83 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Prior Antipsychotics Status

Full Analysis Set

Prior antipsychotics status: Typical + Atypical

Visit	Placebo N=10	SM-13496 40 mg N=7	SM-13496 80 mg N=13	Risperidone 4 mg N=2
Baseline				
n	10	7	13	2
Mean (SD)	4.4 (1.26)	4.6 (1.40)	5.0 (0.91)	4.5 (0.71)
Median	4.0	5.0	5.0	4.5
Min, Max	3, 6	3, 7	4, 6	4, 5
Week 6				
n	8	5	9	2
Baseline mean (SD)	4.1 (1.25)	4.0 (1.00)	4.8 (0.83)	4.5 (0.71)
Mean (SD)	-1.3 (0.89)	-0.8 (1.10)	-0.8 (1.39)	0.0 (0.00)
Median	-1.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 0	-2, 0	-4, 0	0, 0
LOCF Endpoint				
n	10	7	13	2
Baseline mean (SD)	4.4 (1.26)	4.6 (1.40)	5.0 (0.91)	4.5 (0.71)
Mean (SD)	-1.0 (1.15)	-1.4 (1.06)	0.3 (1.15)	-0.8 (0.84)
Median	-1.0	-1.5	1.0	-1.0
Min, Max	-2, 0	-3, 0	-1, 1	-2, 0

Abbildung 201: CGI-S Subgruppenanalyse vorheriger antipsychotischer Status aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – typisch + atypisch

Table 15.2-85 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by DSM-IV Disease State

Full Analysis Set

DSM-IV disease state: Schizophrenia, disorganized type

Visit	Placebo N=10	SM-13496 40 mg N=10	SM-13496 80 mg N=15	Risperidone 4 mg N=8
Baseline				
n	10	10	15	8
Mean (SD)	5.1 (0.88)	4.6 (0.97)	4.3 (0.59)	4.6 (0.52)
Median	5.0	4.5	4.0	5.0
Min, Max	4, 6	3, 6	4, 6	4, 5
Week 6				
n	6	8	12	6
Baseline mean (SD)	5.3 (0.82)	4.5 (0.93)	4.3 (0.65)	4.7 (0.52)
Mean (SD)	0.2 (0.75)	-0.6 (1.19)	-0.5 (1.17)	-0.3 (0.82)
Median	0.0	-0.5	0.0	0.0
Min, Max	-1, 1	-3, 1	-3, 1	-2, 0
LOCF Endpoint				
n	10	10	15	8
Baseline mean (SD)	5.1 (0.88)	4.6 (0.97)	4.3 (0.59)	4.6 (0.52)
Mean (SD)	0.4 (0.84)	-0.5 (1.08)	-0.3 (1.23)	0.1 (1.13)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-1, 2	-3, 1	-3, 2	-2, 2

Abbildung 202: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – desorganisierter Typus

Table 15.2-85 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by DSM-IV Disease State

Full Analysis Set

DSM-IV disease state: Schizophrenia, catatonic type

Visit	Placebo N=2	SM-13496 40 mg N=3	SM-13496 80 mg N=1	Risperidone 4 mg N=0
Baseline				
n	2	3	1	0
Mean (SD)	5.5 (0.71)	4.7 (0.58)	6.0 (-)	
Median	5.5	5.0	6.0	
Min, Max	5, 6	4, 5	6, 6	
Week 6				
n	2	2	1	0
Baseline mean (SD)	5.5 (0.71)	5.0 (0.00)	6.0 (-)	
Mean (SD)	-1.0 (0.00)	-1.0 (1.41)	-1.0 (-)	
Median	-1.0	-1.0	-1.0	
Min, Max	-1, -1	-2, 0	-1, -1	
LOCF Endpoint				
n	2	3	1	0
Baseline mean (SD)	5.5 (0.71)	4.7 (0.58)	6.0 (-)	
Mean (SD)	-1.0 (0.00)	-0.3 (1.53)	-1.0 (-)	
Median	-1.0	0.0	-1.0	
Min, Max	-1, -1	-2, 1	-1, -1	

Abbildung 203: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – katatoner Typus

Table 15.2-85 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by DSM-IV Disease State

Full Analysis Set

DSM-IV disease state: Schizophrenia, paranoid type

Visit	Placebo N=80	SM-13496 40 mg N=85	SM-13496 80 mg N=82	Risperidone 4 mg N=36
Baseline				
n	80	85	82	36
Mean (SD)	4.6 (0.94)	4.6 (0.96)	4.5 (0.85)	4.3 (0.72)
Median	4.5	5.0	4.5	4.0
Min, Max	3, 7	3, 7	3, 6	3, 6
Week 6				
n	51	59	48	31
Baseline mean (SD)	4.4 (0.96)	4.4 (0.91)	4.5 (0.82)	4.3 (0.68)
Mean (SD)	-0.4 (1.28)	-0.6 (1.17)	-0.7 (1.03)	-0.7 (1.11)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-4, 2	-4, 1	-4, 1
LOCF Endpoint				
n	80	85	82	36
Baseline mean (SD)	4.6 (0.94)	4.6 (0.96)	4.5 (0.85)	4.3 (0.72)
Mean (SD)	-0.1 (1.22)	-0.4 (1.25)	-0.2 (1.06)	-0.5 (1.11)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-4, 3	-4, 2	-4, 1

Abbildung 204: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – paranoider Typus

Table 15.2-85 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by DSM-IV Disease State

Full Analysis Set

DSM-IV disease state: Schizophrenia, residual type

Visit	Placebo N=25	SM-13496 40 mg N=17	SM-13496 80 mg N=23	Risperidone 4 mg N=14
Baseline				
n	25	17	23	14
Mean (SD)	4.4 (0.64)	4.4 (0.93)	4.5 (0.90)	4.1 (0.36)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 6	3, 6	3, 7	4, 5
Week 6				
n	20	11	17	13
Baseline mean (SD)	4.4 (0.67)	4.5 (1.04)	4.4 (0.94)	4.2 (0.38)
Mean (SD)	-0.3 (0.80)	-0.2 (0.60)	-0.6 (0.94)	-0.6 (1.04)
Median	0.0	0.0	0.0	-1.0
Min, Max	-2, 1	-1, 1	-3, 0	-2, 2
LOCF Endpoint				
n	25	17	23	14
Baseline mean (SD)	4.4 (0.64)	4.4 (0.93)	4.5 (0.90)	4.1 (0.36)
Mean (SD)	0.0 (1.06)	-0.1 (0.70)	-0.5 (1.04)	-0.6 (1.01)
Median	0.0	0.0	0.0	-1.0
Min, Max	-2, 2	-1, 1	-3, 2	-2, 2

Abbildung 205: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – residualer Typus

Table 15.2-85 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by DSM-IV Disease State

Full Analysis Set

DSM-IV disease state: Schizophrenia, undifferentiated type

Visit	Placebo N=12	SM-13496 40 mg N=10	SM-13496 80 mg N=8	Risperidone 4 mg N=6
Baseline				
n	12	10	8	6
Mean (SD)	4.3 (0.89)	4.6 (0.97)	4.8 (1.04)	4.2 (0.98)
Median	4.0	4.5	5.0	4.0
Min, Max	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6
Week 6				
n	8	8	5	4
Baseline mean (SD)	4.4 (0.92)	4.9 (0.83)	5.0 (1.22)	4.5 (1.00)
Mean (SD)	0.0 (0.53)	-0.9 (0.64)	-0.6 (0.89)	-0.5 (0.58)
Median	0.0	-1.0	0.0	-0.5
Min, Max	-1, 1	-2, 0	-2, 0	-1, 0
LOCF Endpoint				
n	12	10	8	6
Baseline mean (SD)	4.3 (0.89)	4.6 (0.97)	4.8 (1.04)	4.2 (0.98)
Mean (SD)	0.0 (0.43)	-0.7 (0.67)	-0.3 (0.89)	0.2 (1.17)
Median	0.0	-1.0	0.0	0.0
Min, Max	-1, 1	-2, 0	-2, 1	-1, 2

Abbildung 206: CGI-S Subgruppenanalyse DSM-IV-Erkrankungsstatus aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – undifferenzierter Typus

Table 15.2-86 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Baseline PANSS Total Score

Full Analysis Set

Baseline PANSS total score: <80

	Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg	Risperidone 4 mg
Visit	N=25	N=32	N=27	N=15
Baseline				
n	25	32	27	15
Mean (SD)	3.8 (0.55)	4.1 (0.84)	3.9 (0.68)	4.1 (0.35)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 5	3, 6	3, 6	4, 5
LOCF Endpoint				
n	25	32	27	15
Baseline mean (SD)	3.8 (0.55)	4.1 (0.84)	3.9 (0.68)	4.1 (0.35)
Mean (SD)	-0.2 (0.90)	-0.3 (1.05)	-0.2 (1.01)	-0.9 (0.88)
Median	0.0	0.0	0.0	-1.0
Min, Max	-2, 2	-2, 3	-3, 2	-3, 0

Baseline PANSS total score: >=80 to <100

	Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg	Risperidone 4 mg
Visit	N=69	N=58	N=66	N=34
Baseline				
n	69	58	66	34
Mean (SD)	4.5 (0.80)	4.4 (0.75)	4.4 (0.72)	4.3 (0.63)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6
LOCF Endpoint				
n	69	58	66	34
Baseline mean (SD)	4.5 (0.80)	4.4 (0.75)	4.4 (0.72)	4.3 (0.63)
Mean (SD)	0.1 (1.22)	-0.2 (1.09)	-0.3 (1.15)	-0.4 (1.16)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-3, 3	-4, 2	-4, 2

Baseline PANSS total score: >=100 to <120

	Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg	Risperidone 4 mg
Visit	N=26	N=25	N=27	N=13
Baseline				
n	26	25	27	13
Mean (SD)	5.3 (0.78)	5.2 (0.75)	5.1 (0.75)	4.5 (0.88)
Median	5.0	5.0	5.0	5.0
Min, Max	4, 7	3, 6	4, 6	3, 6
LOCF Endpoint				
n	26	25	27	13
Baseline mean (SD)	5.3 (0.78)	5.2 (0.75)	5.1 (0.75)	4.5 (0.88)
Mean (SD)	-0.2 (0.88)	-0.7 (1.43)	-0.1 (0.91)	0.2 (1.07)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-2, 2	-4, 2	-2, 1	-2, 2

Baseline PANSS total score: >=120

	Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg	Risperidone 4 mg
Visit	N=9	N=10	N=9	N=2
Baseline				
n	9	10	9	2
Mean (SD)	5.1 (0.93)	5.9 (0.88)	5.4 (0.73)	5.0 (1.41)
Median	5.0	6.0	5.0	5.0
Min, Max	4, 6	4, 7	5, 7	4, 6
LOCF Endpoint				
n	9	10	9	2
Baseline mean (SD)	5.1 (0.93)	5.9 (0.88)	5.4 (0.73)	5.0 (1.41)
Mean (SD)	-0.3 (1.41)	-0.6 (0.70)	-0.6 (1.01)	0.0 (0.00)
Median	0.0	-0.5	0.0	0.0
Min, Max	-3, 1	-2, 0	-3, 0	0, 0

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 207: CGI-S Subgruppenanalyse PANSS zu Studienbeginn aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 15.2-84 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Duration of Illness

Full Analysis Set

Duration of illness: <1 year				
	Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg	Risperidone 4 mg
Visit	N=4	N=3	N=7	N=2
Baseline				
n	4	3	7	2
Mean (SD)	4.0 (0.00)	3.7 (0.58)	4.3 (1.11)	4.0 (0.00)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	4, 4	3, 4	3, 6	4, 4
LOCF Endpoint				
n	4	3	7	2
Baseline mean (SD)	4.0 (0.00)	3.7 (0.58)	4.3 (1.11)	4.0 (0.00)
Mean (SD)	-0.3 (1.26)	-0.7 (1.53)	-1.9 (1.57)	-1.5 (0.71)
Median	0.0	-1.0	-2.0	-1.5
Min, Max	-2, 1	-2, 1	-4, 0	-2, -1

Duration of illness: >=1 to <5 years				
	Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg	Risperidone 4 mg
Visit	N=15	N=17	N=14	N=10
Baseline				
n	15	17	14	10
Mean (SD)	4.5 (0.83)	4.6 (0.79)	4.4 (0.85)	4.4 (0.97)
Median	4.0	5.0	4.5	4.0
Min, Max	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6
LOCF Endpoint				
n	15	17	14	10
Baseline mean (SD)	4.5 (0.83)	4.6 (0.79)	4.4 (0.85)	4.4 (0.97)
Mean (SD)	-0.1 (1.39)	-0.7 (1.05)	-0.4 (1.09)	-0.8 (1.32)
Median	0.0	-1.0	0.0	-1.0
Min, Max	-2, 2	-3, 1	-2, 1	-4, 1

Duration of illness: >=5 to <10 years				
	Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg	Risperidone 4 mg
Visit	N=21	N=22	N=13	N=5
Baseline				
n	21	22	13	5
Mean (SD)	4.4 (0.75)	4.6 (0.95)	4.9 (0.76)	4.2 (0.45)
Median	4.0	5.0	5.0	4.0
Min. Max	3. 6	3. 6	4. 6	4. 5
LOCF Endpoint				
n	21	22	13	5
Baseline mean (SD)	4.4 (0.75)	4.6 (0.95)	4.9 (0.76)	4.2 (0.45)
Mean (SD)	-0.3 (1.31)	-0.4 (1.65)	-0.5 (0.78)	-0.4 (1.14)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-2, 2	-4, 3	-2, 1	-2, 1

Abbildung 208: CGI-S Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 1 Jahr - < 10 Jahre

Table 15.2-84 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by Duration of Illness

Full Analysis Set

Duration of illness: >=10 years

Visit	Placebo N=82	SM-13496 40 mg N=79	SM-13496 80 mg N=90	Risperidone 4 mg N=46
Baseline				
n	82	79	90	46
Mean (SD)	4.6 (0.96)	4.6 (0.99)	4.5 (0.84)	4.3 (0.63)
Median	4.0	4.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 7	3, 7	3, 7	3, 6
LOCF Endpoint				
n	82	79	90	46
Baseline mean (SD)	4.6 (0.96)	4.6 (0.99)	4.5 (0.84)	4.3 (0.63)
Mean (SD)	0.1 (1.03)	-0.3 (1.00)	-0.1 (0.98)	-0.3 (1.06)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-3, 3	-3, 2	-3, 2

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 209: CGI-S Subgruppenanalyse Dauer der Erkrankung aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 10 Jahre

Table 15.2-87 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by PANSS Composite Subscale at Baseline

Full Analysis Set

PANSS composite subscale at baseline: Positive subscale score > Negative subscale score

Visit	Placebo N=34	SM-13496 40 mg N=37	SM-13496 80 mg N=36	Risperidone 4 mg N=16
Baseline				
n	34	37	36	16
Mean (SD)	4.7 (0.80)	4.6 (0.93)	4.7 (0.81)	4.6 (0.73)
Median	5.0	5.0	5.0	4.0
Min, Max	3, 6	3, 7	3, 6	4, 6
Week 6				
n	21	23	18	10
Baseline mean (SD)	4.6 (0.86)	4.4 (0.84)	4.6 (0.78)	4.5 (0.71)
Mean (SD)	-0.3 (1.20)	-0.7 (1.14)	-1.0 (1.28)	-1.6 (1.43)
Median	0.0	0.0	-1.0	-1.5
Min, Max	-2, 3	-3, 1	-4, 1	-4, 0
LOCF Endpoint				
n	34	37	36	16
Baseline mean (SD)	4.7 (0.80)	4.6 (0.93)	4.7 (0.81)	4.6 (0.73)
Mean (SD)	-0.1 (1.10)	-0.4 (1.26)	-0.4 (1.27)	-0.9 (1.48)
Median	0.0	0.0	0.0	-0.5
Min, Max	-2, 3	-3, 3	-4, 2	-4, 1

PANSS composite subscale at baseline: Positive subscale score = Negative subscale score

Visit	Placebo N=8	SM-13496 40 mg N=9	SM-13496 80 mg N=9	Risperidone 4 mg N=5
Baseline				
n	8	9	9	5
Mean (SD)	4.0 (0.53)	4.7 (1.22)	4.3 (0.71)	4.2 (0.45)
Median	4.0	5.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 5	3, 6	3, 5	4, 5
Week 6				
n	5	6	6	4
Baseline mean (SD)	4.2 (0.45)	4.7 (1.21)	4.3 (0.52)	4.0 (0.00)
Mean (SD)	-0.8 (0.45)	-0.5 (1.38)	-1.0 (1.10)	-0.5 (1.00)
Median	-1.0	0.0	-1.0	0.0
Min, Max	-1, 0	-3, 1	-2, 0	-2, 0
LOCF Endpoint				
n	8	9	9	5
Baseline mean (SD)	4.0 (0.53)	4.7 (1.22)	4.3 (0.71)	4.2 (0.45)
Mean (SD)	-0.1 (1.13)	0.1 (1.62)	-0.3 (1.32)	0.0 (1.41)
Median	-0.5	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-1, 2	-3, 3	-2, 1	-2, 2

Abbildung 210: CGI-S Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Positivskala Punktzahl > Negativskala Punktzahl, Positivskala Punktzahl = Negativskala Punktzahl

Table 15.2-87 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change from Baseline by PANSS Composite Subscale at Baseline

Full Analysis Set

PANSS composite subscale at baseline: Positive subscale score < Negative subscale score

Visit	Placebo N=87	SM-13496 40 mg N=79	SM-13496 80 mg N=84	Risperidone 4 mg N=43
Baseline				
n	87	79	84	43
Mean (SD)	4.6 (0.93)	4.6 (0.93)	4.5 (0.87)	4.2 (0.65)
Median	4.0	5.0	4.0	4.0
Min, Max	3, 7	3, 7	3, 7	3, 6
Week 6				
n	61	59	59	40
Baseline mean (SD)	4.5 (0.96)	4.5 (0.92)	4.5 (0.92)	4.3 (0.64)
Mean (SD)	-0.2 (1.09)	-0.6 (1.04)	-0.5 (0.88)	-0.4 (0.74)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-4, 2	-3, 1	-2, 2
LOCF Endpoint				
n	87	79	84	43
Baseline mean (SD)	4.6 (0.93)	4.6 (0.93)	4.5 (0.87)	4.2 (0.65)
Mean (SD)	0.0 (1.13)	-0.4 (1.02)	-0.2 (0.94)	-0.3 (0.85)
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	-3, 3	-4, 2	-3, 2	-2, 2

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 211: CGI-S Subgruppenanalyse PANSS zusammenfassende Subskala aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Positivskala Punktzahl < Negativskala Punktzahl

4.3.1.3.2.2.4.2 Studie D1050231

Table 14.2.2.11
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Age
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
Age						
Age >= 55	n	6	10	6	7	
	Mean (SD)	-0.7 (1.2)	-1.0 (1.1)	-0.8 (0.8)	-0.9 (0.9)	
	Median	-0.5	-1.0	-1.0	-1.0	
	Min, Max	-2, 1	-3, 0	-2, 0	-2, 0	
	LS Mean (SE)	-0.6 (0.4)	-1.1 (0.3)	-0.7 (0.4)	-1.0 (0.4)	
Age < 55	n	113	108	116	107	
	Mean (SD)	-1.2 (1.1)	-1.1 (1.1)	-1.4 (1.1)	-0.8 (1.2)	
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	
	Min, Max	-4, 1	-4, 1	-4, 2	-4, 2	
	LS Mean (SE)	-1.2 (0.1)	-1.1 (0.1)	-1.4 (0.1)	-0.8 (0.1)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.335

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 212: CGI-S Subgruppenanalyse Alter (≥ 55 vs. < 55 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.2.10
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Gender
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
Gender						
Male	n	93	93	95	88	
	Mean (SD)	-1.3 (1.1)	-1.1 (1.1)	-1.4 (1.1)	-0.8 (1.1)	
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	
	Min, Max	-4, 1	-4, 1	-4, 2	-4, 2	
	LS Mean (SE)	-1.2 (0.1)	-1.1 (0.1)	-1.4 (0.1)	-0.8 (0.1)	
Female	n	26	25	27	26	
	Mean (SD)	-1.1 (1.2)	-1.3 (1.0)	-1.2 (0.9)	-1.0 (1.3)	
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	
	Min, Max	-3, 1	-3, 1	-3, 0	-4, 2	
	LS Mean (SE)	-1.1 (0.2)	-1.3 (0.2)	-1.2 (0.2)	-1.0 (0.2)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.340

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 213: CGI-S Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.2.9
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
Region						
North America	n	70	72	74	67	
	Mean (SD)	-1.0 (1.0)	-0.9 (1.0)	-1.1 (1.0)	-0.7 (1.1)	
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	
	Min, Max	-3, 1	-3, 1	-3, 2	-3, 2	
	LS Mean (SE)	-1.0 (0.1)	-0.9 (0.1)	-1.1 (0.1)	-0.8 (0.1)	
South America	n	12	12	12	12	
	Mean (SD)	-2.1 (1.1)	-2.1 (1.3)	-1.9 (1.1)	-0.8 (1.0)	
	Median	-2.0	-2.5	-2.0	0.0	
	Min, Max	-4, 0	-4, 0	-4, 0	-2, 0	
	LS Mean (SE)	-1.9 (0.3)	-2.0 (0.3)	-1.8 (0.3)	-0.7 (0.3)	
Europe	n	7	7	7	8	
	Mean (SD)	-0.6 (0.5)	-1.4 (0.8)	-1.6 (0.5)	-0.8 (0.9)	
	Median	-1.0	-2.0	-2.0	-0.5	
	Min, Max	-1, 0	-2, 0	-2, -1	-2, 0	
	LS Mean (SE)	-0.7 (0.4)	-1.5 (0.4)	-1.7 (0.4)	-0.7 (0.4)	
Asia	n	30	27	29	27	
	Mean (SD)	-1.6 (1.3)	-1.2 (1.0)	-1.8 (1.0)	-1.3 (1.5)	
	Median	-2.0	-1.0	-2.0	-1.0	
	Min, Max	-4, 1	-3, 0	-3, 0	-4, 1	
	LS Mean (SE)	-1.6 (0.2)	-1.1 (0.2)	-1.7 (0.2)	-1.2 (0.2)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.168

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: North America includes US. South America includes Colombia. Europe includes Lithuania. Asia includes India and Philippines.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 214: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=70)		Lurasidone 120 mg (N=72)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	70		72	
	Baseline Mean (SD)	4.8 (0.7)		4.9 (0.7)	
	Mean (SD)	3.9 (1.0)	-1.0 (1.0)	4.0 (0.9)	-0.9 (1.0)
	Within-group Effect Size		1.00		0.93
	Median	3.5	-1.0	4.0	-1.0
	Min, Max	3, 6	-3, 1	3, 6	-3, 1
	LS Mean (SE)		-0.9 (0.1)		-0.8 (0.1)
	95% CI (LS Mean)		(-1.2, -0.7)		(-1.1, -0.6)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.2 (0.2)		-0.1 (0.2)
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.5, 0.1)		(-0.5, 0.2)
	Between-group Effect Size		0.23		0.14
	p-value[3]		0.181		0.411

		Olanzapine 15 mg (N=74)		Placebo (N=67)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	74		67	
	Baseline Mean (SD)	4.8 (0.7)		4.7 (0.7)	
	Mean (SD)	3.7 (1.0)	-1.1 (1.0)	4.1 (1.3)	-0.7 (1.1)
	Within-group Effect Size		1.04		0.65
	Median	4.0	-1.0	4.0	-1.0
	Min, Max	2, 6	-3, 2	2, 7	-3, 2
	LS Mean (SE)		-1.1 (0.1)		-0.7 (0.1)
	95% CI (LS Mean)		(-1.3, -0.9)		(-0.9, -0.5)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.4 (0.2)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.7, -0.1)		
	Between-group Effect Size		0.39		
	p-value[3]		0.022*		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 215: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=12)		Lurasidone 120 mg (N=12)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	12		12	
	Baseline Mean (SD)	5.5 (0.5)		5.3 (0.6)	
	Mean (SD)	3.4 (1.2)	-2.1 (1.1)	3.2 (1.3)	-2.1 (1.3)
	Within-group Effect Size		1.92		1.59
	Median	3.0	-2.0	3.0	-2.5
	Min, Max	1, 6	-4, 0	2, 6	-4, 0
	LS Mean (SE)		-2.1 (0.3)		-2.1 (0.3)
	95% CI (LS Mean)		(-2.7, -1.4)		(-2.7, -1.4)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.3 (0.5)		-1.3 (0.5)
	95% CI (Tmt Diff)		(-2.3, -0.4)		(-2.3, -0.4)
	Between-group Effect Size		1.13		1.16
	p-value[3]		0.008**		0.007**

		Olanzapine 15 mg (N=12)		Placebo (N=12)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	12		12	
	Baseline Mean (SD)	5.3 (0.6)		5.2 (0.6)	
	Mean (SD)	3.3 (1.2)	-1.9 (1.1)	4.4 (1.2)	-0.8 (1.0)
	Within-group Effect Size		1.77		0.78
	Median	3.0	-2.0	4.5	0.0
	Min, Max	1, 6	-4, 0	3, 6	-2, 0
	LS Mean (SE)		-1.9 (0.3)		-0.8 (0.3)
	95% CI (LS Mean)		(-2.6, -1.2)		(-1.4, -0.1)
	p-value[2]		<0.001**		0.027*
	Tmt Diff (SE)		-1.2 (0.5)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-2.1, -0.2)		
	Between-group Effect Size		1.01		
	p-value[3]		0.018*		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 216: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Südamerika

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=7)		Lurasidone 120 mg (N=7)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		7	
	Baseline Mean (SD)	4.7 (0.5)		4.9 (0.4)	
	Mean (SD)	4.1 (0.9)	-0.6 (0.5)	3.4 (0.8)	-1.4 (0.8)
	Within-group Effect Size		1.07		1.82
	Median	4.0	-1.0	3.0	-2.0
	Min, Max	3, 5	-1, 0	3, 5	-2, 0
	LS Mean (SE)		-0.6 (0.3)		-1.4 (0.3)
	95% CI (LS Mean)		(-1.2, -0.1)		(-1.9, -0.8)
	p-value[2]		0.030*		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		0.1 (0.4)		-0.7 (0.4)
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.7, 0.8)		(-1.5, 0.1)
	Between-group Effect Size		0.08		1.00
	p-value[3]		0.874		0.066

		Olanzapine 15 mg (N=7)		Placebo (N=8)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		8	
	Baseline Mean (SD)	4.7 (0.5)		5.0 (0.5)	
	Mean (SD)	3.1 (0.4)	-1.6 (0.5)	4.3 (0.7)	-0.8 (0.9)
	Within-group Effect Size		2.94		0.85
	Median	3.0	-2.0	4.0	-0.5
	Min, Max	3, 4	-2, -1	3, 5	-2, 0
	LS Mean (SE)		-1.6 (0.3)		-0.7 (0.3)
	95% CI (LS Mean)		(-2.2, -1.1)		(-1.2, -0.2)
	p-value[2]		<0.001**		0.013*
	Tmt Diff (SE)		-0.9 (0.4)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.7, -0.2)		
	Between-group Effect Size		1.32		
	p-value[3]		0.018*		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 217: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Europa

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Observed and Change from Baseline
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group			
		Lurasidone 40 mg (N=30)		Lurasidone 120 mg (N=27)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	30		27	
	Baseline Mean (SD)	5.1 (0.5)		5.0 (0.5)	
	Mean (SD)	3.5 (1.4)	-1.6 (1.3)	3.9 (1.1)	-1.2 (1.0)
	Within-group Effect Size		1.26		1.18
	Median	3.0	-2.0	4.0	-1.0
	Min, Max	1, 6	-4, 1	2, 6	-3, 0
	LS Mean (SE)		-1.6 (0.2)		-1.2 (0.2)
	95% CI (LS Mean)		(-2.0, -1.2)		(-1.6, -0.8)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.3 (0.3)		0.1 (0.3)
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.9, 0.3)		(-0.5, 0.8)
	Between-group Effect Size		0.26		0.11
	p-value[3]		0.325		0.676

		Olanzapine 15 mg (N=29)		Placebo (N=27)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	29		27	
	Baseline Mean (SD)	5.1 (0.6)		5.1 (0.6)	
	Mean (SD)	3.3 (1.0)	-1.8 (1.0)	3.9 (1.5)	-1.3 (1.5)
	Within-group Effect Size		1.78		0.85
	Median	3.0	-2.0	4.0	-1.0
	Min, Max	2, 5	-3, 0	1, 6	-4, 1
	LS Mean (SE)		-1.8 (0.2)		-1.3 (0.2)
	95% CI (LS Mean)		(-2.3, -1.4)		(-1.8, -0.9)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.5 (0.3)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.1, 0.1)		
	Between-group Effect Size		0.46		
	p-value[3]		0.090		

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 218: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Asien

Table 14.2.2.12
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Race
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
White	n	44	48	41	36	
	Mean (SD)	-1.0 (0.9)	-1.1 (1.1)	-1.4 (1.1)	-0.7 (0.9)	
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	
	Min, Max	-4, 1	-4, 1	-4, 2	-2, 1	
	LS Mean (SE)	-0.9 (0.2)	-1.0 (0.2)	-1.4 (0.2)	-0.7 (0.2)	
Black Or African American	n	39	36	44	41	
	Mean (SD)	-1.1 (1.1)	-1.0 (1.0)	-1.0 (1.0)	-0.8 (1.1)	
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	
	Min, Max	-3, 1	-3, 1	-3, 2	-3, 2	
	LS Mean (SE)	-1.1 (0.2)	-1.1 (0.2)	-1.1 (0.2)	-0.9 (0.2)	
Asian	n	31	27	30	27	
	Mean (SD)	-1.6 (1.3)	-1.2 (1.0)	-1.7 (1.0)	-1.3 (1.5)	
	Median	-2.0	-1.0	-2.0	-1.0	
	Min, Max	-4, 1	-3, 0	-3, 0	-4, 1	
	LS Mean (SE)	-1.5 (0.2)	-1.1 (0.2)	-1.7 (0.2)	-1.2 (0.2)	
American Indian Or Alaska Native	n	0	1	1	0	
	Mean (SD)	- (-)	-1.0 (-)	0.0 (-)	- (-)	
	Median	-	-1.0	0.0	-	
	Min, Max	-	-1, -1	0, 0	-	
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	n	0	0	0	1	
	Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)	-1.0 (-)	
	Median	-	-	-	-1.0	
	Min, Max	-	-	-	-1, -1	
Other	n	5	6	6	9	
	Mean (SD)	-2.4 (0.9)	-1.8 (1.2)	-1.8 (0.8)	-0.3 (1.2)	
	Median	-3.0	-2.0	-2.0	-1.0	
	Min, Max	-3, -1	-3, 0	-3, -1	-2, 2	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.607

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Treatment*Subgroup Interaction testing includes only White, Black or African American and Asian race categories.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 219: CGI-S Subgruppenanalyse Rasse (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. *American Indian/Alaska Native* vs. *Native Hawaiian/Other Pacific Islander* vs. andere) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.2.13
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Ethnicity
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=119)	Lurasidone 120 mg (N=118)	Olanzapine 15 mg (N=122)	Placebo (N=114)	p-value
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n	23	19	17	16	
	Mean (SD)	-1.5 (1.2)	-1.7 (1.3)	-1.8 (1.0)	-0.8 (0.9)	
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-0.5	
	Min, Max	-4, 1	-4, 0	-4, 0	-2, 0	
	LS Mean (SE)	-1.4 (0.2)	-1.6 (0.2)	-1.7 (0.3)	-0.6 (0.3)	
Not Hispanic or Latino	n	96	99	105	98	
	Mean (SD)	-1.1 (1.1)	-1.0 (1.0)	-1.3 (1.1)	-0.8 (1.2)	
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	
	Min, Max	-4, 1	-3, 1	-3, 2	-4, 2	
	LS Mean (SE)	-1.2 (0.1)	-1.0 (0.1)	-1.3 (0.1)	-0.9 (0.1)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.167

* p<=0.05; **p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction P-values are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 220: CGI-S Subgruppenanalyse ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.4.3 Studie D1050233

Table 14.2.2.10
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Gender
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Gender						
Male	n	96	82	75	76	
	Mean (SD)	-1.3 (1.1)	-1.6 (1.1)	-1.4 (1.1)	-0.6 (1.2)	
	Median	-1.0	-2.0	-2.0	0.0	
	Min, Max	-4, 1	-4, 1	-4, 1	-4, 2	
	LS Mean (SE)	-1.3 (0.1)	-1.5 (0.1)	-1.5 (0.1)	-0.6 (0.1)	
Female	n	29	39	41	44	
	Mean (SD)	-1.1 (1.1)	-1.5 (1.2)	-1.7 (1.1)	-0.8 (1.0)	
	Median	-1.0	-2.0	-2.0	-1.0	
	Min, Max	-3, 1	-4, 2	-4, 0	-3, 1	
	LS Mean (SE)	-1.1 (0.2)	-1.5 (0.2)	-1.8 (0.2)	-0.8 (0.2)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.440

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 221: CGI-S Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.2.11
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Age
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Age						
Age >= 55	n	8	11	7	7	
	Mean (SD)	-1.1 (0.8)	-1.5 (1.4)	-2.1 (1.1)	-1.1 (0.7)	
	Median	-1.0	-1.0	-2.0	-1.0	
	Min, Max	-2, 0	-4, 1	-4, -1	-2, 0	
	LS Mean (SE)	-1.2 (0.4)	-1.4 (0.3)	-2.0 (0.4)	-1.4 (0.4)	
Age < 55	n	117	110	109	113	
	Mean (SD)	-1.3 (1.1)	-1.5 (1.1)	-1.5 (1.1)	-0.6 (1.1)	
	Median	-1.0	-2.0	-2.0	0.0	
	Min, Max	-4, 1	-4, 2	-4, 1	-4, 2	
	LS Mean (SE)	-1.2 (0.1)	-1.5 (0.1)	-1.5 (0.1)	-0.6 (0.1)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.309

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 222: CGI-S Subgruppenanalyse Alter (≥ 55 vs. < 55 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.2.9
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Region						
North America	n	40	37	35	38	
	Mean (SD)	-0.9 (1.0)	-1.1 (1.0)	-1.3 (1.1)	-0.5 (1.2)	
	Median	-1.0	-1.0	-1.0	0.0	
	Min, Max	-3, 1	-3, 1	-4, 1	-4, 2	
	LS Mean (SE)	-0.9 (0.2)	-1.0 (0.2)	-1.4 (0.2)	-0.5 (0.2)	
South America	n	7	6	4	7	
	Mean (SD)	-1.9 (1.8)	-1.8 (1.5)	-2.5 (1.3)	-1.4 (1.1)	
	Median	-2.0	-2.0	-2.5	-2.0	
	Min, Max	-4, 1	-3, 1	-4, -1	-3, 0	
	LS Mean (SE)	-1.8 (0.4)	-1.8 (0.4)	-2.6 (0.5)	-1.3 (0.4)	
Europe	n	54	53	53	51	
	Mean (SD)	-1.1 (1.0)	-1.5 (1.1)	-1.5 (0.8)	-0.5 (1.0)	
	Median	-1.0	-2.0	-2.0	0.0	
	Min, Max	-3, 1	-4, 2	-4, 1	-2, 1	
	LS Mean (SE)	-1.1 (0.1)	-1.5 (0.1)	-1.6 (0.1)	-0.6 (0.1)	
Asia	n	24	25	24	24	
	Mean (SD)	-1.9 (1.1)	-2.2 (1.0)	-1.7 (1.6)	-1.1 (1.1)	
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	
	Min, Max	-4, 0	-4, 0	-4, 1	-2, 1	
	LS Mean (SE)	-1.8 (0.2)	-2.1 (0.2)	-1.7 (0.2)	-1.0 (0.2)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.461

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: North America includes US. South America includes Colombia. Europe includes Romania, Russia, and Ukraine. Asia includes India.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 223: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=40)		Lurasidone 160 mg (N=37)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	40		37	
	Baseline Mean (SD)	4.9 (0.6)		5.1 (0.7)	
	Mean (SD)	4.0 (1.0)	-0.9 (1.0)	4.0 (1.2)	-1.1 (1.0)
	Within-group Effect Size		0.95		1.07
	Median	4.0	-1.0	4.0	-1.0
	Min, Max	2, 6	-3, 1	2, 6	-3, 1
	LS Mean (SE)		-0.9 (0.2)		-1.0 (0.2)
	95% CI (LS Mean)		(-1.2, -0.6)		(-1.3, -0.6)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.4 (0.2)		-0.4 (0.2)
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.8, 0.1)		(-0.9, 0.0)
	Between-group Effect Size		0.37		0.42
	p-value[3]		0.101		0.074

		Quetiapine XR 600 mg (N=35)		Placebo (N=38)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	35		38	
	Baseline Mean (SD)	4.7 (0.7)		4.8 (0.6)	
	Mean (SD)	3.4 (0.9)	-1.3 (1.1)	4.3 (1.2)	-0.5 (1.2)
	Within-group Effect Size		1.22		0.40
	Median	3.0	-1.0	4.0	0.0
	Min, Max	2, 5	-4, 1	2, 7	-4, 2
	LS Mean (SE)		-1.4 (0.2)		-0.5 (0.2)
	95% CI (LS Mean)		(-1.7, -1.1)		(-0.9, -0.2)
	p-value[2]		<0.001**		0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.9 (0.2)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.3, -0.4)		
	Between-group Effect Size		0.87		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 224: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

non-North America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=85)		Lurasidone 160 mg (N=84)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	85		84	
	Baseline Mean (SD)	5.0 (0.5)		4.9 (0.5)	
	Mean (SD)	3.6 (1.2)	-1.4 (1.2)	3.2 (1.1)	-1.7 (1.1)
	Within-group Effect Size		1.23		1.58
	Median	3.0	-2.0	3.0	-2.0
	Min, Max	1, 6	-4, 1	1, 7	-4, 2
	LS Mean (SE)		-1.4 (0.1)		-1.7 (0.1)
	95% CI (LS Mean)		(-1.6, -1.2)		(-2.0, -1.5)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.6 (0.2)		-1.0 (0.2)
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.0, -0.3)		(-1.3, -0.7)
	Between-group Effect Size		0.62		0.98
	p-value[3]		<0.001**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=81)		Placebo (N=82)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	81		82	
	Baseline Mean (SD)	5.0 (0.5)		5.0 (0.5)	
	Mean (SD)	3.3 (1.1)	-1.6 (1.1)	4.2 (1.1)	-0.8 (1.0)
	Within-group Effect Size		1.44		0.72
	Median	3.0	-2.0	4.0	-1.0
	Min, Max	1, 6	-4, 1	2, 6	-3, 1
	LS Mean (SE)		-1.6 (0.1)		-0.7 (0.1)
	95% CI (LS Mean)		(-1.9, -1.4)		(-1.0, -0.5)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.9 (0.2)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.2, -0.6)		
	Between-group Effect Size		0.86		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 225: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=7)		Lurasidone 160 mg (N=6)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	7		6	
	Baseline Mean (SD)	5.1 (0.4)		5.0 (0.6)	
	Mean (SD)	3.3 (1.6)	-1.9 (1.8)	3.2 (1.7)	-1.8 (1.5)
	Within-group Effect Size		1.05		1.25
	Median	3.0	-2.0	3.0	-2.0
	Min, Max	2, 6	-4, 1	1, 6	-3, 1
	LS Mean (SE)		-1.9 (0.6)		-1.9 (0.6)
	95% CI (LS Mean)		(-3.1, -0.7)		(-3.2, -0.6)
	p-value[2]		0.005**		0.008**
	Tmt Diff (SE)		-0.5 (0.8)		-0.5 (0.9)
	95% CI (Tmt Diff)		(-2.2, 1.2)		(-2.3, 1.3)
	Between-group Effect Size		0.34		0.33
	p-value[3]		0.534		0.558

		Quetiapine XR 600 mg (N=4)		Placebo (N=7)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	4		7	
	Baseline Mean (SD)	4.8 (1.0)		5.3 (0.5)	
	Mean (SD)	2.3 (1.0)	-2.5 (1.3)	3.9 (1.5)	-1.4 (1.1)
	Within-group Effect Size		1.94		1.26
	Median	2.5	-2.5	3.0	-2.0
	Min, Max	1, 3	-4, -1	2, 6	-3, 0
	LS Mean (SE)		-2.5 (0.8)		-1.3 (0.6)
	95% CI (LS Mean)		(-4.2, -0.8)		(-2.6, -0.1)
	p-value[2]		0.005**		0.034*
	Tmt Diff (SE)		-1.2 (1.0)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-3.3, 0.9)		
	Between-group Effect Size		0.73		
	p-value[3]		0.258		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 226: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=54)		Lurasidone 160 mg (N=53)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	54		53	
	Baseline Mean (SD)	5.0 (0.5)		4.9 (0.5)	
	Mean (SD)	3.8 (1.1)	-1.1 (1.0)	3.4 (1.0)	-1.5 (1.1)
	Within-group Effect Size		1.15		1.43
	Median	3.0	-1.0	3.0	-2.0
	Min, Max	2, 6	-3, 1	2, 7	-4, 2
	LS Mean (SE)		-1.1 (0.1)		-1.5 (0.1)
	95% CI (LS Mean)		(-1.4, -0.9)		(-1.8, -1.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.6 (0.2)		-1.0 (0.2)
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.9, -0.2)		(-1.3, -0.6)
	Between-group Effect Size		0.60		1.05
	p-value[3]		0.002**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=53)		Placebo (N=51)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	53		51	
	Baseline Mean (SD)	4.9 (0.5)		4.8 (0.5)	
	Mean (SD)	3.4 (0.8)	-1.5 (0.8)	4.3 (1.0)	-0.5 (1.0)
	Within-group Effect Size		1.88		0.53
	Median	3.0	-2.0	4.0	0.0
	Min, Max	2, 6	-4, 1	3, 6	-2, 1
	LS Mean (SE)		-1.5 (0.1)		-0.6 (0.1)
	95% CI (LS Mean)		(-1.8, -1.3)		(-0.8, -0.3)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-1.0 (0.2)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.3, -0.6)		
	Between-group Effect Size		1.05		
	p-value[3]		<0.001**		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 227: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie –Europa

Table 14.2.2.3.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)
Observed and Change from Baseline - Analysis of Covariance by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

		Treatment Group			
		Lurasidone 80 mg (N=24)		Lurasidone 160 mg (N=25)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	24		25	
	Baseline Mean (SD)	5.1 (0.3)		5.0 (0.5)	
	Mean (SD)	3.2 (1.1)	-1.9 (1.1)	2.8 (0.9)	-2.2 (1.0)
	Within-group Effect Size		1.68		2.19
	Median	3.0	-2.0	3.0	-2.0
	Min, Max	1, 5	-4, 0	1, 5	-4, 0
	LS Mean (SE)		-1.8 (0.2)		-2.2 (0.2)
	95% CI (LS Mean)		(-2.3, -1.4)		(-2.6, -1.8)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.8 (0.3)		-1.2 (0.3)
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.5, -0.2)		(-1.8, -0.6)
	Between-group Effect Size		0.77		1.09
	p-value[3]		0.009**		<0.001**

		Quetiapine XR 600 mg (N=24)		Placebo (N=24)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOCF Endpoint	n	24		24	
	Baseline Mean (SD)	5.0 (0.4)		5.1 (0.3)	
	Mean (SD)	3.3 (1.6)	-1.7 (1.6)	4.0 (1.0)	-1.1 (1.1)
	Within-group Effect Size		1.05		1.02
	Median	3.0	-2.0	4.0	-2.0
	Min, Max	1, 6	-4, 1	3, 6	-2, 1
	LS Mean (SE)		-1.7 (0.2)		-1.0 (0.2)
	95% CI (LS Mean)		(-2.1, -1.2)		(-1.5, -0.6)
	p-value[2]		<0.001**		<0.001**
	Tmt Diff (SE)		-0.7 (0.3)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-1.3, -0.0)		
	Between-group Effect Size		0.60		
	p-value[3]		0.042*		

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Note: At Baseline, p-values[1] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fixed factors. At change from Baseline, within-group p-values[2] are from a one-sample t-test of the LS mean; p-values[3] vs. placebo, LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Within-group effect size is the absolute value of the mean divided by the SD. Between-group effect size is the absolute value of the LS mean difference from placebo divided by the model estimate of the pooled SD (the SE of the LS Mean difference divided by the square root of the sum of inverse treatment group sizes).
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 228: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie –Asien

Table 14.2.2.12
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Race
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Race						
White	n	75	63	69	68	
	Mean (SD)	-1.1 (1.0)	-1.6 (1.1)	-1.5 (0.9)	-0.6 (1.0)	
	Median	-1.0	-2.0	-2.0	-1.0	
	Min, Max	-3, 1	-4, 2	-4, 1	-4, 1	
	LS Mean (SE)	-1.1 (0.1)	-1.6 (0.1)	-1.5 (0.1)	-0.7 (0.1)	
Black Or African American	n	22	29	19	24	
	Mean (SD)	-0.9 (0.9)	-0.9 (0.9)	-1.6 (1.0)	-0.4 (1.2)	
	Median	-1.0	-1.0	-2.0	0.0	
	Min, Max	-3, 1	-3, 0	-4, 0	-3, 2	
	LS Mean (SE)	-0.9 (0.2)	-0.9 (0.2)	-1.7 (0.2)	-0.5 (0.2)	
Asian	n	24	25	25	24	
	Mean (SD)	-1.9 (1.1)	-2.2 (1.0)	-1.7 (1.6)	-1.1 (1.1)	
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	
	Min, Max	-4, 0	-4, 0	-4, 1	-2, 1	
	LS Mean (SE)	-1.8 (0.2)	-2.1 (0.2)	-1.7 (0.2)	-1.0 (0.2)	
American Indian Or Alaska Native	n	0	0	0	1	
	Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)	2.0 (-)	
	Median	-	-	-	2.0	
	Min, Max	-	-	-	2, 2	
Other	n	4	4	3	3	
	Mean (SD)	-2.3 (2.2)	-1.5 (1.7)	-1.3 (2.1)	-1.0 (1.7)	
	Median	-3.0	-2.0	-2.0	0.0	
	Min, Max	-4, 1	-3, 1	-3, 1	-3, 0	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.061

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Treatment*Subgroup Interaction testing includes only White, Black or African American and Asian race categories.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 229: CGI-S Subgruppenanalyse Rasse (weiß vs. schwarz vs. asiatisch vs. *American Indian/Alaska Native* vs. *Native Hawaiian/Other Pacific Islander* vs. andere) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.2.2.13
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) - Change From Baseline at Week 6 LOCF Endpoint by Ethnicity
Intent-to-Treat Population

		Treatment Group				
	Statistic	Lurasidone 80 mg (N=125)	Lurasidone 160 mg (N=121)	Quetiapine XR 600 mg (N=116)	Placebo (N=120)	p-value
Ethnicity						
Hispanic or Latino	n	10	8	8	10	
	Mean (SD)	-1.5 (1.6)	-1.8 (1.3)	-1.6 (1.3)	-1.7 (1.3)	
	Median	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0	
	Min, Max	-4, 1	-3, 1	-4, 0	-4, 0	
	LS Mean (SE)	-1.4 (0.3)	-1.7 (0.4)	-1.8 (0.4)	-1.5 (0.3)	
Not Hispanic or Latino	n	115	113	108	110	
	Mean (SD)	-1.2 (1.1)	-1.5 (1.1)	-1.5 (1.1)	-0.6 (1.1)	
	Median	-1.0	-2.0	-2.0	0.0	
	Min, Max	-4, 1	-4, 2	-4, 1	-3, 2	
	LS Mean (SE)	-1.2 (0.1)	-1.5 (0.1)	-1.6 (0.1)	-0.6 (0.1)	
	Treatment*Subgroup Interaction p-value					0.404

* p <=0.05; ** p<=0.01.
Note: Least Squares (LS) Means, and Treatment*Subgroup Interaction p-value are based on the treatment by subgroup interaction term from an ANCOVA model with treatment, subgroup and treatment by subgroup interaction as fixed factors and Baseline value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 230: CGI-S Subgruppenanalyse ethnische Zugehörigkeit (hispanisch vs. nicht hispanisch) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.4.4 Studie D1050234

Table 14.2.4.1.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Change from Baseline - Mixed Models for Repeated Measures
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Core Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	38			
QXR-QXR	16			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				0.963
Visit				0.065
Core Baseline Score				<0.001**
Treatment				0.367
Treatment*Visit				0.053
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Day 0 (D1050233 Day 42)	-1.3	0.1	(-1.6, -1.1)	
Month 3	-1.3	0.1	(-1.6, -1.1)	
Month 6	-1.7	0.1	(-2.0, -1.4)	
Month 9	-1.6	0.2	(-2.0, -1.2)	
Month 12	-1.5	0.2	(-1.9, -1.1)	
Change from Core Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Day 0 (D1050233 Day 42)	-1.6	0.2	(-2.0, -1.2)	
Month 3	-1.3	0.2	(-1.8, -0.9)	
Month 6	-1.3	0.2	(-1.7, -0.8)	
Month 9	-0.7	0.3	(-1.4, -0.1)	
Month 12	-1.4	0.3	(-2.1, -0.7)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Day 0 (D1050233 Day 42)	0.3	0.2	(-0.2, 0.8)	0.283
Month 3	-0.0	0.3	(-0.5, 0.5)	0.963
Month 6	-0.4	0.3	(-1.0, 0.2)	0.158
Month 9	-0.9	0.4	(-1.6, -0.1)	0.027*
Month 12	-0.1	0.4	(-0.9, 0.7)	0.825

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 231: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nordamerika

Table 14.2.4.1.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Change from Baseline - Mixed Models for Repeated Measures
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Non-North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	146			
QXR-QXR	56			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				<0.001**
Visit				0.154
Extension Baseline Score				<0.001**
Treatment				0.005**
Treatment*Visit				0.127
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-0.1	0.1	(-0.2, -0.0)	
Month 6	-0.2	0.1	(-0.3, -0.1)	
Month 9	-0.2	0.1	(-0.3, -0.0)	
Month 12	-0.2	0.1	(-0.3, -0.0)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	0.1	0.1	(-0.1, 0.2)	
Month 6	0.2	0.1	(-0.0, 0.4)	
Month 9	0.3	0.1	(0.0, 0.5)	
Month 12	0.1	0.1	(-0.2, 0.3)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-0.2	0.1	(-0.4, 0.0)	0.081
Month 6	-0.3	0.1	(-0.6, -0.1)	0.003**
Month 9	-0.5	0.2	(-0.8, -0.2)	0.003**
Month 12	-0.2	0.1	(-0.5, 0.0)	0.072

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 232: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.4.1.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Change from Baseline - Mixed Models for Repeated Measures
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	8			
QXR-QXR	4			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				-
Visit				0.706
Extension Baseline Score				0.617
Treatment				0.273
Treatment*Visit				0.747
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-0.1	0.4	(-1.1, 0.8)	
Month 6	-0.3	0.4	(-1.4, 0.7)	
Month 9	-0.1	0.9	(-3.0, 2.9)	
Month 12	-0.3	0.9	(-11.5, 10.9)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	0.4	0.6	(-0.9, 1.8)	
Month 6	0.8	0.5	(-0.7, 2.4)	
Month 9	2.1	1.3	(-2.1, 6.2)	
Month 12	-1.1	1.3	(-16.8, 14.5)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-0.6	0.7	(-2.2, 1.1)	0.447
Month 6	-1.1	0.7	(-3.1, 0.8)	0.170
Month 9	-2.1	1.6	(-7.2, 3.0)	0.275
Month 12	0.8	1.5	(-18.5, 20.1)	0.690

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 233: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.4.1.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Change from Baseline - Mixed Models for Repeated Measures
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	88			
QXR-QXR	40			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				0.042*
Visit				0.130
Extension Baseline Score				<0.001**
Treatment				0.159
Treatment*Visit				0.873
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-0.1	0.1	(-0.2, 0.1)	
Month 6	-0.0	0.1	(-0.2, 0.1)	
Month 9	0.1	0.1	(-0.1, 0.2)	
Month 12	0.0	0.1	(-0.2, 0.2)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	0.1	0.1	(-0.1, 0.3)	
Month 6	0.1	0.1	(-0.1, 0.4)	
Month 9	0.3	0.1	(-0.0, 0.6)	
Month 12	0.2	0.1	(-0.1, 0.4)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-0.2	0.1	(-0.4, 0.0)	0.074
Month 6	-0.2	0.1	(-0.5, 0.1)	0.155
Month 9	-0.2	0.2	(-0.6, 0.1)	0.189
Month 12	-0.1	0.2	(-0.5, 0.2)	0.437

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 234: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.4.1.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Change from Baseline - Mixed Models for Repeated Measures
by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

Parameter	Estimate	SE	95% CI	P-value
Change from Extension Baseline:				
Number of Subjects				
ALL-LUR	50			
QXR-QXR	12			
Repeated Measures Model[2]:				
Pooled Center				<0.001**
Visit				0.254
Extension Baseline Score				<0.001**
Treatment				0.016*
Treatment*Visit				0.106
Model Estimates:				
ALL-LUR				
Month 3	-0.2	0.1	(-0.4, -0.0)	
Month 6	-0.4	0.1	(-0.6, -0.2)	
Month 9	-0.5	0.1	(-0.7, -0.3)	
Month 12	-0.5	0.1	(-0.8, -0.3)	
Change from Extension Baseline:				
Model Estimates:				
QXR-QXR				
Month 3	-0.1	0.2	(-0.4, 0.3)	
Month 6	0.2	0.2	(-0.2, 0.6)	
Month 9	0.2	0.2	(-0.3, 0.6)	
Month 12	-0.1	0.3	(-0.6, 0.4)	
Contrast: ALL-LUR vs. QXR-QXR				
Month 3	-0.1	0.2	(-0.5, 0.2)	0.472
Month 6	-0.6	0.2	(-1.0, -0.1)	0.010*
Month 9	-0.7	0.2	(-1.2, -0.2)	0.008**
Month 12	-0.5	0.3	(-1.0, 0.1)	0.084

* p<=0.05; ** p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI) and p-values are based on a repeated measures linear regression model of the change from Core/Extension Baseline score, with fixed effects for pooled center, visit as a categorical variable, Core/Extension Baseline score, treatment, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matrix. Treatment categories for statistical modeling purposes include [1]LUR-LUR and QXR-QXR, [2]ALL-LUR and QXR-QXR.
Note: Contrasts are from differences of change from Core/Extension Baseline treatment estimates for the LUR-LUR versus QXR-QXR and ALL-LUR versus QXR-QXR dose groups.
Note: Where applicable, data collected at the early termination visit was mapped to the next planned visit.
Note: In cases where model convergence problems exist due to small sample size, model estimates and p-values are missing.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 235: CGI-S (MMRM) Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

Table 14.2.4.2.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Observed and Change from Baseline - by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

North America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=13)	L160-LUR (N=12)	LUR-LUR (N=25)	PBO-LUR (N=13)	ALL-LUR (N=38)	QXR-QXR (N=16)
LOCF Endpoint							
Observed	n	13	12	25	13	38	16
	Mean (SD)	3.8 (0.8)	3.5 (0.8)	3.7 (0.8)	3.2 (0.9)	3.5 (0.9)	3.8 (1.1)
	Median	4.0	3.5	4.0	3.0	3.0	3.5
	Min, Max	3, 5	2, 5	2, 5	2, 5	2, 5	2, 6
Change from Core BL	n	13	12	25	13	38	16
	Core BL Mean (SD)	4.6 (0.5)	5.3 (0.6)	4.9 (0.6)	4.9 (0.5)	4.9 (0.6)	4.8 (0.8)
	Mean (SD)	-0.8 (1.0)	-1.8 (1.1)	-1.2 (1.1)	-1.8 (0.9)	-1.4 (1.1)	-1.1 (1.2)
	Median	-1.0	-1.5	-1.0	-2.0	-1.0	-1.0
	Min, Max	-2, 1	-3, 0	-3, 1	-3, 0	-3, 1	-3, 1
	95% CI	(-1.4, -0.2)	(-2.4, -1.1)	(-1.7, -0.8)	(-2.3, -1.2)	(-1.8, -1.1)	(-1.7, -0.4)
Change from Ext BL	n	13	12	25	13	38	16
	Ext BL Mean (SD)	3.5 (0.7)	3.5 (0.8)	3.5 (0.7)	3.9 (0.8)	3.6 (0.8)	3.3 (0.8)
	Mean (SD)	0.4 (0.8)	0.0 (1.0)	0.2 (0.9)	-0.8 (1.1)	-0.1 (1.1)	0.4 (1.0)
	Median	0.0	0.0	0.0	-1.0	0.0	0.0
	Min, Max	-1, 2	-1, 2	-1, 2	-3, 1	-3, 2	-1, 2
	95% CI	(-0.1, 0.8)	(-0.7, 0.7)	(-0.2, 0.6)	(-1.4, -0.1)	(-0.5, 0.2)	(-0.1, 1.0)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 236: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.2.4.2.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Observed and Change from Baseline - by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Non-North America

		Treatment Group					
Visit	Statistic	L80-LUR (N=50)	L160-LUR (N=57)	LUR-LUR (N=107)	PBO-LUR (N=39)	ALL-LUR (N=146)	QXR-QXR (N=56)
LOCF Endpoint							
Observed	n	50	57	107	39	146	56
	Mean (SD)	3.0 (0.9)	2.8 (0.9)	2.9 (0.9)	2.9 (0.9)	2.9 (0.9)	3.3 (1.2)
	Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	Min, Max	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	1, 6
Change from Core BL	n	50	57	107	39	146	56
	Core BL Mean (SD)	5.0 (0.5)	4.9 (0.5)	4.9 (0.5)	5.0 (0.4)	5.0 (0.5)	4.9 (0.5)
	Mean (SD)	-2.0 (1.1)	-2.1 (1.0)	-2.1 (1.0)	-2.1 (1.1)	-2.1 (1.0)	-1.7 (1.2)
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
	Min, Max	-4, 0	-4, 0	-4, 0	-4, 1	-4, 1	-4, 1
	95% CI	(-2.3, -1.7)	(-2.4, -1.9)	(-2.3, -1.9)	(-2.4, -1.7)	(-2.2, -1.9)	(-2.0, -1.3)
Change from Ext BL	n	50	57	107	39	146	56
	Ext BL Mean (SD)	3.0 (0.7)	2.8 (0.7)	2.9 (0.7)	3.6 (0.8)	3.1 (0.8)	3.1 (0.8)
	Mean (SD)	0.0 (0.8)	0.0 (0.7)	0.0 (0.8)	-0.6 (1.3)	-0.2 (1.0)	0.2 (1.2)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	-2, 2	-1, 2	-2, 2	-4, 2	-4, 2	-3, 4
	95% CI	(-0.2, 0.3)	(-0.2, 0.2)	(-0.1, 0.2)	(-1.0, -0.2)	(-0.3, 0.0)	(-0.1, 0.5)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 237: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.2.4.2.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Observed and Change from Baseline - by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

South America

Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=5)	L160-LUR (N=1)	LUR-LUR (N=6)	PBO-LUR (N=2)	ALL-LUR (N=8)	QXR-QXR (N=4)
LOCF Endpoint							
Observed	n	5	1	6	2	8	4
	Mean (SD)	3.0 (1.4)	2.0 (-)	2.8 (1.3)	2.0 (0.0)	2.6 (1.2)	4.0 (1.8)
	Median	3.0	2.0	3.0	2.0	2.5	4.0
	Min, Max	1, 5	2, 2	1, 5	2, 2	1, 5	2, 6
Change from Core BL	n	5	1	6	2	8	4
	Core BL Mean (SD)	5.2 (0.4)	4.0 (-)	5.0 (0.6)	5.0 (0.0)	5.0 (0.5)	4.8 (1.0)
	Mean (SD)	-2.2 (1.5)	-2.0 (-)	-2.2 (1.3)	-3.0 (0.0)	-2.4 (1.2)	-0.8 (1.0)
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-3.0	-2.5	-0.5
	Min, Max	-4, 0	-2, -2	-4, 0	-3, -3	-4, 0	-2, 0
	95% CI	(-4.0, -0.4)	(-, -)	(-3.6, -0.8)	(-, -)	(-3.4, -1.4)	(-2.3, 0.8)
Change from Ext BL	n	5	1	6	2	8	4
	Ext BL Mean (SD)	2.4 (0.5)	1.0 (-)	2.2 (0.8)	3.0 (0.0)	2.4 (0.7)	2.3 (1.0)
	Mean (SD)	0.6 (1.1)	1.0 (-)	0.7 (1.0)	-1.0 (0.0)	0.3 (1.2)	1.8 (2.1)
	Median	1.0	1.0	1.0	-1.0	0.5	1.5
	Min, Max	-1, 2	1, 1	-1, 2	-1, -1	-1, 2	0, 4
	95% CI	(-0.8, 2.0)	(-, -)	(-0.4, 1.8)	(-, -)	(-0.7, 1.2)	(-1.5, 5.0)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 238: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.2.4.2.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Observed and Change from Baseline - by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Europe

Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=31)	L160-LUR (N=36)	LUR-LUR (N=67)	PBO-LUR (N=21)	ALL-LUR (N=88)	QXR-QXR (N=40)
LOCF Endpoint							
Observed	n	31	36	67	21	88	40
	Mean (SD)	3.3 (0.7)	3.1 (0.7)	3.2 (0.7)	3.4 (0.7)	3.2 (0.7)	3.4 (1.1)
	Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	Min, Max	2, 5	2, 5	2, 5	3, 5	2, 5	2, 6
Change from Core BL	n	31	36	67	21	88	40
	Core BL Mean (SD)	4.8 (0.6)	4.9 (0.5)	4.9 (0.5)	4.9 (0.4)	4.9 (0.5)	5.0 (0.5)
	Mean (SD)	-1.5 (0.8)	-1.8 (0.9)	-1.7 (0.9)	-1.5 (0.9)	-1.6 (0.9)	-1.6 (1.1)
	Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
	Min, Max	-4, 0	-4, 0	-4, 0	-2, 1	-4, 1	-4, 1
	95% CI	(-1.8, -1.2)	(-2.1, -1.5)	(-1.9, -1.5)	(-1.9, -1.1)	(-1.8, -1.4)	(-2.0, -1.2)
Change from Ext BL	n	31	36	67	21	88	40
	Ext BL Mean (SD)	3.2 (0.5)	2.9 (0.4)	3.1 (0.5)	3.7 (0.7)	3.2 (0.6)	3.2 (0.5)
	Mean (SD)	0.1 (0.7)	0.1 (0.7)	0.1 (0.7)	-0.3 (1.1)	0.0 (0.8)	0.2 (0.9)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	-2, 2	-1, 2	-2, 2	-2, 2	-2, 2	-1, 3
	95% CI	(-0.2, 0.4)	(-0.1, 0.4)	(-0.1, 0.3)	(-0.8, 0.2)	(-0.2, 0.2)	(-0.1, 0.5)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 239: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.2.4.2.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) Observed and Change from Baseline - by Geographic Region
Intent-to-Treat Population

Asia

Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=14)	L160-LUR (N=20)	LUR-LUR (N=34)	PBO-LUR (N=16)	ALL-LUR (N=50)	QXR-QXR (N=12)
LOCF Endpoint							
Observed	n	14	20	34	16	50	12
	Mean (SD)	2.3 (0.8)	2.3 (1.0)	2.3 (0.9)	2.5 (0.8)	2.4 (0.9)	2.8 (1.3)
	Median	2.0	2.0	2.0	3.0	2.0	3.0
	Min, Max	1, 4	1, 4	1, 4	1, 4	1, 4	1, 5
Change from Core BL	n	14	20	34	16	50	12
	Core BL Mean (SD)	5.1 (0.4)	5.1 (0.4)	5.1 (0.4)	5.2 (0.4)	5.1 (0.4)	5.0 (0.0)
	Mean (SD)	-2.9 (0.9)	-2.8 (1.0)	-2.8 (0.9)	-2.7 (0.9)	-2.8 (0.9)	-2.2 (1.3)
	Median	-3.0	-3.0	-3.0	-2.0	-3.0	-2.0
	Min, Max	-4, -1	-4, -1	-4, -1	-4, -2	-4, -1	-4, 0
	95% CI	(-3.4, -2.3)	(-3.2, -2.3)	(-3.1, -2.5)	(-3.2, -2.2)	(-3.0, -2.5)	(-3.0, -1.4)
Change from Ext BL	n	14	20	34	16	50	12
	Ext BL Mean (SD)	2.6 (0.8)	2.6 (0.9)	2.6 (0.9)	3.5 (0.8)	2.9 (0.9)	3.0 (1.3)
	Mean (SD)	-0.4 (0.8)	-0.3 (0.7)	-0.3 (0.7)	-1.0 (1.5)	-0.5 (1.1)	-0.2 (1.3)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Max	-2, 1	-1, 1	-2, 1	-4, 0	-4, 1	-3, 2
	95% CI	(-0.8, 0.1)	(-0.6, 0.0)	(-0.6, -0.1)	(-1.8, -0.2)	(-0.8, -0.2)	(-1.0, 0.6)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: At post Extension Baseline visits, observed values are based on those subjects with both a Core Baseline and post Extension Baseline measurement. Confidence intervals (CI) of the mean are based on Student's t distribution.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S).

Abbildung 240: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.4.5 Studie D1050237

Table 14.1.2.3.1.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)
Mi ed Model for Repeated Measures by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	df	p-value
Number of Subjects	402				
Lurasidone	272				
Risperidone	130				
Repeated Measures Model:					
Pooled Center				23	<0.001
Day 7				1	<0.001
Day 21				1	<0.001
Week 6				1	<0.001
Week 12				1	<0.001
Month 6				1	<0.001
Month 9				1	<0.001
Month 12				1	<0.001
Treatment Day 7				1	0.626
Treatment Day 21				1	0.510
Treatment Week 6				1	0.137
Treatment Week 12				1	0.869
Treatment Month 6				1	0.653
Treatment Month 9				1	0.298
Treatment Month 12				1	0.764
Model Estimates Change from Baseline:					
Lurasidone					
Day 7	-0.1	0.0	(-0.1, -0.0)		
Day 21	-0.2	0.0	(-0.2, -0.1)		
Week 6	-0.2	0.0	(-0.3, -0.1)		
Week 12	-0.2	0.0	(-0.3, -0.1)		
Month 6	-0.2	0.1	(-0.3, -0.1)		
Month 9	-0.1	0.1	(-0.3, -0.0)		
Month 12	-0.3	0.1	(-0.4, -0.2)		
Risperidone					
Day 7	-0.1	0.0	(-0.2, -0.0)		
Day 21	-0.1	0.0	(-0.2, -0.0)		
Week 6	-0.1	0.1	(-0.2, -0.0)		
Week 12	-0.2	0.1	(-0.3, -0.1)		
Month 6	-0.2	0.1	(-0.4, -0.1)		
Month 9	-0.3	0.1	(-0.4, -0.1)		
Month 12	-0.3	0.1	(-0.5, -0.2)		
Contrast: Lurasidone vs. Risperidone					
or Change from Baseline					
Day 7	0.0	0.0	(-0.1, 0.1)	397	0.626
Day 21	-0.0	0.1	(-0.1, 0.1)	355	0.510
Week 6	-0.1	0.1	(-0.2, 0.0)	310	0.137
Week 12	0.0	0.1	(-0.1, 0.2)	278	0.869
Month 6	0.0	0.1	(-0.1, 0.2)	199	0.653
Month 9	0.1	0.1	(-0.1, 0.3)	164	0.298
Month 12	0.0	0.1	(-0.2, 0.2)	135	0.764

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), degrees of freedom (df) and p-values are based on a repeated measures linear regression model with fi ed effects for pooled center, visit as a categorical variable, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matri . This model includes Baseline data as a response variable, and provides one Baseline estimate across all subjects.
Note: Contrasts are from differences of treatment estimates (lurasidone versus risperidone) at each visit versus Baseline.
Note: The measurement at the termination visit is assigned to the ne t visit at which the parameter is scheduled to be assessed.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 241: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.1.2.3.1.1
Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)
Mi ed Model for Repeated Measures by North America and non-North America Regions
Intent-to-Treat Population

non-North America

Parameter	Estimate	SE	95% CI	df	p-value
Number of Subjects	206				
Lurasidone	138				
Risperidone	68				
Repeated Measures Model:					
Pooled Center				13	<0.001
Day 7				1	0.045
Day 21				1	<0.001
Week 6				1	<0.001
Week 12				1	<0.001
Month 6				1	<0.001
Month 9				1	<0.001
Month 12				1	<0.001
Treatment Day 7				1	0.303
Treatment Day 21				1	0.943
Treatment Week 6				1	0.830
Treatment Week 12				1	0.772
Treatment Month 6				1	0.481
Treatment Month 9				1	0.587
Treatment Month 12				1	0.700
Model Estimates Change from Baseline:					
Lurasidone					
Day 7	-0.0	0.0	(-0.1, 0.0)		
Day 21	-0.2	0.0	(-0.3, -0.1)		
Week 6	-0.2	0.1	(-0.4, -0.1)		
Week 12	-0.3	0.1	(-0.5, -0.2)		
Month 6	-0.3	0.1	(-0.5, -0.2)		
Month 9	-0.4	0.1	(-0.6, -0.3)		
Month 12	-0.5	0.1	(-0.7, -0.3)		
Risperidone					
Day 7	-0.1	0.0	(-0.2, 0.0)		
Day 21	-0.2	0.1	(-0.3, -0.1)		
Week 6	-0.3	0.1	(-0.4, -0.1)		
Week 12	-0.4	0.1	(-0.6, -0.2)		
Month 6	-0.4	0.1	(-0.7, -0.2)		
Month 9	-0.5	0.1	(-0.8, -0.3)		
Month 12	-0.5	0.1	(-0.7, -0.2)		
Contrast: Lurasidone vs. Risperidone					
or Change from Baseline					
Day 7	0.1	0.1	(-0.1, 0.2)	202	0.303
Day 21	0.0	0.1	(-0.1, 0.2)	192	0.943
Week 6	0.0	0.1	(-0.2, 0.2)	181	0.830
Week 12	0.0	0.1	(-0.2, 0.3)	174	0.772
Month 6	0.1	0.1	(-0.2, 0.4)	159	0.481
Month 9	0.1	0.2	(-0.2, 0.4)	131	0.587
Month 12	-0.1	0.2	(-0.4, 0.3)	125	0.700

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Estimates, standard errors (SE), confidence intervals (CI), degrees of freedom (df) and p-values are based on a repeated measures linear regression model with fi ed effects for pooled center, visit as a categorical variable, and treatment by visit interaction, assuming an unstructured covariance matri . This model includes Baseline data as a response variable, and provides one Baseline estimate across all subjects.
Note: Contrasts are from differences of treatment estimates (lurasidone versus risperidone) at each visit versus Baseline.
Note: The measurement at the termination visit is assigned to the ne t visit at which the parameter is scheduled to be assessed.
Source Data: Listing 16.2.6.2 Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)

Abbildung 242: CGI-S Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Tod – RCT

4.3.1.3.2.2.5.1 Studie D1001002

Table 15.3-3 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Age

Safety Analysis Set

Age: <65

	Placebo N=123			SM-13496 40 mg N=113			SM-13496 80 mg N=119			SM-13496 Total N=232			Risperidone 4 mg N=62		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	95	(77.2%)	294	91	(80.5%)	211	92	(77.3%)	281	183	(78.9%)	492	51	(82.3%)	152
Death	0		0	0		0	1	(0.8%)	1	1	(0.4%)	1	0		0
Serious	10	(8.1%)	12	6	(5.3%)	6	6	(5.0%)	8	12	(5.2%)	14	2	(3.2%)	2
Leading to discontinuation	27	(22.0%)	32	16	(14.2%)	18	16	(13.4%)	20	32	(13.8%)	38	7	(11.3%)	7
TEAE related to study treatment	53	(43.1%)	125	52	(46.0%)	96	57	(47.9%)	129	109	(47.0%)	225	31	(50.0%)	66
Death	0		0	0		0	1	(0.8%)	1	1	(0.4%)	1	0		0
Serious	3	(2.4%)	5	2	(1.8%)	2	3	(2.5%)	5	5	(2.2%)	7	1	(1.6%)	1
Leading to discontinuation	11	(8.9%)	13	9	(8.0%)	9	8	(6.7%)	12	17	(7.3%)	21	1	(1.6%)	1

Age: >=65

	Placebo N=9			SM-13496 40 mg N=14			SM-13496 80 mg N=12			SM-13496 Total N=26			Risperidone 4 mg N=3		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	6	(66.7%)	13	14	(100.0%)	48	11	(91.7%)	42	25	(96.2%)	90	2	(66.7%)	5
Death	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Serious	0		0	2	(14.3%)	2	1	(8.3%)	1	3	(11.5%)	3	0		0
Leading to discontinuation	0		0	2	(14.3%)	2	2	(16.7%)	2	4	(15.4%)	4	0		0
TEAE related to study treatment	4	(44.4%)	9	8	(57.1%)	21	8	(66.7%)	20	16	(61.5%)	41	1	(33.3%)	3
Death	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Serious	0		0	2	(14.3%)	2	1	(8.3%)	1	3	(11.5%)	3	0		0
Leading to discontinuation	0		0	2	(14.3%)	2	2	(16.7%)	2	4	(15.4%)	4	0		0

- Abbreviation: TEAE, Treatment-emergent adverse event.
- Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through the end of follow-up or adverse events occurring before the date of first dose and worsening during the treatment or follow-up period.
- Treatment-emergent adverse events related to study treatment are defined as adverse events reported as 'possibly related', 'probably related', 'related' or with a missing drug-event relationship.
- N is the number of subjects in the safety analysis set. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experiencing multiple adverse events are counted only once in each category.

Abbildung 243: Unerwünschte Ereginsse Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 15.3-32 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Age

Safety Analysis Set

Age: <65

	Placebo N=123			SM-13496 40 mg N=113			SM-13496 80 mg N=119			SM-13496 Total N=232			Risperidone 4 mg N=62		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	95	(77.2%)	294	91	(80.5%)	211	92	(77.3%)	281	183	(78.9%)	492	51	(82.3%)	152
Extrapyramidal	22	(17.9%)	32	19	(16.8%)	25	33	(27.7%)	49	52	(22.4%)	74	19	(30.6%)	34
Hyperglycemia	0		0	1	(0.9%)	1	1	(0.8%)	1	2	(0.9%)	2	0		0
Cardiac	0		0	2	(1.8%)	2	1	(0.8%)	1	3	(1.3%)	3	2	(3.2%)	2
Prolactin-Related	2	(1.6%)	2	1	(0.9%)	1	3	(2.5%)	3	4	(1.7%)	4	6	(9.7%)	6
Weight Gain	1	(0.8%)	1	2	(1.8%)	2	1	(0.8%)	1	3	(1.3%)	3	1	(1.6%)	1
TEAE related to study treatment	53	(43.1%)	125	52	(46.0%)	96	57	(47.9%)	129	109	(47.0%)	225	31	(50.0%)	66
Extrapyramidal	14	(11.4%)	21	17	(15.0%)	20	22	(18.5%)	29	39	(16.8%)	49	16	(25.8%)	25
Hyperglycemia	0		0	1	(0.9%)	1	0		0	1	(0.4%)	1	0		0
Cardiac	0		0	1	(0.9%)	1	0		0	1	(0.4%)	1	1	(1.6%)	1
Prolactin-Related	2	(1.6%)	2	1	(0.9%)	1	2	(1.7%)	2	3	(1.3%)	3	6	(9.7%)	6
Weight Gain	0		0	2	(1.8%)	2	1	(0.8%)	1	3	(1.3%)	3	1	(1.6%)	1

Age: >=65

	Placebo N=9			SM-13496 40 mg N=14			SM-13496 80 mg N=12			SM-13496 Total N=26			Risperidone 4 mg N=3		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	6	(66.7%)	13	14	(100.0%)	48	11	(91.7%)	42	25	(96.2%)	90	2	(66.7%)	5
Extrapyramidal	2	(22.2%)	5	3	(21.4%)	8	2	(16.7%)	4	5	(19.2%)	12	1	(33.3%)	2
Hyperglycemia	0		0	0		0	1	(8.3%)	1	1	(3.8%)	1	0		0
Cardiac	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Prolactin-Related	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Weight Gain	0		0	0		0	1	(8.3%)	1	1	(3.8%)	1	0		0
TEAE related to study treatment	4	(44.4%)	9	8	(57.1%)	21	8	(66.7%)	20	16	(61.5%)	41	1	(33.3%)	3
Extrapyramidal	2	(22.2%)	5	3	(21.4%)	8	1	(8.3%)	3	4	(15.4%)	11	1	(33.3%)	2
Hyperglycemia	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Cardiac	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Prolactin-Related	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Weight Gain	0		0	0		0	1	(8.3%)	1	1	(3.8%)	1	0		0

- Abbreviation: TEAE, Treatment-emergent adverse event.
- Adverse events of special interest are defined by the sponsor based on preferred terms.
- Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through the end of follow-up or adverse events occurring before the date of first dose and worsening during the treatment or follow-up period.
- Treatment-emergent adverse events related to study treatment are defined as adverse events reported as 'possibly related', 'probably related', 'related' or with a missing drug-event relationship.
- N is the number of subjects in the safety analysis set. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.

Abbildung 244: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 15.3-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Sex

Safety Analysis Set

Sex: Female

	Placebo N=58			SM-13496 40 mg N=51			SM-13496 80 mg N=48			SM-13496 Total N=99			Risperidone 4 mg N=29		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	44	(75.9%)	132	44	(86.3%)	122	36	(75.0%)	101	80	(80.8%)	223	23	(79.3%)	75
Death	0		0	0		0	1	(2.1%)	1	1	(1.0%)	1	0		0
Serious	4	(6.9%)	4	3	(5.9%)	3	5	(10.4%)	5	8	(8.1%)	8	1	(3.4%)	1
Leading to discontinuation	11	(19.0%)	12	8	(15.7%)	8	7	(14.6%)	8	15	(15.2%)	16	3	(10.3%)	3
TEAE related to study treatment	23	(39.7%)	54	27	(52.9%)	59	19	(39.6%)	38	46	(46.5%)	97	17	(58.6%)	43
Death	0		0	0		0	1	(2.1%)	1	1	(1.0%)	1	0		0
Serious	1	(1.7%)	1	2	(3.9%)	2	3	(6.3%)	3	5	(5.1%)	5	1	(3.4%)	1
Leading to discontinuation	4	(6.9%)	4	5	(9.8%)	5	4	(8.3%)	5	9	(9.1%)	10	1	(3.4%)	1

Abbildung 245: Unerwünschte Ereginsse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Frauen

Table 15.3-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Sex

Safety Analysis Set

Sex: Male

	Placebo N=74			SM-13496 40 mg N=76			SM-13496 80 mg N=83			SM-13496 Total N=159			Risperidone 4 mg N=36		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	57	(77.0%)	175	61	(80.3%)	137	67	(80.7%)	222	128	(80.5%)	359	30	(83.3%)	82
Death	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Serious	6	(8.1%)	8	5	(6.6%)	5	2	(2.4%)	4	7	(4.4%)	9	1	(2.8%)	1
Leading to discontinuation	16	(21.6%)	20	10	(13.2%)	12	11	(13.3%)	14	21	(13.2%)	26	4	(11.1%)	4
TEAE related to study treatment	34	(45.9%)	80	33	(43.4%)	58	46	(55.4%)	111	79	(49.7%)	169	15	(41.7%)	26
Death	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Serious	2	(2.7%)	4	2	(2.6%)	2	1	(1.2%)	3	3	(1.9%)	5	0		0
Leading to discontinuation	7	(9.5%)	9	6	(7.9%)	6	6	(7.2%)	9	12	(7.5%)	15	0		0

- Abbreviation: TEAE, Treatment-emergent adverse event.
- Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through the end of follow-up or adverse events occurring before the date of first dose and worsening during the treatment or follow-up period.
- Treatment-emergent adverse events related to study treatment are defined as adverse events reported as 'possibly related', 'probably related', 'related' or with a missing drug-event relationship.
- N is the number of subjects in the safety analysis set. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experiencing multiple adverse events are counted only once in each category.

Abbildung 246: Unerwünschte Ereginsse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Männer

Table 12.1-9 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Sex (Safety Analysis Set)

	Placebo			SM-13496 40 mg			SM-13496 80 mg			SM-13496 Total			Risperidone 4 mg		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
Female	N=58			N=51			N=48			N=99			N=29		
TEAE	44	(75.9%)	132	44	(86.3%)	122	36	(75.0%)	101	80	(80.8%)	223	23	(79.3%)	75
Extrapyramidal	10	(17.2%)	15	9	(17.6%)	17	7	(14.6%)	11	16	(16.2%)	28	13	(44.8%)	19
Hyperglycemia	0		0	1	(2.0%)	1	1	(2.1%)	1	2	(2.0%)	2	0		0
Cardiac	0		0	1	(2.0%)	1	0		0	1	(1.0%)	1	2	(6.9%)	2
Prolactin-Related	2	(3.4%)	2	0		0	2	(4.2%)	2	2	(2.0%)	2	5	(17.2%)	5
Weight Gain	0		0	0		0	1	(2.1%)	1	1	(1.0%)	1	1	(3.4%)	1
Male	N=74			N=76			N=83			N=159			N=36		
TEAE	57	(77.0%)	175	61	(80.3%)	137	67	(80.7%)	222	128	(80.5%)	359	30	(83.3%)	82
Extrapyramidal	14	(18.9%)	22	13	(17.1%)	16	28	(33.7%)	42	41	(25.8%)	58	7	(19.4%)	17
Hyperglycemia	0		0	0		0	1	(1.2%)	1	1	(0.6%)	1	0		0
Cardiac	0		0	1	(1.3%)	1	1	(1.2%)	1	2	(1.3%)	2	0		0
Prolactin-Related	0		0	1	(1.3%)	1	1	(1.2%)	1	2	(1.3%)	2	1	(2.8%)	1
Weight Gain	1	(1.4%)	1	2	(2.6%)	2	1	(1.2%)	1	3	(1.9%)	3	0		0

- Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.
- Adverse events of special interest are defined by the sponsor based on preferred terms.
- Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through the end of follow-up, or adverse events occurring before the date of first dose and worsening during the treatment or follow-up period.
- N is the number of subjects in the safety analysis set. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experiencing multiple adverse events are counted only once in each category.

Abbildung 247: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 12.1-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Country (Safety Analysis Set)

Country: Japan

	Placebo N=63			SM-13496 40 mg N=64			SM-13496 80 mg N=65			SM-13496 Total N=129			Risperidone 4 mg N=33		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	48	(76.2%)	128	57	(89.1%)	134	55	(84.6%)	160	112	(86.8%)	294	27	(81.8%)	74
Death	0		0	0		0	1	(1.5%)	1	1	(0.8%)	1	0		0
Serious	4	(6.3%)	4	1	(1.6%)	1	3	(4.6%)	3	4	(3.1%)	4	1	(3.0%)	1
Leading to discontinuation	13	(20.6%)	13	9	(14.1%)	9	12	(18.5%)	13	21	(16.3%)	22	5	(15.2%)	5
TEAE related to study treatment	24	(38.1%)	43	30	(46.9%)	54	31	(47.7%)	72	61	(47.3%)	126	17	(51.5%)	34
Death	0		0	0		0	1	(1.5%)	1	1	(0.8%)	1	0		0
Serious	1	(1.6%)	1	1	(1.6%)	1	3	(4.6%)	3	4	(3.1%)	4	0		0
Leading to discontinuation	4	(6.3%)	4	6	(9.4%)	6	6	(9.2%)	7	12	(9.3%)	13	0		0

Abbildung 248: Unerwünschte Ereginsse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan

Table 12.1-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Country (Safety Analysis Set) (Cont.)

Country: Taiwan

	Placebo N=38			SM-13496 40 mg N=35			SM-13496 80 mg N=38			SM-13496 Total N=73			Risperidone 4 mg N=17		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	25	(65.8%)	63	21	(60.0%)	36	23	(60.5%)	64	44	(60.3%)	100	13	(76.5%)	29
Death	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Serious	1	(2.6%)	1	2	(5.7%)	2	1	(2.6%)	1	3	(4.1%)	3	0		0
Leading to discontinuation	6	(15.8%)	7	3	(8.6%)	5	2	(5.3%)	3	5	(6.8%)	8	0		0
TEAE related to study treatment	14	(36.8%)	24	13	(37.1%)	17	13	(34.2%)	19	26	(35.6%)	36	6	(35.3%)	7
Death	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Serious	0		0	1	(2.9%)	1	0		0	1	(1.4%)	1	0		0
Leading to discontinuation	4	(10.5%)	4	3	(8.6%)	3	2	(5.3%)	3	5	(6.8%)	6	0		0

Abbildung 249: Unerwünschte Ereginsse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Taiwan

Table 12.1-2 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Country (Safety Analysis Set) (Cont.)

Country: Korea

	Placebo N=31			SM-13496 40 mg N=28			SM-13496 80 mg N=28			SM-13496 Total N=56			Risperidone 4 mg N=15		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	28	(90.3%)	116	27	(96.4%)	89	25	(89.3%)	99	52	(92.9%)	188	13	(86.7%)	54
Death	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Serious	5	(16.1%)	7	5	(17.9%)	5	3	(10.7%)	5	8	(14.3%)	10	1	(6.7%)	1
Leading to discontinuation	8	(25.8%)	12	6	(21.4%)	6	4	(14.3%)	6	10	(17.9%)	12	2	(13.3%)	2
TEAE related to study treatment	19	(61.3%)	67	17	(60.7%)	46	21	(75.0%)	58	38	(67.9%)	104	9	(60.0%)	28
Death	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Serious	2	(6.5%)	4	2	(7.1%)	2	1	(3.6%)	3	3	(5.4%)	5	1	(6.7%)	1
Leading to discontinuation	3	(9.7%)	5	2	(7.1%)	2	2	(7.1%)	4	4	(7.1%)	6	1	(6.7%)	1

- Abbreviation: TEAE, treatment-emergent adverse event.
- Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through the end of follow-up, or adverse events occurring before the date of first dose and worsening during the treatment or follow-up period.
- Treatment-emergent adverse events related to study treatment are defined as adverse events reported as "possibly related," "probably related," "related," or with a missing drug-event relationship.
- N is the number of subjects in the safety analysis set. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.
- Subjects experiencing multiple adverse events are counted only once in each category.

Abbildung 250: Unerwünschte Ereginsse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea

Table 15.3-16 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Country

Safety Analysis Set

Country: Japan

	Placebo N=63			SM-13496 40 mg N=64			SM-13496 80 mg N=65			SM-13496 Total N=129			Risperidone 4 mg N=33		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	48	(76.2%)	128	57	(89.1%)	134	55	(84.6%)	160	112	(86.8%)	294	27	(81.8%)	74
Extrapyramidal	12	(19.0%)	18	12	(18.8%)	17	16	(24.6%)	24	28	(21.7%)	41	11	(33.3%)	18
Hyperglycemia	0		0	0		0	1	(1.5%)	1	1	(0.8%)	1	0		0
Cardiac	0		0	1	(1.6%)	1	0		0	1	(0.8%)	1	1	(3.0%)	1
Prolactin-Related	2	(3.2%)	2	1	(1.6%)	1	2	(3.1%)	2	3	(2.3%)	3	5	(15.2%)	5
Weight Gain	0		0	0		0	2	(3.1%)	2	2	(1.6%)	2	0		0
TEAE related to study treatment	24	(38.1%)	43	30	(46.9%)	54	31	(47.7%)	72	61	(47.3%)	126	17	(51.5%)	34
Extrapyramidal	7	(11.1%)	12	11	(17.2%)	15	11	(16.9%)	16	22	(17.1%)	31	10	(30.3%)	16
Hyperglycemia	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Cardiac	0		0	1	(1.6%)	1	0		0	1	(0.8%)	1	1	(3.0%)	1
Prolactin-Related	2	(3.2%)	2	1	(1.6%)	1	1	(1.5%)	1	2	(1.6%)	2	5	(15.2%)	5
Weight Gain	0		0	0		0	2	(3.1%)	2	2	(1.6%)	2	0		0

Abbildung 251: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan

Table 15.3-16 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Country

Safety Analysis Set

Country: Taiwan

	Placebo N=38			SM-13496 40 mg N=35			SM-13496 80 mg N=38			SM-13496 Total N=73			Risperidone 4 mg N=17		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	25	(65.8%)	63	21	(60.0%)	36	23	(60.5%)	64	44	(60.3%)	100	13	(76.5%)	29
Extrapyramidal	7	(18.4%)	10	3	(8.6%)	5	10	(26.3%)	14	13	(17.8%)	19	4	(23.5%)	5
Hyperglycemia	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Cardiac	0		0	1	(2.9%)	1	1	(2.6%)	1	2	(2.7%)	2	1	(5.9%)	1
Prolactin-Related	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Weight Gain	1	(2.6%)	1	0		0	0		0	0		0	0		0
TEAE related to study treatment	14	(36.8%)	24	13	(37.1%)	17	13	(34.2%)	19	26	(35.6%)	36	6	(35.3%)	7
Extrapyramidal	5	(13.2%)	7	2	(5.7%)	3	5	(13.2%)	5	7	(9.6%)	8	3	(17.6%)	3
Hyperglycemia	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Cardiac	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Prolactin-Related	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Weight Gain	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0

Abbildung 252: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Taiwan

Table 15.3-16 Summary of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Country

Safety Analysis Set

Country: Korea

	Placebo N=31			SM-13496 40 mg N=28			SM-13496 80 mg N=28			SM-13496 Total N=56			Risperidone 4 mg N=15		
	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e	n	(%)	e
TEAE	28	(90.3%)	116	27	(96.4%)	89	25	(89.3%)	99	52	(92.9%)	188	13	(86.7%)	54
Extrapyramidal	5	(16.1%)	9	7	(25.0%)	11	9	(32.1%)	15	16	(28.6%)	26	5	(33.3%)	13
Hyperglycemia	0		0	1	(3.6%)	1	1	(3.6%)	1	2	(3.6%)	2	0		0
Cardiac	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Prolactin-Related	0		0	0		0	1	(3.6%)	1	1	(1.8%)	1	1	(6.7%)	1
Weight Gain	0		0	2	(7.1%)	2	0		0	2	(3.6%)	2	1	(6.7%)	1
TEAE related to study treatment	19	(61.3%)	67	17	(60.7%)	46	21	(75.0%)	58	38	(67.9%)	104	9	(60.0%)	28
Extrapyramidal	4	(12.9%)	7	7	(25.0%)	10	7	(25.0%)	11	14	(25.0%)	21	4	(26.7%)	8
Hyperglycemia	0		0	1	(3.6%)	1	0		0	1	(1.8%)	1	0		0
Cardiac	0		0	0		0	0		0	0		0	0		0
Prolactin-Related	0		0	0		0	1	(3.6%)	1	1	(1.8%)	1	1	(6.7%)	1
Weight Gain	0		0	2	(7.1%)	2	0		0	2	(3.6%)	2	1	(6.7%)	1

- Abbreviation: TEAE, Treatment-emergent adverse event.
- Adverse events of special interest are defined by the sponsor based on preferred terms.
- Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through the end of follow-up or adverse events occurring before the date of first dose and worsening during the treatment or follow-up period.
- Treatment-emergent adverse events related to study treatment are defined as adverse events reported as 'possibly related', 'probably related', 'related' or with a missing drug-event relationship.
- N is the number of subjects in the safety analysis set. n and % are respectively the number and proportion of subjects experiencing the event. e is the number of events.

Abbildung 253: Unerwünschte Ereginsse von besonderem Interesse Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Japan

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Subjects with any TEAE	48 (76.2%)	57 (89.1%)	55 (84.6%)	112 (86.8%)	27 (81.8%)
Cardiac disorders	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Bradycardia	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	2 (3.1%)	2 (1.6%)	1 (3.0%)
Ear haemorrhage	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Vertigo	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Otorrhoea	0	0	0	0	1 (3.0%)
Eye disorders	4 (6.3%)	2 (3.1%)	0	2 (1.6%)	0
Asthenopia	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Conjunctivitis	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Conjunctivitis allergic	1 (1.6%)	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	1 (1.6%)	0	0	0	0
Vision blurred	1 (1.6%)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	21 (33.3%)	22 (34.4%)	23 (35.4%)	45 (34.9%)	10 (30.3%)
Vomiting	5 (7.9%)	9 (14.1%)	9 (13.8%)	18 (14.0%)	1 (3.0%)
Constipation	7 (11.1%)	4 (6.3%)	5 (7.7%)	9 (7.0%)	5 (15.2%)
Diarrhoea	4 (6.3%)	5 (7.8%)	2 (3.1%)	7 (5.4%)	0
Nausea	1 (1.6%)	3 (4.7%)	3 (4.6%)	6 (4.7%)	0
Salivary hypersecretion	3 (4.8%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	5 (3.9%)	2 (6.1%)
Stomach discomfort	1 (1.6%)	0	3 (4.6%)	3 (2.3%)	0
Dental caries	0	2 (3.1%)	0	2 (1.6%)	1 (3.0%)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)	0
Stomatitis	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)	0
Abdominal pain upper	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Anal haemorrhage	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Chapped lips	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Cheilitis	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Dyspepsia	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Faecal incontinence	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Gastrointestinal disorder	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Gingivitis	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Periodontitis	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Tooth loss	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Toothache	2 (3.2%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Abdominal pain	1 (1.6%)	0	0	0	0
Dysphagia	1 (1.6%)	0	0	0	0
Gastric ulcer haemorrhage	1 (1.6%)	0	0	0	0
Paraesthesia oral	0	0	0	0	1 (3.0%)
General disorders and administration site conditions	3 (4.8%)	4 (6.3%)	7 (10.8%)	11 (8.5%)	1 (3.0%)

Abbildung 254: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 1

Table 15.3.5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Japan

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Pyrexia	2 (3.2%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	5 (3.9%)	1 (3.0%)
Malaise	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (2.3%)	0
Asthenia	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Oedema peripheral	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Sudden death	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Thirst	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Immune system disorders	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Allergy to arthropod sting	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Seasonal allergy	0	0	0	0	1 (3.0%)
Infections and infestations	11 (17.5%)	8 (12.5%)	9 (13.8%)	17 (13.2%)	8 (24.2%)
Nasopharyngitis	8 (12.7%)	6 (9.4%)	7 (10.8%)	13 (10.1%)	5 (15.2%)
Bronchitis	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Hordeolum	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Purulence	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Viral infection	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Dermatitis infected	1 (1.6%)	0	0	0	0
Oral herpes	2 (3.2%)	0	0	0	0
Rhinitis	0	0	0	0	1 (3.0%)
Tinea pedis	0	0	0	0	1 (3.0%)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (11.1%)	7 (10.9%)	8 (12.3%)	15 (11.6%)	2 (6.1%)
Excoriation	2 (3.2%)	3 (4.7%)	4 (6.2%)	7 (5.4%)	2 (6.1%)
Contusion	3 (4.8%)	3 (4.7%)	1 (1.5%)	4 (3.1%)	0
Scratch	0	0	2 (3.1%)	2 (1.6%)	0
Arthropod sting	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Bite	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Device breakage	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Nail avulsion	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Periorbital haematoma	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Fracture	1 (1.6%)	0	0	0	0
Laceration	0	0	0	0	1 (3.0%)
Skin laceration	1 (1.6%)	0	0	0	0
Thermal burn	0	0	0	0	1 (3.0%)
Investigations	5 (7.9%)	11 (17.2%)	9 (13.8%)	20 (15.5%)	9 (27.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (3.2%)	4 (6.3%)	0	4 (3.1%)	0
Blood pressure decreased	0	2 (3.1%)	0	2 (1.6%)	1 (3.0%)
Protein urine present	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)	0
Weight increased	0	0	2 (3.1%)	2 (1.6%)	0
Alanine aminotransferase increased	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Blood bilirubin increased	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0

Abbildung 255: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 2

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Japan

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Blood pressure increased	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Blood prolactin increased	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	5 (15.2%)
Blood uric acid increased	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Glucose urine present	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Platelet count increased	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Weight decreased	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
White blood cell count decreased	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
White blood cell count increased	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (1.6%)	0	0	0	0
Blood potassium increased	1 (1.6%)	0	0	0	0
Deoxypyridinoline urine increased	0	0	0	0	1 (3.0%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0	0	1 (3.0%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.2%)	6 (9.4%)	6 (9.2%)	12 (9.3%)	1 (3.0%)
Anorexia	1 (1.6%)	5 (7.8%)	3 (4.6%)	8 (6.2%)	0
Increased appetite	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)	0
Decreased appetite	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Hypoglycaemia	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Polydipsia	1 (1.6%)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (7.9%)	6 (9.4%)	4 (6.2%)	10 (7.8%)	4 (12.1%)
Back pain	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	4 (3.1%)	1 (3.0%)
Muscle rigidity	4 (6.3%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	4 (3.1%)	3 (9.1%)
Arthralgia	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Musculoskeletal pain	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Pain in extremity	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Nervous system disorders	12 (19.0%)	15 (23.4%)	22 (33.8%)	37 (28.7%)	10 (30.3%)
Akathisia	2 (3.2%)	5 (7.8%)	7 (10.8%)	12 (9.3%)	5 (15.2%)
Somnolence	1 (1.6%)	2 (3.1%)	6 (9.2%)	8 (6.2%)	0
Headache	2 (3.2%)	1 (1.6%)	6 (9.2%)	7 (5.4%)	2 (6.1%)
Dystonia	0	2 (3.1%)	4 (6.2%)	6 (4.7%)	1 (3.0%)
Dyskinesia	1 (1.6%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	4 (3.1%)	2 (6.1%)
Tremor	4 (6.3%)	1 (1.6%)	3 (4.6%)	4 (3.1%)	2 (6.1%)
Dizziness	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	3 (2.3%)	0
Parkinsonian gait	0	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (2.3%)	1 (3.0%)
Bradykinesia	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Convulsion	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Dizziness postural	0	0	0	0	1 (3.0%)
Neuroleptic malignant syndrome	0	0	0	0	1 (3.0%)
Parkinsonism	1 (1.6%)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	28 (44.4%)	17 (26.6%)	27 (41.5%)	44 (34.1%)	8 (24.2%)

Abbildung 256: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 3

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Japan

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Schizophrenia	21 (33.3%)	9 (14.1%)	18 (27.7%)	27 (20.9%)	8 (24.2%)
Insomnia	9 (14.3%)	9 (14.1%)	12 (18.5%)	21 (16.3%)	1 (3.0%)
Depressive symptom	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Dissociative disorder	1 (1.6%)	0	0	0	0
Restlessness	1 (1.6%)	0	0	0	0
Suicidal ideation	1 (1.6%)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	0	0	0	0	2 (6.1%)
Dysuria	0	0	0	0	1 (3.0%)
Urinary incontinence	0	0	0	0	1 (3.0%)
Reproductive system and breast disorders	2 (3.2%)	0	2 (3.1%)	2 (1.6%)	0
Amenorrhoea	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Dysmenorrhoea	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Menstruation delayed	2 (3.2%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (4.8%)	2 (3.1%)	0	2 (1.6%)	2 (6.1%)
Pneumonia aspiration	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Rhinitis allergic	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Epistaxis	1 (1.6%)	0	0	0	0
Pharyngolaryngeal pain	1 (1.6%)	0	0	0	1 (3.0%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (11.1%)	7 (10.9%)	10 (15.4%)	17 (13.2%)	3 (9.1%)
Pruritus	1 (1.6%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (2.3%)	0
Dermatitis contact	0	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (3.0%)
Hyperkeratosis	0	0	2 (3.1%)	2 (1.6%)	0
Rash	1 (1.6%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	2 (1.6%)	0
Urticaria	0	2 (3.1%)	0	2 (1.6%)	0
Acne	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Dermatitis atopic	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Dry skin	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Eczema	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Eczema asteatotic	1 (1.6%)	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Haemorrhage subcutaneous	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	1 (3.0%)
Skin exfoliation	0	0	1 (1.5%)	1 (0.8%)	0
Swelling face	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Dermatitis bullous	1 (1.6%)	0	0	0	0
Hyperhidrosis	1 (1.6%)	0	0	0	0
Ingrowing nail	1 (1.6%)	0	0	0	0
Vascular disorders	0	2 (3.1%)	0	2 (1.6%)	0
Haemorrhage	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
Hypertension	0	1 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0

Abbildung 257: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 4

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Taiwan

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Subjects with any TEAE	25 (65.8%)	21 (60.0%)	23 (60.5%)	44 (60.3%)	13 (76.5%)
Cardiac disorders	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	1 (5.9%)
Palpitations	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Tachycardia	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (5.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Dermoid cyst	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Eye disorders	1 (2.6%)	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Conjunctivitis	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Blepharospasm	1 (2.6%)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	11 (28.9%)	6 (17.1%)	8 (21.1%)	14 (19.2%)	5 (29.4%)
Diarrhoea	1 (2.6%)	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	2 (11.8%)
Gingivitis	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0
Toothache	4 (10.5%)	2 (5.7%)	0	2 (2.7%)	0
Abdominal distension	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	1 (5.9%)
Abdominal pain	1 (2.6%)	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Abdominal pain upper	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (5.9%)
Constipation	2 (5.3%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	2 (11.8%)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Haemorrhoids	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Lip ulceration	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Nausea	2 (5.3%)	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Periodontitis	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Salivary hypersecretion	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	1 (5.9%)
Vomiting	2 (5.3%)	0	0	0	1 (5.9%)
General disorders and administration site conditions	2 (5.3%)	1 (2.9%)	2 (5.3%)	3 (4.1%)	1 (5.9%)
Oedema peripheral	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0
Irritability	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Chest discomfort	1 (2.6%)	0	0	0	0
Chest pain	0	0	0	0	1 (5.9%)
Pyrexia	1 (2.6%)	0	0	0	0
Infections and infestations	3 (7.9%)	3 (8.6%)	6 (15.8%)	9 (12.3%)	3 (17.6%)
Nasopharyngitis	1 (2.6%)	2 (5.7%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	0
Upper respiratory tract infection	0	0	3 (7.9%)	3 (4.1%)	2 (11.8%)
Cellulitis	1 (2.6%)	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0
Carbuncle	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Eyelid infection	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Paronychia	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Vaginal infection	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0

Abbildung 258: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 1

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Taiwan

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Eye infection	0	0	0	0	1 (5.9%)
Folliculitis	0	0	0	0	1 (5.9%)
Urinary tract infection	1 (2.6%)	0	0	0	1 (5.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (2.9%)	2 (5.3%)	3 (4.1%)	3 (17.6%)
Back injury	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Excoriation	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Skin laceration	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Contusion	0	0	0	0	1 (5.9%)
Wound	0	0	0	0	2 (11.8%)
Investigations	3 (7.9%)	2 (5.7%)	3 (7.9%)	5 (6.8%)	0
Alanine aminotransferase increased	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Blood triglycerides increased	1 (2.6%)	0	0	0	0
Weight decreased	1 (2.6%)	0	0	0	0
Weight increased	1 (2.6%)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (2.6%)	0	0	0	1 (5.9%)
Hypokalaemia	1 (2.6%)	0	0	0	0
Polydipsia	0	0	0	0	1 (5.9%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	2 (5.7%)	2 (5.3%)	4 (5.5%)	2 (11.8%)
Muscle rigidity	0	2 (5.7%)	1 (2.6%)	3 (4.1%)	0
Myalgia	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	1 (5.9%)
Arthritis	0	0	0	0	1 (5.9%)
Nervous system disorders	10 (26.3%)	4 (11.4%)	9 (23.7%)	13 (17.8%)	4 (23.5%)
Akathisia	3 (7.9%)	3 (8.6%)	2 (5.3%)	5 (6.8%)	2 (11.8%)
Tremor	1 (2.6%)	0	4 (10.5%)	4 (5.5%)	1 (5.9%)
Dyskinesia	3 (7.9%)	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)	0
Dystonia	1 (2.6%)	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)	0
Headache	5 (13.2%)	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0
Parkinsonian gait	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Bradykinesia	1 (2.6%)	0	0	0	1 (5.9%)
Psychiatric disorders	12 (31.6%)	8 (22.9%)	10 (26.3%)	18 (24.7%)	2 (11.8%)
Schizophrenia	4 (10.5%)	4 (11.4%)	4 (10.5%)	8 (11.0%)	0
Insomnia	5 (13.2%)	3 (8.6%)	3 (7.9%)	6 (8.2%)	1 (5.9%)
Psychotic disorder	1 (2.6%)	1 (2.9%)	2 (5.3%)	3 (4.1%)	0
Aggression	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Restlessness	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0

Abbildung 259: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 2

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Taiwan

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Agitation	1 (2.6%)	0	0	0	0
Anxiety	3 (7.9%)	0	0	0	1 (5.9%)
Renal and urinary disorders	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Dysuria	1 (2.6%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (7.9%)	1 (2.9%)	6 (15.8%)	7 (9.6%)	0
Cough	0	0	3 (7.9%)	3 (4.1%)	0
Rhinorrhoea	0	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)	0
Nasal congestion	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Pharyngolaryngeal pain	2 (5.3%)	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Tachypnoea	1 (2.6%)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (15.8%)	2 (5.7%)	2 (5.3%)	4 (5.5%)	2 (11.8%)
Rash	2 (5.3%)	1 (2.9%)	2 (5.3%)	3 (4.1%)	1 (5.9%)
Ecchymosis	0	0	1 (2.6%)	1 (1.4%)	0
Eczema	0	1 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Dermatitis contact	1 (2.6%)	0	0	0	0
Dry skin	1 (2.6%)	0	0	0	1 (5.9%)
Pruritus	1 (2.6%)	0	0	0	0
Rash papular	1 (2.6%)	0	0	0	0
Vascular disorders	1 (2.6%)	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0
Hypertension	1 (2.6%)	1 (2.9%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)	0

Abbildung 260: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 3

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Korea

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Subjects with any TEAE	28 (90.3%)	27 (96.4%)	25 (89.3%)	52 (92.9%)	13 (86.7%)
Eye disorders	1 (3.2%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	0
Conjunctivitis	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Oculogyric crisis	1 (3.2%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Gastrointestinal disorders	13 (41.9%)	16 (57.1%)	10 (35.7%)	26 (46.4%)	8 (53.3%)
Constipation	5 (16.1%)	6 (21.4%)	5 (17.9%)	11 (19.6%)	5 (33.3%)
Dyspepsia	4 (12.9%)	5 (17.9%)	2 (7.1%)	7 (12.5%)	1 (6.7%)
Nausea	3 (9.7%)	5 (17.9%)	2 (7.1%)	7 (12.5%)	2 (13.3%)
Vomiting	4 (12.9%)	2 (7.1%)	4 (14.3%)	6 (10.7%)	2 (13.3%)
Diarrhoea	4 (12.9%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)	3 (5.4%)	0
Abdominal discomfort	0	2 (7.1%)	0	2 (3.6%)	0
Dry mouth	0	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	1 (6.7%)
Toothache	0	2 (7.1%)	0	2 (3.6%)	1 (6.7%)
Abdominal pain upper	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Epigastric discomfort	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (6.7%)
Gastritis	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Lip dry	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Oesophagitis	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Salivary hypersecretion	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Abdominal pain	2 (6.5%)	0	0	0	1 (6.7%)
Anal fissure	1 (3.2%)	0	0	0	0
Breath odour	1 (3.2%)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorder	1 (3.2%)	0	0	0	0
Oesophageal discomfort	1 (3.2%)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	3 (9.7%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	0
Fatigue	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Pyrexia	2 (6.5%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Chest pain	1 (3.2%)	0	0	0	0
Secretion discharge	1 (3.2%)	0	0	0	0
Infections and infestations	6 (19.4%)	6 (21.4%)	5 (17.9%)	11 (19.6%)	5 (33.3%)
Nasopharyngitis	4 (12.9%)	5 (17.9%)	5 (17.9%)	10 (17.9%)	4 (26.7%)
Adenoviral conjunctivitis	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Furuncle	0	0	0	0	1 (6.7%)
Gastroenteritis	1 (3.2%)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (3.2%)	0	0	0	1 (6.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (3.2%)	1 (3.6%)	4 (14.3%)	5 (8.9%)	2 (13.3%)
Contusion	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Face injury	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Mouth injury	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	1 (6.7%)

Abbildung 261: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 1

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Korea

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Skin laceration	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Thermal burn	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Wound	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (6.7%)
Device breakage	0	0	0	0	1 (6.7%)
Foreign body trauma	0	0	0	0	1 (6.7%)
Urethral injury	1 (3.2%)	0	0	0	0
Investigations	3 (9.7%)	7 (25.0%)	2 (7.1%)	9 (16.1%)	1 (6.7%)
Blood triglycerides increased	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	0
Weight decreased	2 (6.5%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	0
Weight increased	0	2 (7.1%)	0	2 (3.6%)	1 (6.7%)
Blood glucose increased	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Blood pressure increased	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Alanine aminotransferase increased	1 (3.2%)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (3.2%)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	2 (6.5%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	0
Anorexia	1 (3.2%)	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Hyperglycaemia	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Hypokalaemia	1 (3.2%)	0	0	0	0
Hyponatraemia	1 (3.2%)	0	0	0	0
Oral intake reduced	1 (3.2%)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (9.7%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)	6 (10.7%)	3 (20.0%)
Myalgia	1 (3.2%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	0
Back pain	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	1 (6.7%)
Muscle spasms	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Musculoskeletal stiffness	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Pain in extremity	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Arthralgia	0	0	0	0	1 (6.7%)
Flank pain	1 (3.2%)	0	0	0	0
Joint swelling	1 (3.2%)	0	0	0	0
Muscle rigidity	0	0	0	0	1 (6.7%)
Rhabdomyolysis	1 (3.2%)	0	0	0	0
Nervous system disorders	9 (29.0%)	12 (42.9%)	14 (50.0%)	26 (46.4%)	8 (53.3%)
Headache	3 (9.7%)	6 (21.4%)	4 (14.3%)	10 (17.9%)	1 (6.7%)
Akathisia	1 (3.2%)	3 (10.7%)	6 (21.4%)	9 (16.1%)	2 (13.3%)
Sedation	2 (6.5%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)	5 (8.9%)	2 (13.3%)
Tremor	3 (9.7%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)	5 (8.9%)	2 (13.3%)
Dizziness	2 (6.5%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)	3 (5.4%)	0
Parkinsonian gait	0	1 (3.6%)	2 (7.1%)	3 (5.4%)	0
Bradykinesia	1 (3.2%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	1 (6.7%)

Abbildung 262: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 2

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Korea

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Dyskinesia	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (3.6%)	0
Somnolence	1 (3.2%)	2 (7.1%)	0	2 (3.6%)	0
Dysarthria	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Syncope	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Autism	1 (3.2%)	0	0	0	0
Drooling	1 (3.2%)	0	0	0	0
Dystonia	0	0	0	0	2 (13.3%)
Tardive dyskinesia	1 (3.2%)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	15 (48.4%)	13 (46.4%)	18 (64.3%)	31 (55.4%)	5 (33.3%)
Insomnia	5 (16.1%)	6 (21.4%)	10 (35.7%)	16 (28.6%)	2 (13.3%)
Schizophrenia	6 (19.4%)	5 (17.9%)	5 (17.9%)	10 (17.9%)	2 (13.3%)
Agitation	3 (9.7%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)	4 (7.1%)	0
Psychotic disorder	4 (12.9%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	4 (7.1%)	1 (6.7%)
Anxiety	2 (6.5%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (6.7%)
Sleep disorder	1 (3.2%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Abnormal behaviour	1 (3.2%)	0	0	0	0
Aggression	1 (3.2%)	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	2 (6.5%)	0	2 (7.1%)	2 (3.6%)	0
Dysuria	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Urinary incontinence	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Haematuria	1 (3.2%)	0	0	0	0
Nocturia	1 (3.2%)	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	1 (6.7%)
Erectile dysfunction	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Galactorrhoea	0	0	0	0	1 (6.7%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (16.1%)	0	3 (10.7%)	3 (5.4%)	0
Epistaxis	1 (3.2%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Hiccups	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Rhinorrhoea	2 (6.5%)	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Cough	1 (3.2%)	0	0	0	0
Haemoptysis	1 (3.2%)	0	0	0	0
Nasal congestion	1 (3.2%)	0	0	0	0
Pharyngolaryngeal pain	1 (3.2%)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (12.9%)	2 (7.1%)	4 (14.3%)	6 (10.7%)	2 (13.3%)
Pruritus	2 (6.5%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)	4 (7.1%)	0
Alopecia	0	1 (3.6%)	0	1 (1.8%)	0
Dermatitis allergic	0	0	1 (3.6%)	1 (1.8%)	0
Cold sweat	1 (3.2%)	0	0	0	0
Hyperhidrosis	0	0	0	0	1 (6.7%)

Abbildung 263: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 3

Table 15.3-5 Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Country

Safety Analysis Set

Country: Korea

System Organ Class Preferred Term	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Prurigo	1 (3.2%)	0	0	0	0
Rash	1 (3.2%)	0	0	0	0
Rash pruritic	1 (3.2%)	0	0	0	0
Skin discomfort	0	0	0	0	1 (6.7%)
Vascular disorders	1 (3.2%)	0	0	0	0
Hypertension	1 (3.2%)	0	0	0	0

- Abbreviation: TEAE, Treatment-emergent adverse event.
- Treatment-emergent adverse events are defined as adverse events with a start date on or after the date of first dose through the end of follow-up or adverse events occurring before the date of first dose and worsening during the treatment or follow-up period.
- All adverse events were coded using MedDRA dictionary version 11.0.
- Within each subject, multiple reports of adverse events that map to a common MedDRA SOC and preferred term are counted only once.

Abbildung 264: Unerwünschte Ereginsse nach Standardised MedDRA Quwries (SMQ) Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 4

4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen Endpunkt Veränderung des Körpergewichts – RCT

4.3.1.3.2.2.6.1 Studie D1001002

Table 15.3-64 Vital Signs by Age - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Age: <65, Parameter: Body weight (kg)

Visit	Placebo N=123	SM-13496 40 mg N=113	SM-13496 80 mg N=119	SM-13496 Total N=232	Risperidone 4 mg N=62
Baseline					
n	123	113	119	232	62
Mean (SD)	62.64 (13.284)	62.13 (9.741)	62.82 (11.557)	62.48 (10.694)	62.64 (13.881)
Median	61.00	61.50	60.00	61.10	60.80
Min, Max	35.6, 105.0	36.5, 89.0	38.8, 97.0	36.5, 97.0	36.0, 117.0
Week 2					
n	123	113	119	232	62
Baseline mean (SD)	62.64 (13.284)	62.13 (9.741)	62.82 (11.557)	62.48 (10.694)	62.64 (13.881)
Mean (SD)	-0.91 (1.901)	-0.72 (1.689)	-0.62 (1.358)	-0.67 (1.525)	0.04 (1.494)
Median	-0.90	-0.50	-0.50	-0.50	-0.20
Min, Max	-9.0, 4.5	-8.4, 4.0	-5.0, 2.5	-8.4, 4.0	-4.1, 5.5
Week 4					
n	97	94	90	184	55
Baseline mean (SD)	62.40 (13.041)	62.73 (9.742)	63.22 (11.746)	62.97 (10.742)	62.80 (14.565)
Mean (SD)	-1.10 (2.211)	-0.90 (1.974)	-0.80 (1.869)	-0.85 (1.919)	0.16 (2.104)
Median	-0.80	-1.00	-0.90	-1.00	0.00
Min, Max	-8.5, 5.0	-8.4, 3.6	-6.5, 3.6	-8.4, 3.6	-6.5, 7.5
Week 6					
n	81	81	75	156	51
Baseline mean (SD)	62.78 (13.467)	62.95 (9.899)	62.76 (12.047)	62.86 (10.949)	63.27 (14.806)
Mean (SD)	-1.28 (2.563)	-0.92 (2.347)	-0.72 (2.309)	-0.82 (2.323)	0.27 (2.509)
Median	-0.70	-1.00	-0.50	-1.00	0.40
Min, Max	-10.5, 4.0	-5.9, 5.0	-5.5, 4.9	-5.9, 5.0	-5.0, 7.5
LOCF Endpoint					
n	123	113	119	232	62
Baseline mean (SD)	62.64 (13.284)	62.13 (9.741)	62.82 (11.557)	62.48 (10.694)	62.64 (13.881)
Mean (SD)	-1.17 (2.385)	-0.96 (2.271)	-0.84 (2.108)	-0.90 (2.185)	0.23 (2.395)
Median	-1.00	-1.00	-0.80	-1.00	0.40
Min, Max	-10.5, 4.0	-8.4, 5.0	-6.5, 4.9	-8.4, 5.0	-5.0, 7.5

Abbildung 265: Gewicht Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – < 65 Jahre

Table 15.3-64 Vital Signs by Age - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Age: >=65, Parameter: Body weight (kg)

Visit	Placebo N=9	SM-13496 40 mg N=14	SM-13496 80 mg N=12	SM-13496 Total N=26	Risperidone 4 mg N=3
Baseline					
n	9	14	12	26	3
Mean (SD)	51.60 (9.372)	49.94 (10.773)	49.98 (10.321)	49.96 (10.355)	48.37 (4.038)
Median	50.00	51.15	51.45	51.15	46.50
Min, Max	37.8, 69.2	36.5, 67.1	35.1, 63.6	35.1, 67.1	45.6, 53.0
Week 2					
n	9	14	11	25	3
Baseline mean (SD)	51.60 (9.372)	49.94 (10.773)	49.45 (10.647)	49.72 (10.496)	48.37 (4.038)
Mean (SD)	-0.58 (1.199)	-1.32 (1.421)	-0.69 (1.507)	-1.04 (1.463)	-0.47 (1.550)
Median	-0.40	-1.25	0.00	-1.20	-0.50
Min, Max	-3.0, 1.6	-4.0, 0.7	-2.8, 1.2	-4.0, 1.2	-2.0, 1.1
Week 4					
n	7	13	10	23	3
Baseline mean (SD)	50.31 (7.158)	50.78 (10.715)	49.89 (11.115)	50.40 (10.647)	48.37 (4.038)
Mean (SD)	-0.53 (1.415)	-1.37 (1.928)	-0.70 (1.742)	-1.08 (1.839)	-0.27 (2.468)
Median	-0.50	-1.50	-1.30	-1.40	0.40
Min, Max	-3.0, 1.7	-6.3, 0.9	-2.2, 3.6	-6.3, 3.6	-3.0, 1.8
Week 6					
n	7	10	10	20	3
Baseline mean (SD)	50.31 (7.158)	49.43 (9.230)	49.89 (11.115)	49.66 (9.946)	48.37 (4.038)
Mean (SD)	-0.79 (1.732)	-1.73 (1.975)	-0.86 (2.024)	-1.30 (1.997)	0.23 (2.836)
Median	-0.60	-1.75	-1.60	-1.60	1.40
Min, Max	-2.8, 1.9	-6.0, 1.2	-2.8, 4.3	-6.0, 4.3	-3.0, 2.3
LOCF Endpoint					
n	9	14	11	25	3
Baseline mean (SD)	51.60 (9.372)	49.94 (10.773)	49.45 (10.647)	49.72 (10.496)	48.37 (4.038)
Mean (SD)	-0.66 (1.525)	-1.74 (2.227)	-0.78 (1.937)	-1.32 (2.118)	0.23 (2.836)
Median	-0.40	-1.45	-1.50	-1.50	1.40
Min, Max	-2.8, 1.9	-6.3, 1.2	-2.8, 4.3	-6.3, 4.3	-3.0, 2.3

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 266: Gewicht Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – ≥ 65 Jahre

Table 15.3-63 Vital Signs by Sex - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Sex: Female, Parameter: Body weight (kg)

Visit	Placebo N=58	SM-13496 40 mg N=51	SM-13496 80 mg N=48	SM-13496 Total N=99	Risperidone 4 mg N=29
Baseline					
n	58	51	48	99	29
Mean (SD)	56.81 (11.343)	57.59 (10.860)	58.42 (12.292)	57.99 (11.524)	57.12 (10.818)
Median	55.25	59.20	58.05	58.20	55.80
Min, Max	35.6, 84.4	36.5, 89.0	35.1, 89.0	35.1, 89.0	36.0, 79.2
Week 2					
n	58	51	48	99	29
Baseline mean (SD)	56.81 (11.343)	57.59 (10.860)	58.42 (12.292)	57.99 (11.524)	57.12 (10.818)
Mean (SD)	-0.68 (1.447)	-0.85 (1.535)	-0.56 (1.306)	-0.71 (1.429)	0.16 (1.703)
Median	-0.70	-0.50	-0.50	-0.50	0.00
Min, Max	-5.0, 3.0	-4.2, 2.8	-3.0, 2.0	-4.2, 2.8	-2.8, 5.5
Week 4					
n	49	41	37	78	28
Baseline mean (SD)	56.56 (10.822)	57.44 (11.751)	59.53 (12.828)	58.43 (12.238)	57.10 (11.017)
Mean (SD)	-0.70 (1.650)	-0.86 (1.902)	-0.76 (1.675)	-0.81 (1.787)	0.41 (2.117)
Median	-0.80	-0.80	-1.00	-0.90	0.00
Min, Max	-4.3, 3.0	-6.3, 2.2	-4.1, 2.8	-6.3, 2.8	-3.0, 7.5
Week 6					
n	38	36	32	68	25
Baseline mean (SD)	56.34 (11.184)	57.43 (11.893)	59.29 (13.582)	58.30 (12.654)	56.84 (11.168)
Mean (SD)	-0.76 (1.955)	-0.55 (2.171)	-0.84 (2.123)	-0.69 (2.137)	0.45 (2.721)
Median	-0.80	-0.80	-0.70	-0.70	0.10
Min, Max	-5.7, 4.0	-5.7, 5.0	-5.0, 3.8	-5.7, 5.0	-4.3, 7.5
LOCF Endpoint					
n	58	51	48	99	29
Baseline mean (SD)	56.81 (11.343)	57.59 (10.860)	58.42 (12.292)	57.99 (11.524)	57.12 (10.818)
Mean (SD)	-0.90 (1.847)	-0.91 (2.163)	-0.94 (1.940)	-0.92 (2.048)	0.53 (2.540)
Median	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00	0.40
Min, Max	-5.7, 4.0	-6.3, 5.0	-5.0, 3.8	-6.3, 5.0	-4.3, 7.5

Abbildung 267: Gewicht Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Frauen

Table 15.3-63 Vital Signs by Sex - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Sex: Male, Parameter: Body weight (kg)

Visit	Placebo N=74	SM-13496 40 mg N=76	SM-13496 80 mg N=83	SM-13496 Total N=159	Risperidone 4 mg N=36
Baseline					
n	74	76	83	159	36
Mean (SD)	65.86 (13.474)	62.93 (9.812)	63.51 (11.498)	63.23 (10.696)	65.90 (14.980)
Median	65.10	62.70	62.70	62.70	63.95
Min, Max	43.0, 105.0	38.9, 87.6	37.9, 97.0	37.9, 97.0	43.0, 117.0
Week 2					
n	74	76	82	158	36
Baseline mean (SD)	65.86 (13.474)	62.93 (9.812)	63.61 (11.538)	63.28 (10.714)	65.90 (14.980)
Mean (SD)	-1.05 (2.125)	-0.75 (1.758)	-0.66 (1.405)	-0.71 (1.580)	-0.11 (1.302)
Median	-0.95	-0.50	-0.45	-0.50	-0.30
Min, Max	-9.0, 4.5	-8.4, 4.0	-5.0, 2.5	-8.4, 4.0	-4.1, 2.2
Week 4					
n	55	66	63	129	30
Baseline mean (SD)	66.06 (13.351)	63.66 (9.058)	63.28 (11.873)	63.47 (10.487)	66.67 (16.058)
Mean (SD)	-1.39 (2.512)	-1.01 (2.016)	-0.81 (1.956)	-0.91 (1.982)	-0.12 (2.091)
Median	-0.80	-1.00	-1.00	-1.00	0.00
Min, Max	-8.5, 5.0	-8.4, 3.6	-6.5, 3.6	-8.4, 3.6	-6.5, 4.6
Week 6					
n	50	55	53	108	29
Baseline mean (SD)	65.92 (13.708)	64.11 (8.936)	62.43 (11.927)	63.29 (10.495)	67.26 (16.005)
Mean (SD)	-1.60 (2.816)	-1.31 (2.374)	-0.67 (2.367)	-1.00 (2.381)	0.11 (2.327)
Median	-0.65	-1.80	-0.50	-1.00	0.60
Min, Max	-10.5, 4.0	-6.0, 4.5	-5.5, 4.9	-6.0, 4.9	-5.0, 5.0
LOCF Endpoint					
n	74	76	82	158	36
Baseline mean (SD)	65.86 (13.474)	62.93 (9.812)	63.61 (11.538)	63.28 (10.714)	65.90 (14.980)
Mean (SD)	-1.32 (2.655)	-1.14 (2.350)	-0.77 (2.177)	-0.95 (2.263)	-0.01 (2.272)
Median	-0.65	-1.00	-0.65	-1.00	0.50
Min, Max	-10.5, 4.0	-8.4, 4.5	-6.5, 4.9	-8.4, 4.9	-5.0, 5.0

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 268: Gewicht Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Männer

Table 15.3-62 Vital Signs by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Japan, Parameter: Body weight (kg)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	33
Mean (SD)	61.24 (12.880)	60.04 (10.663)	59.37 (12.949)	59.70 (11.829)	59.73 (12.398)
Median	60.40	61.10	58.80	59.20	57.40
Min, Max	37.8, 94.0	36.5, 87.6	35.1, 97.0	35.1, 97.0	36.0, 89.2
Week 2					
n	63	64	64	128	33
Baseline mean (SD)	61.24 (12.880)	60.04 (10.663)	59.42 (13.044)	59.73 (11.870)	59.73 (12.398)
Mean (SD)	-1.05 (1.783)	-1.10 (1.851)	-0.78 (1.407)	-0.94 (1.645)	-0.34 (1.462)
Median	-1.00	-0.75	-0.50	-0.55	-0.20
Min, Max	-8.2, 3.4	-8.4, 2.8	-5.0, 2.5	-8.4, 2.8	-4.1, 2.4
Week 4					
n	49	53	47	100	28
Baseline mean (SD)	59.87 (11.641)	60.52 (10.767)	59.78 (13.692)	60.17 (12.171)	59.30 (13.069)
Mean (SD)	-1.32 (1.826)	-1.26 (1.992)	-0.86 (1.811)	-1.08 (1.910)	0.00 (1.560)
Median	-1.00	-1.40	-1.00	-1.40	-0.20
Min, Max	-6.0, 1.5	-8.4, 2.9	-4.1, 3.6	-8.4, 3.6	-3.0, 3.4
Week 6					
n	44	45	42	87	26
Baseline mean (SD)	58.94 (11.614)	60.27 (10.417)	58.89 (13.601)	59.61 (12.008)	60.06 (13.270)
Mean (SD)	-1.60 (1.985)	-1.28 (2.274)	-0.90 (2.177)	-1.09 (2.223)	-0.03 (2.215)
Median	-1.40	-1.50	-1.25	-1.50	-0.20
Min, Max	-6.6, 1.3	-6.0, 4.5	-5.0, 4.3	-6.0, 4.5	-4.3, 5.2
LOCF Endpoint					
n	63	64	64	128	33
Baseline mean (SD)	61.24 (12.880)	60.04 (10.663)	59.42 (13.044)	59.73 (11.870)	59.73 (12.398)
Mean (SD)	-1.47 (2.042)	-1.35 (2.219)	-1.01 (1.928)	-1.18 (2.077)	-0.15 (2.160)
Median	-1.20	-1.40	-1.05	-1.40	-0.20
Min, Max	-8.2, 3.4	-8.4, 4.5	-5.0, 4.3	-8.4, 4.5	-4.3, 5.2

Abbildung 269: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan

Table 15.3-62 Vital Signs by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Taiwan, Parameter: Body weight (kg)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	63.96 (15.224)	62.25 (11.210)	62.81 (10.850)	62.54 (10.951)	65.64 (16.743)
Median	62.50	61.00	60.50	61.00	62.00
Min, Max	35.6, 105.0	36.5, 89.0	40.0, 89.0	36.5, 89.0	45.6, 117.0
Week 2					
n	38	35	38	73	17
Baseline mean (SD)	63.96 (15.224)	62.25 (11.210)	62.81 (10.850)	62.54 (10.951)	65.64 (16.743)
Mean (SD)	-0.58 (2.077)	-0.15 (1.225)	-0.55 (1.349)	-0.36 (1.298)	0.25 (1.200)
Median	-0.40	0.00	-0.50	-0.40	0.00
Min, Max	-9.0, 4.5	-2.0, 4.0	-5.0, 2.0	-5.0, 4.0	-2.0, 2.2
Week 4					
n	31	30	32	62	16
Baseline mean (SD)	64.24 (15.398)	62.71 (11.012)	63.18 (11.037)	62.96 (10.937)	66.11 (17.173)
Mean (SD)	-0.65 (2.179)	-0.51 (1.393)	-0.75 (1.930)	-0.64 (1.682)	-0.23 (2.493)
Median	-0.50	-0.50	-0.30	-0.50	0.20
Min, Max	-8.5, 3.0	-2.5, 2.2	-6.5, 2.8	-6.5, 2.8	-6.5, 3.0
Week 6					
n	24	27	24	51	15
Baseline mean (SD)	66.44 (15.714)	63.46 (11.171)	63.05 (11.705)	63.27 (11.312)	66.77 (17.568)
Mean (SD)	-0.84 (3.047)	-0.44 (2.146)	-0.53 (2.358)	-0.48 (2.226)	-0.23 (2.742)
Median	-0.35	-0.70	-0.05	-0.40	-1.00
Min, Max	-10.5, 4.0	-4.0, 5.0	-5.5, 3.0	-5.5, 5.0	-5.0, 4.5
LOCF Endpoint					
n	38	35	38	73	17
Baseline mean (SD)	63.96 (15.224)	62.25 (11.210)	62.81 (10.850)	62.54 (10.951)	65.64 (16.743)
Mean (SD)	-0.68 (2.533)	-0.39 (1.912)	-0.69 (2.298)	-0.54 (2.112)	-0.01 (2.641)
Median	-0.35	-0.60	-0.30	-0.50	0.00
Min, Max	-10.5, 4.0	-4.0, 5.0	-6.5, 3.0	-6.5, 5.0	-5.0, 4.5

Abbildung 270: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 15.3-62 Vital Signs by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Korea, Parameter: Body weight (kg)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	60.65 (11.772)	60.65 (9.509)	65.35 (10.309)	63.00 (10.109)	62.79 (13.530)
Median	59.00	61.15	64.10	62.35	61.10
Min, Max	43.3, 99.8	44.5, 86.0	48.8, 84.5	44.5, 86.0	43.5, 92.0
Week 2					
n	31	28	28	56	15
Baseline mean (SD)	60.65 (11.772)	60.65 (9.509)	65.35 (10.309)	63.00 (10.109)	62.79 (13.530)
Mean (SD)	-0.94 (1.744)	-0.88 (1.519)	-0.37 (1.286)	-0.63 (1.418)	0.51 (1.723)
Median	-0.80	-0.75	0.00	-0.40	0.00
Min, Max	-5.0, 2.9	-4.0, 2.0	-2.8, 1.9	-4.0, 2.0	-1.3, 5.5
Week 4					
n	24	24	21	45	14
Baseline mean (SD)	61.65 (12.528)	61.14 (9.770)	64.65 (10.412)	62.78 (10.115)	62.91 (14.032)
Mean (SD)	-1.08 (2.738)	-0.83 (2.429)	-0.70 (1.890)	-0.77 (2.171)	0.83 (2.536)
Median	-0.90	-0.60	-1.00	-0.70	0.00
Min, Max	-6.7, 5.0	-6.3, 3.6	-4.0, 3.6	-6.3, 3.6	-2.4, 7.5
Week 6					
n	20	19	19	38	13
Baseline mean (SD)	62.47 (13.481)	61.47 (10.657)	64.18 (10.807)	62.82 (10.675)	62.21 (14.349)
Mean (SD)	-0.93 (2.817)	-1.16 (2.605)	-0.64 (2.439)	-0.90 (2.504)	1.45 (2.558)
Median	-0.20	-1.70	-0.60	-1.00	1.00
Min, Max	-7.3, 4.0	-5.9, 4.5	-5.3, 4.9	-5.9, 4.9	-3.2, 7.5
LOCF Endpoint					
n	31	28	28	56	15
Baseline mean (SD)	60.65 (11.772)	60.65 (9.509)	65.35 (10.309)	63.00 (10.109)	62.79 (13.530)
Mean (SD)	-1.00 (2.603)	-1.18 (2.680)	-0.61 (2.176)	-0.89 (2.436)	1.35 (2.398)
Median	-0.70	-1.40	-0.80	-1.00	1.00
Min, Max	-7.3, 4.0	-6.3, 4.5	-5.3, 4.9	-6.3, 4.9	-3.2, 7.5

Abbildung 271: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

Table 15.3-65 Markedly Abnormal Post-Baseline - Vital Signs by Country

Safety Analysis Set

Country: Japan

Parameter Criteria	Placebo N=63 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=64 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=65 n/m (%)	SM-13496 Total N=129 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=33 n/m (%)
Body weight (kg)					
>=7% decrease from baseline	7/63 (11.1%)	9/64 (14.1%)	2/64 (3.1%)	11/128 (8.6%)	0/33
>=7% increase from baseline	1/63 (1.6%)	1/64 (1.6%)	1/64 (1.6%)	2/128 (1.6%)	1/33 (3.0%)

Abbildung 272: Gewichtzunahme ≥ 7 % Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan

Table 15.3-65 Markedly Abnormal Post-Baseline - Vital Signs by Country

Safety Analysis Set

Country: Taiwan

Parameter Criteria	Placebo N=38 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=35 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=38 n/m (%)	SM-13496 Total N=73 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=17 n/m (%)
Body weight (kg)					
>=7% decrease from baseline	4/38 (10.5%)	1/35 (2.9%)	2/38 (5.3%)	3/73 (4.1%)	2/17 (11.8%)
>=7% increase from baseline	2/38 (5.3%)	1/35 (2.9%)	0/38	1/73 (1.4%)	1/17 (5.9%)

Abbildung 273: Gewichtzunahme ≥ 7 % Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan

Table 15.3-65 Markedly Abnormal Post-Baseline - Vital Signs by Country

Safety Analysis Set

Country: Korea

Parameter Criteria	Placebo N=31 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 Total N=56 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=15 n/m (%)
Body weight (kg)					
>=7% decrease from baseline	4/31 (12.9%)	2/28 (7.1%)	2/28 (7.1%)	4/56 (7.1%)	0/15
>=7% increase from baseline	0/31	1/28 (3.6%)	1/28 (3.6%)	2/56 (3.6%)	2/15 (13.3%)

- m is the total number of subjects with at least one post-baseline value.

- n is the number of subjects meeting the specified criteria at least once post-baseline.

Abbildung 274: Gewichtzunahme ≥ 7 % Subgruppenanalyse Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

4.3.1.3.2.2.6.2 Studie D1050231

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

North America

Measurement (unit)/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=70)	Lurasidone 120 mg (N=72)	Combined Lurasidone (N=142)	Olanzapine 15 mg (N=74)	Placebo (N=68)
Weight (kg)						
Baseline	n	70	72	142	74	68
	Mean (SD)	85.43 (16.25)	84.29 (15.82)	84.85 (15.99)	85.37 (19.55)	84.83 (16.25)
	Median	80.87	82.65	81.87	81.32	83.46
	Min, Max	58.9, 141.3	57.6, 129.5	57.6, 141.3	53.8, 126.3	54.4, 131.5
Weight (kg)						
Week 6	n	40	38	78	50	42
	Baseline Mean (SD)	82.78 (15.23)	85.87 (18.17)	84.29 (16.69)	84.57 (20.06)	85.92 (17.99)
	Mean (SD)	2.16 (3.24)	2.27 (2.58)	2.21 (2.92)	6.35 (4.66)	1.74 (3.28)
	Median	1.72	2.15	1.81	5.62	1.66
	Min, Max	-2.4, 11.6	-4.5, 7.3	-4.5, 11.6	-1.8, 16.3	-5.4, 8.8
LOCF Endpoint	n	70	72	142	74	68
	Baseline Mean (SD)	85.43 (16.25)	84.29 (15.82)	84.85 (15.99)	85.37 (19.55)	84.83 (16.25)
	Mean (SD)	1.43 (2.92)	1.38 (2.25)	1.40 (2.59)	5.48 (4.58)	1.07 (2.93)
	Median	0.91	0.91	0.91	4.99	0.91
	Min, Max	-5.0, 11.6	-4.5, 7.3	-5.0, 11.6	-1.8, 16.3	-5.4, 8.8

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 275: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

South America

Measurement (unit)/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=12)	Lurasidone 120 mg (N=12)	Combined Lurasidone (N=24)	Olanzapine 15 mg (N=12)	Placebo (N=12)
Weight (kg)						
Baseline	n	12	12	24	12	12
	Mean (SD)	68.65 (16.05)	60.94 (8.75)	64.80 (13.24)	66.51 (7.51)	66.00 (10.96)
	Median	64.00	59.25	60.50	66.55	62.60
	Min, Max	51.0, 99.2	50.0, 77.8	50.0, 99.2	56.0, 78.0	56.0, 96.0
Weight (kg)						
Week 6	n	11	8	19	9	7
	Baseline Mean (SD)	69.07 (16.76)	60.10 (10.48)	65.29 (14.82)	65.51 (6.68)	66.71 (14.23)
	Mean (SD)	-0.09 (3.95)	0.79 (1.68)	0.28 (3.16)	2.70 (2.77)	-0.73 (2.30)
	Median	1.20	0.25	1.00	2.80	0.00
	Min, Max	-8.8, 3.0	-1.0, 3.8	-8.8, 3.8	0.0, 7.0	-5.0, 2.0
LOCF Endpoint	n	12	12	24	12	12
	Baseline Mean (SD)	68.65 (16.05)	60.94 (8.75)	64.80 (13.24)	66.51 (7.51)	66.00 (10.96)
	Mean (SD)	-0.33 (3.86)	0.28 (1.67)	-0.02 (2.93)	2.48 (2.79)	-0.94 (1.98)
	Median	1.10	0.00	0.25	1.90	-0.50
	Min, Max	-8.8, 3.0	-2.4, 3.8	-8.8, 3.8	-1.0, 7.0	-5.0, 2.0

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 276: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Europe

Measurement (unit)/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=7)	Lurasidone 120 mg (N=7)	Combined Lurasidone (N=14)	Olanzapine 15 mg (N=7)	Placebo (N=8)
Weight (kg)						
Baseline	n	7	7	14	7	8
	Mean (SD)	77.84 (15.82)	82.77 (14.92)	80.31 (14.99)	68.69 (4.48)	69.45 (11.90)
	Median	81.70	83.10	82.40	70.50	67.65
	Min, Max	59.0, 102.6	58.6, 100.8	58.6, 102.6	62.5, 74.5	54.5, 91.0
Weight (kg)						
Week 6	n	3	4	7	6	4
	Baseline Mean (SD)	81.87 (21.88)	93.10 (7.37)	88.29 (14.93)	69.50 (4.30)	72.40 (16.60)
	Mean (SD)	-0.03 (1.54)	-1.90 (2.54)	-1.10 (2.24)	0.92 (2.06)	2.55 (3.67)
	Median	0.70	-1.85	-0.60	1.50	1.10
	Min, Max	-1.8, 1.0	-4.8, 0.9	-4.8, 1.0	-3.0, 2.7	0.0, 8.0
LOCF Endpoint	n	7	7	14	7	8
	Baseline Mean (SD)	77.84 (15.82)	82.77 (14.92)	80.31 (14.99)	68.69 (4.48)	69.45 (11.90)
	Mean (SD)	-0.71 (2.44)	-0.94 (2.24)	-0.83 (2.25)	1.10 (1.95)	1.09 (2.89)
	Median	0.10	-0.60	-0.25	1.50	0.05
	Min, Max	-4.0, 2.5	-4.8, 1.3	-4.8, 2.5	-3.0, 2.7	-1.1, 8.0

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 277: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Asia

Measurement (unit)/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=30)	Lurasidone 120 mg (N=27)	Combined Lurasidone (N=57)	Olanzapine 15 mg (N=29)	Placebo (N=28)
Weight (kg)						
Baseline	n	30	27	57	29	28
	Mean (SD)	58.07 (12.72)	56.31 (8.86)	57.24 (11.00)	57.83 (9.55)	57.49 (11.54)
	Median	54.50	55.00	55.00	55.00	57.00
	Min, Max	45.0, 93.0	40.0, 77.0	40.0, 93.0	44.0, 81.0	36.0, 85.0
Weight (kg)						
Week 6	n	25	18	43	22	19
	Baseline Mean (SD)	58.40 (11.16)	56.57 (9.90)	57.64 (10.57)	57.73 (9.47)	55.77 (11.53)
	Mean (SD)	1.10 (2.05)	1.46 (2.11)	1.25 (2.06)	2.52 (3.04)	0.35 (2.52)
	Median	1.00	0.70	1.00	1.25	0.00
	Min, Max	-3.0, 4.7	-1.0, 7.0	-3.0, 7.0	-1.0, 10.0	-6.0, 5.0
LOCF Endpoint	n	30	27	57	29	27
	Baseline Mean (SD)	58.07 (12.72)	56.31 (8.86)	57.24 (11.00)	57.83 (9.55)	57.40 (11.75)
	Mean (SD)	0.85 (2.00)	1.01 (1.96)	0.92 (1.96)	2.16 (2.73)	0.03 (2.19)
	Median	0.75	0.00	0.30	1.00	0.00
	Min, Max	-3.0, 4.7	-2.0, 7.0	-3.0, 7.0	-1.0, 10.0	-6.0, 5.0

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 278: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.6.3 Studie D1050233

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

North America

Measurement (unit)/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=40)	Lurasidone 160 mg (N=37)	Combined Lurasidone (N=77)	Quetiapine XR 600 mg (N=35)	Placebo (N=39)
Weight (kg)						
Baseline	n	40	37	77	35	39
	Mean (SD)	89.47 (16.42)	88.43 (15.47)	88.97 (15.87)	85.01 (16.53)	85.03 (16.76)
	Median	88.11	86.18	86.18	83.46	83.90
	Min, Max	52.8, 113.8	54.3, 136.1	52.8, 136.1	60.7, 125.6	57.2, 118.0
Change from Baseline						
Week 6	n	27	22	49	30	23
	Baseline Mean (SD)	90.11 (15.51)	89.29 (12.65)	89.74 (14.16)	85.18 (17.36)	86.00 (16.59)
	Mean (SD)	1.94 (3.94)	2.95 (5.36)	2.39 (4.61)	5.51 (4.11)	1.42 (3.86)
	Median	1.70	2.38	2.30	4.54	1.09
	Min, Max	-8.6, 10.2	-3.5, 21.8	-8.6, 21.8	-0.5, 13.3	-5.4, 9.7
	>= 7% increase, n(%)	4 (15%)	5 (23%)	9 (18%)	13 (43%)	2 (9%)
	>= 7% decrease, n(%)	1 (4%)	0	1 (2%)	0	0
LOCF Endpoint	n	36	33	69	34	37
	Baseline Mean (SD)	89.45 (16.42)	88.96 (15.73)	89.22 (15.98)	84.90 (16.77)	84.61 (16.14)
	Mean (SD)	1.55 (3.56)	2.15 (4.61)	1.84 (4.08)	4.93 (4.19)	1.33 (3.18)
	Median	1.18	2.00	1.18	3.77	0.90
	Min, Max	-8.6, 10.2	-3.5, 21.8	-8.6, 21.8	-0.9, 13.3	-5.4, 9.7
	>= 7% increase, n(%)	4 (11%)	5 (15%)	9 (13%)	13 (38%)	2 (5%)
	>= 7% decrease, n(%)	1 (3%)	0	1 (1%)	0	0

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 279: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

South America

Measurement (unit)/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=7)	Lurasidone 160 mg (N=6)	Combined Lurasidone (N=13)	Quetiapine XR 600 mg (N=6)	Placebo (N=7)
Weight (kg)						
Baseline	n	7	6	13	6	7
	Mean (SD)	66.60 (14.22)	69.18 (11.69)	67.79 (12.64)	59.78 (13.01)	65.84 (14.12)
	Median	65.00	72.05	67.00	62.05	59.10
	Min, Max	46.2, 87.0	55.0, 85.0	46.2, 87.0	41.6, 75.0	50.3, 87.0
Change from Baseline						
Week 6	n	5	4	9	4	5
	Baseline Mean (SD)	59.44 (8.72)	71.28 (11.98)	64.70 (11.43)	58.93 (12.56)	64.72 (11.19)
	Mean (SD)	1.52 (1.03)	-2.70 (2.73)	-0.36 (2.87)	1.42 (2.29)	-0.28 (1.83)
	Median	2.00	-2.40	0.00	1.00	0.60
	Min, Max	0.0, 2.6	-6.0, 0.0	-6.0, 2.6	-0.7, 4.4	-2.5, 1.5
	>= 7% increase, n(%)	0	0	0	1 (25%)	0
	>= 7% decrease, n(%)	0	1 (25%)	1 (11%)	0	0
LOCF Endpoint	n	7	6	13	4	7
	Baseline Mean (SD)	66.60 (14.22)	69.18 (11.69)	67.79 (12.64)	58.93 (12.56)	65.84 (14.12)
	Mean (SD)	0.51 (2.23)	-1.87 (2.48)	-0.58 (2.56)	1.42 (2.29)	-0.53 (1.69)
	Median	1.00	-0.70	0.00	1.00	0.00
	Min, Max	-4.0, 2.6	-6.0, 0.0	-6.0, 2.6	-0.7, 4.4	-2.5, 1.5
	>= 7% increase, n(%)	0	0	0	1 (25%)	0
	>= 7% decrease, n(%)	0	1 (17%)	1 (8%)	0	0

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 280: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Europe

Measurement (unit)/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=54)	Lurasidone 160 mg (N=53)	Combined Lurasidone (N=107)	Quetiapine XR 600 mg (N=53)	Placebo (N=51)
Weight (kg)						
Baseline	n	54	53	107	53	51
	Mean (SD)	75.06 (12.18)	73.71 (12.21)	74.39 (12.16)	72.25 (12.58)	76.51 (13.47)
	Median	74.25	74.00	74.10	72.00	75.20
	Min, Max	51.2, 105.1	49.5, 97.3	49.5, 105.1	46.8, 103.3	52.1, 114.5
Change from Baseline						
Week 6	n	41	46	87	49	32
	Baseline Mean (SD)	74.52 (11.87)	73.55 (11.69)	74.01 (11.72)	71.65 (12.13)	74.39 (11.60)
	Mean (SD)	0.33 (1.91)	-0.04 (1.97)	0.13 (1.94)	1.01 (2.06)	-0.71 (1.85)
	Median	0.20	0.20	0.20	0.60	0.00
	Min, Max	-5.2, 5.1	-5.3, 5.0	-5.3, 5.1	-3.2, 8.2	-6.8, 1.5
	>= 7% increase, n(%)	1 (2%)	0	1 (1%)	2 (4%)	0
	>= 7% decrease, n(%)	0	1 (2%)	1 (1%)	0	1 (3%)
LOCF Endpoint	n	53	50	103	52	49
	Baseline Mean (SD)	74.74 (12.07)	72.96 (12.00)	73.88 (12.01)	71.93 (12.47)	76.73 (13.70)
	Mean (SD)	0.19 (2.02)	-0.04 (1.98)	0.08 (1.99)	0.99 (2.00)	-0.57 (1.90)
	Median	0.10	0.15	0.10	0.60	-0.20
	Min, Max	-6.7, 5.1	-5.3, 5.0	-6.7, 5.1	-3.2, 8.2	-6.8, 6.5
	>= 7% increase, n(%)	1 (2%)	0	1 (<1%)	2 (4%)	1 (2%)
	>= 7% decrease, n(%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)	0	1 (2%)

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 281: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Asia

Measurement (unit)/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=24)	Lurasidone 160 mg (N=25)	Combined Lurasidone (N=49)	Quetiapine XR 600 mg (N=25)	Placebo (N=24)
Weight (kg)						
Baseline	n	24	25	49	25	24
	Mean (SD)	58.83 (10.61)	56.54 (10.95)	57.66 (10.73)	56.86 (11.50)	62.43 (10.68)
	Median	56.00	53.00	55.00	54.00	62.00
	Min, Max	44.0, 88.0	39.0, 88.0	39.0, 88.0	45.0, 99.0	42.0, 79.4
Change from Baseline						
Week 6	n	16	23	39	16	17
	Baseline Mean (SD)	58.78 (11.09)	55.67 (10.87)	56.95 (10.93)	52.20 (5.52)	60.88 (10.62)
	Mean (SD)	0.14 (1.40)	0.45 (1.00)	0.32 (1.17)	0.49 (1.21)	-0.24 (2.14)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30
	Min, Max	-3.5, 3.0	-0.9, 3.8	-3.5, 3.8	-1.8, 4.0	-6.0, 2.0
	>= 7% increase, n(%)	0	0	0	1 (6%)	0
	>= 7% decrease, n(%)	1 (6%)	0	1 (3%)	0	1 (6%)
LOCF Endpoint	n	20	24	44	21	22
	Baseline Mean (SD)	59.30 (10.69)	55.90 (10.69)	57.44 (10.70)	54.83 (7.86)	62.33 (10.60)
	Mean (SD)	0.13 (1.34)	0.39 (1.02)	0.27 (1.17)	0.33 (1.16)	-0.13 (1.89)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05
	Min, Max	-3.5, 3.0	-1.0, 3.8	-3.5, 3.8	-1.8, 4.0	-6.0, 2.0
	>= 7% increase, n(%)	0	0	0	1 (5%)	0
	>= 7% decrease, n(%)	1 (5%)	0	1 (2%)	0	1 (5%)

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study. At post-Baseline visits and LOCF Endpoint, observed values are based on those subjects with both a Baseline and post-Baseline measurement.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 282: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.6.4 Studie D1050234

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

North America

Measurement (unit)/ Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=18)	L160-LUR (N=15)	LUR-LUR (N=33)	PBO-LUR (N=14)	ALL-LUR (N=47)	QXR-QXR (N=23)
Weight (kg)							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	12	12	24	13	37	17
	Core BL Mean (SD)	91.55 (15.57)	85.40 (13.61)	88.47 (14.64)	92.49 (11.42)	89.88 (13.57)	86.34 (16.48)
	Mean (SD)	1.76 (4.50)	-0.25 (3.62)	0.75 (4.13)	-1.07 (6.97)	0.11 (5.28)	5.41 (9.19)
	Median	1.36	-0.48	0.52	-0.40	-0.09	6.17
	Min, Max	-5.9, 10.4	-6.5, 6.8	-6.5, 10.4	-17.1, 10.6	-17.1, 10.6	-6.4, 29.8
	>= 7% increase, n(%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	3 (12.5%)	1 (7.7%)	4 (10.8%)	7 (41.2%)
	>= 7% decrease, n(%)	0	1 (8.3%)	1 (4.2%)	3 (23.1%)	4 (10.8%)	2 (11.8%)
Change from Ext BL	n	12	12	24	13	37	17
	Ext BL Mean (SD)	93.57 (15.33)	87.88 (13.74)	90.72 (14.53)	93.91 (12.67)	91.84 (13.81)	92.14 (15.90)
	Mean (SD)	-0.26 (5.92)	-2.73 (3.93)	-1.50 (5.07)	-2.49 (5.51)	-1.85 (5.17)	-0.39 (6.11)
	Median	-0.89	-1.63	-1.36	-0.82	-1.36	-1.40
	Min, Max	-10.8, 9.5	-9.1, 4.5	-10.8, 9.5	-11.7, 6.0	-11.7, 9.5	-8.2, 16.5
	>= 7% increase, n(%)	3 (25.0%)	0	3 (12.5%)	0	3 (8.1%)	1 (5.9%)
	>= 7% decrease, n(%)	1 (8.3%)	3 (25.0%)	4 (16.7%)	3 (23.1%)	7 (18.9%)	2 (11.8%)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs.

Abbildung 283: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Non-North America

Measurement (unit)/ Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=54)	L160-LUR (N=64)	LUR-LUR (N=118)	PBO-LUR (N=42)	ALL-LUR (N=160)	QXR-QXR (N=62)
Weight (kg)							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	50	57	107	39	146	56
	Core BL Mean (SD)	69.30 (12.90)	67.15 (13.41)	68.15 (13.16)	67.91 (13.44)	68.09 (13.19)	66.99 (13.96)
	Mean (SD)	0.82 (3.06)	0.84 (3.89)	0.83 (3.51)	0.04 (3.54)	0.62 (3.52)	1.19 (4.12)
	Median	0.50	0.40	0.50	0.00	0.35	0.40
	Min, Max	-8.0, 11.0	-10.5, 15.5	-10.5, 15.5	-8.8, 10.1	-10.5, 15.5	-10.6, 11.8
	>= 7% increase, n(%)	4 (8.0%)	9 (15.8%)	13 (12.1%)	4 (10.3%)	17 (11.6%)	9 (16.1%)
	>= 7% decrease, n(%)	1 (2.0%)	3 (5.3%)	4 (3.7%)	4 (10.3%)	8 (5.5%)	4 (7.1%)
Change from Ext BL	n	50	57	107	39	146	56
	Ext BL Mean (SD)	69.72 (12.42)	67.19 (13.24)	68.37 (12.87)	67.50 (13.37)	68.14 (12.96)	67.93 (13.99)
	Mean (SD)	0.40 (2.63)	0.80 (3.56)	0.62 (3.15)	0.46 (3.28)	0.57 (3.17)	0.26 (3.26)
	Median	0.10	0.20	0.20	0.00	0.15	0.10
	Min, Max	-7.0, 9.0	-11.0, 14.0	-11.0, 14.0	-7.4, 10.0	-11.0, 14.0	-11.7, 8.0
	>= 7% increase, n(%)	3 (6.0%)	7 (12.3%)	10 (9.3%)	3 (7.7%)	13 (8.9%)	5 (8.9%)
	>= 7% decrease, n(%)	2 (4.0%)	2 (3.5%)	4 (3.7%)	2 (5.1%)	6 (4.1%)	2 (3.6%)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs.

Abbildung 284: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

South America

Measurement (unit)/ Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=5)	L160-LUR (N=3)	LUR-LUR (N=8)	PBO-LUR (N=3)	ALL-LUR (N=11)	QXR-QXR (N=4)
Weight (kg)							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	5	1	6	2	8	4
	Core BL Mean (SD)	59.44 (8.72)	70.10 (-)	61.22 (8.93)	58.30 (1.13)	60.49 (7.68)	58.93 (12.56)
	Mean (SD)	4.08 (5.99)	-5.40 (-)	2.50 (6.61)	-1.30 (4.53)	1.55 (6.10)	0.55 (8.90)
	Median	5.00	-5.40	2.00	-1.30	0.45	1.95
	Min, Max	-3.0, 11.0	-5.4, -5.4	-5.4, 11.0	-4.5, 1.9	-5.4, 11.0	-9.7, 8.0
	>= 7% increase, n(%)	3 (60.0%)	0	3 (50.0%)	0	3 (37.5%)	2 (50.0%)
	>= 7% decrease, n(%)	0	1 (100%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (50.0%)
Change from Ext BL	n	5	1	6	2	8	4
	Ext BL Mean (SD)	60.96 (7.92)	66.30 (-)	61.85 (7.41)	57.35 (3.32)	60.73 (6.72)	60.35 (11.29)
	Mean (SD)	2.56 (5.83)	-1.60 (-)	1.87 (5.48)	-0.35 (2.33)	1.31 (4.83)	-0.87 (8.61)
	Median	5.00	-1.60	1.70	-0.35	-0.15	0.10
	Min, Max	-5.0, 9.0	-1.6, -1.6	-5.0, 9.0	-2.0, 1.3	-5.0, 9.0	-11.7, 8.0
	>= 7% increase, n(%)	3 (60.0%)	0	3 (50.0%)	0	3 (37.5%)	2 (50.0%)
	>= 7% decrease, n(%)	1 (20.0%)	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)	1 (25.0%)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs.

Abbildung 285: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Europe

Measurement (unit)/ Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=34)	L160-LUR (N=39)	LUR-LUR (N=73)	PBO-LUR (N=23)	ALL-LUR (N=96)	QXR-QXR (N=45)
Weight (kg)							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	31	36	67	21	88	40
	Core BL Mean (SD)	75.04 (10.92)	73.71 (10.50)	74.33 (10.63)	75.00 (12.41)	74.49 (11.01)	72.09 (12.50)
	Mean (SD)	0.56 (2.05)	0.31 (3.40)	0.43 (2.84)	-0.04 (3.14)	0.31 (2.90)	1.38 (3.57)
	Median	0.50	0.15	0.30	0.00	0.20	0.35
	Min, Max	-5.9, 4.3	-10.5, 7.0	-10.5, 7.0	-6.0, 10.1	-10.5, 10.1	-5.9, 11.8
	>= 7% increase, n(%)	0	3 (8.3%)	3 (4.5%)	1 (4.8%)	4 (4.5%)	5 (12.5%)
	>= 7% decrease, n(%)	0	2 (5.6%)	2 (3.0%)	0	2 (2.3%)	1 (2.5%)
Change from Ext BL	n	31	36	67	21	88	40
	Ext BL Mean (SD)	75.40 (9.97)	73.59 (10.43)	74.43 (10.18)	74.54 (12.53)	74.45 (10.71)	73.10 (12.46)
	Mean (SD)	0.20 (1.73)	0.44 (3.49)	0.33 (2.80)	0.42 (2.66)	0.35 (2.75)	0.37 (2.48)
	Median	0.00	0.25	0.20	0.00	0.15	0.00
	Min, Max	-3.6, 5.0	-11.0, 11.7	-11.0, 11.7	-4.0, 9.2	-11.0, 11.7	-4.5, 7.5
	>= 7% increase, n(%)	0	3 (8.3%)	3 (4.5%)	1 (4.8%)	4 (4.5%)	2 (5.0%)
	>= 7% decrease, n(%)	0	2 (5.6%)	2 (3.0%)	0	2 (2.3%)	0

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs.

Abbildung 286: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Asia

Measurement (unit)/ Visit	Statistic	L80-LUR (N=15)	L160-LUR (N=22)	LUR-LUR (N=37)	PBO-LUR (N=16)	ALL-LUR (N=53)	QXR-QXR (N=13)
		Treatment Group					
Weight (kg)							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	14	20	34	16	50	12
	Core BL Mean (SD)	60.11 (11.05)	55.18 (9.70)	57.21 (10.41)	59.81 (9.97)	58.04 (10.24)	52.68 (5.94)
	Mean (SD)	0.23 (3.17)	2.12 (4.35)	1.34 (3.97)	0.33 (4.12)	1.01 (4.01)	0.78 (4.17)
	Median	0.25	0.60	0.50	0.35	0.50	1.00
	Min, Max	-8.0, 6.0	-2.5, 15.5	-8.0, 15.5	-8.8, 5.0	-8.8, 15.5	-10.6, 6.0
	>= 7% increase, n(%)	1 (7.1%)	6 (30.0%)	7 (20.6%)	3 (18.8%)	10 (20.0%)	2 (16.7%)
	>= 7% decrease, n(%)	1 (7.1%)	0	1 (2.9%)	3 (18.8%)	4 (8.0%)	1 (8.3%)
Change from Ext BL	n	14	20	34	16	50	12
	Ext BL Mean (SD)	60.25 (11.39)	55.71 (10.01)	57.58 (10.68)	59.53 (9.58)	58.20 (10.28)	53.22 (6.21)
	Mean (SD)	0.09 (2.58)	1.59 (3.71)	0.97 (3.33)	0.61 (4.16)	0.85 (3.58)	0.25 (3.23)
	Median	0.25	0.30	0.30	0.15	0.20	0.75
	Min, Max	-7.0, 3.0	-3.0, 14.0	-7.0, 14.0	-7.4, 10.0	-7.4, 14.0	-8.8, 4.0
	>= 7% increase, n(%)	0	4 (20.0%)	4 (11.8%)	2 (12.5%)	6 (12.0%)	1 (8.3%)
	>= 7% decrease, n(%)	1 (7.1%)	0	1 (2.9%)	2 (12.5%)	3 (6.0%)	1 (8.3%)

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs.

Abbildung 287: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.6.5 Studie D1050237

Table 14.1.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

North America

Measurement (unit) Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=279)	Treatment Group: Risperidone (N=133)
Weight (kg)			
LOC Endpoint	n	272	129
	Baseline Mean (SD)	87.84 (17.73)	85.40 (15.77)
	Mean (SD)	-1.20 (5.27)	0.90 (5.23)
	Median	-0.43	0.45
	Min, Ma	-22.7, 18.1	-17.2, 20.0
	= 7% increase, n(%)	15 (6%)	12 (9%)
	= 7% decrease, n(%)	37 (14%)	7 (5%)

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 288: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.1.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

non-North America

Measurement (unit) Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=140)	Treatment Group: Risperidone (N=69)
Weight (kg)			
LOC Endpoint	n	138	68
	Baseline Mean (SD)	73.34 (15.88)	72.64 (14.73)
	Mean (SD)	-0.50 (4.61)	2.55 (4.46)
	Median	0.00	1.95
	Min, Ma	-20.4, 12.7	-6.7, 16.0
	= 7% increase, n(%)	15 (11%)	15 (22%)
	= 7% decrease, n(%)	15 (11%)	4 (6%)

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 289: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.1.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

South America

Measurement (unit) Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=58)	Treatment Group: Risperidone (N=29)
Weight (kg)			
LOC Endpoint	n	57	29
	Baseline Mean (SD)	75.80 (16.96)	75.44 (15.54)
	Mean (SD)	0.13 (3.60)	1.96 (4.87)
	Median	0.30	1.30
	Min, Ma	-9.0, 10.1	-6.7, 14.6
	= 7% increase, n(%)	6 (11%)	6 (21%)
	= 7% decrease, n(%)	4 (7%)	3 (10%)

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 290: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.1.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Europe

Measurement (unit) Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=7)	Treatment Group: Risperidone (N=5)
Weight (kg)			
LOC Endpoint	n	7	5
	Baseline Mean (SD)	89.50 (13.32)	73.20 (9.87)
	Mean (SD)	-0.89 (3.50)	4.10 (6.90)
	Median	-1.00	1.00
	Min, Ma	-4.5, 5.5	-1.0, 16.0
	= 7% increase, n(%)	1 (14%)	1 (20%)
	= 7% decrease, n(%)	0	0

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 291: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.1.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Asia

Measurement (unit) Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=16)	Treatment Group: Risperidone (N=3)
Weight (kg)			
LOC Endpoint	n	16	3
	Baseline Mean (SD)	63.63 (9.64)	63.17 (7.62)
	Mean (SD)	0.19 (5.37)	1.67 (5.06)
	Median	-1.00	-1.00
	Min, Ma	-9.5, 9.9	-1.5, 7.5
	= 7% increase, n(%)	4 (25%)	1 (33%)
	= 7% decrease, n(%)	2 (13%)	0

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 292: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

Table 14.1.3.6.1.1
Vital Signs - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Africa

Measurement (unit) Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=59)	Treatment Group: Risperidone (N=32)
Weight (kg)			
LOC Endpoint	n	58	31
	Baseline Mean (SD)	71.66 (14.59)	70.84 (14.92)
	Mean (SD)	-1.26 (5.33)	2.94 (3.65)
	Median	-1.00	3.00
	Min, Ma	-20.4, 12.7	-4.6, 14.2
	= 7% increase, n(%)	4 (7%)	7 (23%)
	= 7% decrease, n(%)	9 (16%)	1 (3%)

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Source Data: Listing 16.2.9.2 Vital Signs

Abbildung 293: Gewicht Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Afrika

4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen Endpunkt Nüchternglukose – RCT

4.3.1.3.2.2.7.1 Studie D1001002

Table 15.3-44 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Age - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Age: <65, Parameter: Blood glucose (mg/dL)

Visit	Placebo N=123	SM-13496 40 mg N=113	SM-13496 80 mg N=119	SM-13496 Total N=232	Risperidone 4 mg N=62
Baseline					
n	123	113	119	232	62
Mean (SD)	96.0 (19.74)	95.3 (15.42)	92.8 (12.01)	94.0 (13.80)	92.2 (11.01)
Median	92.0	93.0	91.0	92.0	90.5
Min, Max	67, 238	72, 175	66, 171	66, 175	72, 148
Week 6					
n	80	78	74	152	49
Baseline mean (SD)	97.2 (22.65)	95.7 (14.44)	91.6 (8.67)	93.7 (12.12)	91.3 (8.44)
Mean (SD)	-0.6 (23.20)	0.5 (18.69)	0.4 (6.84)	0.5 (14.17)	0.4 (7.82)
Median	0.0	-1.0	1.0	-1.0	2.0
Min, Max	-112, 118	-77, 81	-16, 21	-77, 81	-19, 13
LOCF Endpoint					
n	121	108	114	222	61
Baseline mean (SD)	96.1 (19.88)	95.2 (15.37)	92.0 (9.73)	93.6 (12.85)	92.4 (11.00)
Mean (SD)	1.1 (20.94)	1.7 (19.07)	1.6 (9.69)	1.7 (14.97)	1.4 (9.28)
Median	0.0	-1.0	1.0	0.0	2.0
Min, Max	-112, 118	-77, 83	-16, 59	-77, 83	-19, 31

Age: >=65, Parameter: Blood glucose (mg/dL)

Visit	Placebo N=9	SM-13496 40 mg N=14	SM-13496 80 mg N=12	SM-13496 Total N=26	Risperidone 4 mg N=3
Baseline					
n	9	14	12	26	3
Mean (SD)	98.9 (13.49)	102.9 (15.86)	94.1 (10.08)	98.8 (13.98)	100.0 (16.00)
Median	99.0	102.5	94.0	96.5	100.0
Min, Max	72, 119	71, 127	72, 114	71, 127	84, 116
Week 6					
n	7	10	10	20	3

Age: >=65, Parameter: Blood glucose (mg/dL)

Visit	Placebo N=9	SM-13496 40 mg N=14	SM-13496 80 mg N=12	SM-13496 Total N=26	Risperidone 4 mg N=3
Baseline mean (SD)	99.0 (15.57)	103.7 (16.13)	91.3 (8.03)	97.5 (13.94)	100.0 (16.00)
Mean (SD)	-7.4 (13.88)	-8.9 (14.62)	5.3 (12.23)	-1.8 (15.00)	-5.7 (13.87)
Median	-7.0	-5.5	4.5	3.0	-2.0
Min, Max	-31, 13	-33, 8	-19, 29	-33, 29	-21, 6
LOCF Endpoint					
n	7	14	10	24	3
Baseline mean (SD)	99.0 (15.57)	102.9 (15.86)	91.3 (8.03)	98.0 (14.19)	100.0 (16.00)
Mean (SD)	-7.4 (13.88)	-3.8 (15.04)	5.3 (12.23)	0.0 (14.40)	-5.7 (13.87)
Median	-7.0	2.0	4.5	4.0	-2.0
Min, Max	-31, 13	-33, 15	-19, 29	-33, 29	-21, 6

Abbildung 294: Nüchternglukose Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 15.3-43 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Sex - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Sex: Female, Parameter: Blood glucose (mg/dL)

Visit	Placebo N=58	SM-13496 40 mg N=51	SM-13496 80 mg N=48	SM-13496 Total N=99	Risperidone 4 mg N=29
Baseline					
n	58	51	48	99	29
Mean (SD)	91.9 (12.19)	100.3 (17.00)	95.7 (14.60)	98.0 (15.97)	92.0 (9.53)
Median	90.0	95.0	93.0	95.0	90.0
Min, Max	67, 141	71, 175	78, 171	71, 175	79, 116
Week 6					
n	37	36	32	68	24
Baseline mean (SD)	93.0 (14.36)	99.1 (12.88)	92.5 (9.27)	96.0 (11.73)	92.1 (9.68)
Mean (SD)	0.5 (11.41)	0.0 (19.98)	0.5 (9.89)	0.2 (15.94)	-1.9 (8.80)
Median	1.0	-1.5	0.0	-1.0	-1.5
Min, Max	-31, 20	-30, 81	-19, 29	-30, 81	-21, 12
LOCF Endpoint					
n	56	48	46	94	29
Baseline mean (SD)	92.0 (12.39)	100.7 (16.69)	93.6 (9.21)	97.2 (13.94)	92.0 (9.53)
Mean (SD)	2.1 (10.81)	0.9 (18.55)	1.1 (9.98)	1.0 (14.91)	0.3 (10.94)
Median	2.0	-1.0	0.5	0.0	-1.0
Min, Max	-31, 25	-30, 81	-19, 29	-30, 81	-21, 31

Sex: Male, Parameter: Blood glucose (mg/dL)

Visit	Placebo N=74	SM-13496 40 mg N=76	SM-13496 80 mg N=83	SM-13496 Total N=159	Risperidone 4 mg N=36
Baseline					
n	74	76	83	159	36
Mean (SD)	99.6 (23.01)	93.3 (13.98)	91.4 (9.61)	92.3 (11.90)	93.0 (12.55)
Median	94.5	91.5	90.0	91.0	91.0
Min, Max	77, 238	72, 163	66, 118	66, 163	72, 148
Week 6					
n	50	52	52	104	28
Baseline mean (SD)	100.6 (26.09)	94.9 (15.83)	91.1 (8.13)	93.0 (12.67)	91.5 (8.57)
Mean (SD)	-2.3 (28.26)	-0.9 (17.50)	1.3 (6.15)	0.2 (13.10)	1.6 (7.41)
Median	-2.5	-1.0	1.5	1.0	2.5
Min, Max	-112, 118	-77, 44	-13, 16	-77, 44	-16, 13
LOCF Endpoint					
n	72	74	78	152	35
Baseline mean (SD)	99.6 (23.34)	93.1 (14.10)	91.0 (9.71)	92.0 (12.05)	93.4 (12.56)
Mean (SD)	-0.5 (25.89)	1.2 (18.89)	2.4 (9.90)	1.8 (14.93)	1.7 (8.24)
Median	-1.0	0.0	1.0	1.0	3.0
Min, Max	-112, 118	-77, 83	-14, 59	-77, 83	-16, 21

Abbildung 295: Nüchternglukose Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Frauen vs. Männer) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 15.3-42 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Japan, Parameter: Blood glucose (mg/dL)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	33
Mean (SD)	93.0 (14.34)	95.0 (15.14)	90.2 (10.25)	92.6 (13.08)	89.3 (8.66)
Median	90.0	92.5	90.0	90.0	87.0
Min, Max	67, 142	71, 175	66, 120	66, 175	79, 116
Week 6					
n	43	44	41	85	25
Baseline mean (SD)	92.8 (13.97)	95.6 (10.94)	89.6 (8.57)	92.7 (10.27)	88.6 (8.16)
Mean (SD)	0.5 (11.16)	-4.4 (12.85)	1.3 (9.15)	-1.7 (11.51)	0.9 (7.65)
Median	0.0	-2.0	1.0	-2.0	3.0
Min, Max	-31, 26	-33, 40	-19, 29	-33, 40	-21, 12
LOCF Endpoint					
n	60	61	62	123	32
Baseline mean (SD)	93.1 (14.66)	95.0 (14.83)	89.6 (9.91)	92.3 (12.83)	89.5 (8.67)
Mean (SD)	0.3 (10.62)	-0.9 (17.04)	1.9 (9.67)	0.5 (13.84)	2.8 (10.52)
Median	0.0	-2.0	1.5	-1.0	4.0
Min, Max	-31, 26	-33, 83	-19, 29	-33, 83	-21, 31

Country: Taiwan, Parameter: Blood glucose (mg/dL)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	97.1 (16.82)	95.0 (18.44)	96.8 (14.93)	95.9 (16.61)	97.3 (13.86)
Median	93.5	91.0	95.0	93.0	93.0
Min, Max	76, 182	72, 163	82, 171	72, 171	88, 148
Week 6					
n	24	25	24	49	14
Baseline mean (SD)	99.1 (19.98)	95.3 (20.88)	93.3 (9.06)	94.3 (16.07)	94.0 (5.04)
Mean (SD)	-3.1 (20.21)	6.0 (26.22)	0.4 (5.62)	3.3 (19.16)	0.3 (7.06)
Median	-1.0	2.0	1.0	1.0	1.0
Min, Max	-86, 25	-77, 81	-12, 12	-77, 81	-16, 12
LOCF Endpoint					
n	37	33	35	68	17
Baseline mean (SD)	97.1 (17.05)	94.6 (18.92)	94.4 (8.56)	94.5 (14.43)	97.3 (13.86)
Mean (SD)	-1.6 (16.68)	5.5 (24.21)	2.5 (11.81)	3.9 (18.79)	0.6 (6.62)
Median	-1.0	2.0	1.0	1.0	2.0
Min, Max	-86, 25	-77, 81	-14, 59	-77, 81	-16, 12

Abbildung 296: Nüchternglukose Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan, Taiwan

Table 15.3-42 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Korea, Parameter: Blood glucose (mg/dL)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	101.7 (28.43)	100.1 (12.20)	94.0 (8.89)	97.1 (11.02)	94.5 (11.35)
Median	96.0	96.5	91.5	94.0	94.0
Min, Max	75, 238	78, 132	83, 117	78, 132	72, 113
Week 6					
n	20	19	19	38	13
Baseline mean (SD)	105.2 (34.35)	100.9 (12.70)	93.8 (7.12)	97.3 (10.77)	95.5 (11.92)
Mean (SD)	-2.2 (39.16)	-0.3 (15.39)	1.3 (7.01)	0.5 (11.82)	-2.0 (10.39)
Median	-3.5	-1.0	3.0	2.0	-3.0
Min, Max	-112, 118	-23, 35	-13, 13	-23, 35	-19, 13
LOCF Endpoint					
n	31	28	27	55	15
Baseline mean (SD)	101.7 (28.43)	100.1 (12.20)	94.2 (9.01)	97.2 (11.07)	94.5 (11.35)
Mean (SD)	4.1 (35.13)	0.2 (13.79)	1.4 (7.91)	0.8 (11.21)	-2.1 (9.66)
Median	3.0	1.0	1.0	1.0	-3.0
Min, Max	-112, 118	-23, 35	-13, 24	-23, 35	-19, 13

Abbildung 297: Nüchternglukose Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea

4.3.1.3.2.2.7.2 Studie D1050231

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=70)	Lurasidone 120 mg (N=72)	Combined Lurasidone (N=142)	Olanzapine 15 mg (N=74)	Placebo (N=68)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	66	68	134	72	64
	Mean (SD)	94.4 (15.2)	99.4 (22.2)	96.9 (19.2)	97.9 (17.7)	96.2 (18.5)
	Median	91.0	93.0	92.0	95.0	92.5
	Min, Max	68, 147	71, 209	68, 209	73, 194	68, 159
Change from Baseline						
Week 6	n	37	35	72	46	40
	Baseline Mean (SD)	92.2 (12.5)	99.1 (19.6)	95.6 (16.6)	97.1 (14.7)	99.9 (24.7)
	Mean (SD)	5.9 (16.2)	-0.1 (22.3)	3.0 (19.5)	14.4 (42.8)	-6.0 (30.2)
	Median	5.0	1.0	2.5	5.5	-3.0
	Min, Max	-25, 63	-48, 76	-48, 76	-66, 173	-115, 63
LOCF Endpoint	n	63	54	117	67	59
	Baseline Mean (SD)	94.1 (14.9)	98.1 (23.0)	96.0 (19.1)	98.4 (18.2)	97.5 (22.9)
	Mean (SD)	3.9 (15.2)	1.4 (25.4)	2.7 (20.5)	12.1 (38.8)	-1.5 (28.3)
	Median	2.0	-1.0	1.0	5.0	1.0
	Min, Max	-25, 63	-48, 123	-48, 123	-71, 173	-115, 63

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, trigylcerides, LDL, HDL, and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 298: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

South America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=12)	Lurasidone 120 mg (N=12)	Combined Lurasidone (N=24)	Olanzapine 15 mg (N=12)	Placebo (N=12)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	12	12	24	12	11
	Mean (SD)	98.8 (24.1)	85.8 (12.4)	92.3 (19.9)	86.8 (14.6)	87.3 (10.7)
	Median	95.5	86.0	91.0	82.0	89.0
	Min, Max	70, 145	64, 109	64, 145	68, 117	71, 106
Change from Baseline						
Week 6	n	10	8	18	9	5
	Baseline Mean (SD)	100.6 (26.0)	85.1 (14.4)	93.7 (22.5)	89.7 (15.8)	82.4 (8.1)
	Mean (SD)	-9.7 (22.0)	3.3 (12.1)	-3.9 (19.0)	-2.6 (21.5)	5.4 (21.4)
	Median	-7.5	7.5	-3.5	0.0	-6.0
	Min, Max	-49, 29	-16, 15	-49, 29	-30, 30	-7, 43
LOCF Endpoint	n	11	10	21	11	9
	Baseline Mean (SD)	99.0 (25.3)	85.3 (13.5)	92.5 (21.2)	87.1 (15.3)	86.7 (11.9)
	Mean (SD)	-9.7 (20.8)	3.0 (11.0)	-3.7 (17.7)	0.9 (20.8)	-2.7 (21.6)
	Median	-8.0	5.5	-4.0	10.0	-6.0
	Min, Max	-49, 29	-16, 15	-49, 29	-30, 30	-39, 43

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, trigylcerides, LDL, HDL, and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 299: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Europe

Laboratory Test/Visit	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=7)	Lurasidone 120 mg (N=7)	Combined Lurasidone (N=14)	Olanzapine 15 mg (N=7)	Placebo (N=8)
		Treatment Group				
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	5	6	11	5	7
	Mean (SD)	98.4 (13.9)	98.2 (12.4)	98.3 (12.4)	86.4 (16.4)	91.6 (10.5)
	Median	92.0	97.5	94.0	90.0	90.0
	Min, Max	85, 119	85, 117	85, 119	68, 110	77, 110
Change from Baseline						
Week 6	n	1	3	4	3	2
	Baseline Mean (SD)	106.0 (-)	102.7 (16.3)	103.5 (13.4)	84.0 (22.7)	89.0 (1.4)
	Mean (SD)	-1.0 (-)	-2.3 (11.9)	-2.0 (9.8)	-0.7 (20.0)	13.5 (3.5)
	Median	-1.0	3.0	1.0	-2.0	13.5
	Min, Max	-1, -1	-16, 6	-16, 6	-20, 20	11, 16
LOCF Endpoint	n	4	5	9	4	6
	Baseline Mean (SD)	93.3 (9.0)	97.6 (13.7)	95.7 (11.4)	85.5 (18.8)	88.5 (7.3)
	Mean (SD)	1.5 (7.0)	0.0 (9.0)	0.7 (7.7)	0.5 (16.5)	16.5 (19.1)
	Median	2.0	3.0	3.0	1.0	11.0
	Min, Max	-7, 9	-16, 6	-16, 9	-20, 20	0, 54

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, trigylcerides, LDL, HDL, and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 300: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Asia

Laboratory Test/Visit	Statistic	Lurasidone 40 mg (N=30)	Lurasidone 120 mg (N=27)	Combined Lurasidone (N=57)	Olanzapine 15 mg (N=29)	Placebo (N=28)
		Treatment Group				
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	29	23	52	29	27
	Mean (SD)	94.3 (25.8)	89.0 (13.1)	92.0 (21.1)	87.9 (12.4)	87.4 (14.0)
	Median	90.0	92.0	91.5	89.0	89.0
	Min, Max	60, 212	54, 112	54, 212	54, 126	41, 106
Change from Baseline						
Week 6	n	25	17	42	21	19
	Baseline Mean (SD)	96.2 (26.7)	95.6 (16.4)	96.0 (22.9)	87.4 (13.9)	94.1 (20.8)
	Mean (SD)	-6.1 (25.9)	-7.2 (17.1)	-6.5 (22.5)	3.0 (14.8)	-2.9 (18.8)
	Median	-4.0	-5.0	-4.0	0.0	-2.0
	Min, Max	-121, 22	-45, 29	-121, 29	-20, 37	-66, 23
LOCF Endpoint	n	29	25	54	29	26
	Baseline Mean (SD)	94.2 (25.7)	90.9 (16.4)	92.7 (21.8)	87.9 (12.4)	91.8 (18.6)
	Mean (SD)	-5.0 (24.4)	-5.1 (15.5)	-5.0 (20.6)	2.6 (13.5)	0.6 (18.2)
	Median	-4.0	-2.0	-3.0	0.0	2.0
	Min, Max	-121, 22	-45, 29	-121, 29	-20, 37	-66, 33

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, trigylcerides, LDL, HDL, and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 301: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

Table 14.3.4.1.1.2
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by North America and non-North America Regions for Selected Parameters
Safety Population

North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=70)	Lurasidone 120 mg (N=72)	Combined Lurasidone (N=142)	Olanzapine 15 mg (N=74)	Placebo (N=68)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	66	68	134	72	64
	Mean (SD)	94.4 (15.2)	99.4 (22.2)	96.9 (19.2)	97.9 (17.7)	96.2 (18.5)
	Median	91.0	93.0	92.0	95.0	92.5
	Min, Max	68, 147	71, 209	68, 209	73, 194	68, 159
Change from Baseline						
Week 6	n	37	35	72	46	40
	Baseline Mean (SD)	92.2 (12.5)	99.1 (19.6)	95.6 (16.6)	97.1 (14.7)	99.9 (24.7)
	Mean (SD)	5.9 (16.2)	-0.1 (22.3)	3.0 (19.5)	14.4 (42.8)	-6.0 (30.2)
	Median	5.0	1.0	2.5	5.5	-3.0
	Min, Max	-25, 63	-48, 76	-48, 76	-66, 173	-115, 63
LOCF Endpoint	n	63	54	117	67	59
	Baseline Mean (SD)	94.1 (14.9)	98.1 (23.0)	96.0 (19.1)	98.4 (18.2)	97.5 (22.9)
	Mean (SD)	3.9 (15.2)	1.4 (25.4)	2.7 (20.5)	12.1 (38.8)	-1.5 (28.3)
	Median	2.0	-1.0	1.0	5.0	1.0
	Min, Max	-25, 63	-48, 123	-48, 123	-71, 173	-115, 63

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, trigylcerides, LDL, HDL, and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 302: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordmerika aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.3.4.1.1.2
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by North America and non-North America Regions for Selected Parameters
Safety Population

non-North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=49)	Lurasidone 120 mg (N=46)	Combined Lurasidone (N=95)	Olanzapine 15 mg (N=48)	Placebo (N=48)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	46	41	87	46	45
	Mean (SD)	96.0 (24.0)	89.4 (13.1)	92.9 (19.8)	87.4 (13.1)	88.0 (12.6)
	Median	91.5	92.0	92.0	87.0	89.0
	Min, Max	60, 212	54, 117	54, 212	54, 126	41, 110
Change from Baseline						
Week 6	n	36	28	64	33	26
	Baseline Mean (SD)	97.7 (25.9)	93.4 (16.3)	95.8 (22.1)	87.7 (14.8)	91.5 (18.5)
	Mean (SD)	-7.0 (24.2)	-3.7 (15.6)	-5.5 (20.8)	1.2 (16.9)	-0.0 (18.8)
	Median	-4.0	-2.5	-3.5	0.0	-1.0
	Min, Max	-121, 29	-45, 29	-121, 29	-30, 37	-66, 43
LOCF Endpoint	n	44	40	84	44	41
	Baseline Mean (SD)	95.3 (24.3)	90.4 (15.5)	93.0 (20.6)	87.5 (13.4)	90.2 (16.0)
	Mean (SD)	-5.6 (22.4)	-2.5 (14.1)	-4.1 (18.9)	2.0 (15.5)	2.2 (19.6)
	Median	-4.0	-0.5	-2.5	1.0	3.0
	Min, Max	-121, 29	-45, 29	-121, 29	-30, 37	-66, 54

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, trigylcerides, LDL, HDL, and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 303: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region Nordamerika vs. Nicht Nordmerika aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

4.3.1.3.2.2.7.3 Studie D1050233

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region
for Selected Parameters - Safety Population
Safety Population

North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=40)	Lurasidone 160 mg (N=37)	Combined Lurasidone (N=77)	Quetiapine XR 600 mg (N=35)	Placebo (N=39)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	40	33	73	33	36
	Mean (SD)	102.0 (35.6)	92.3 (13.1)	97.6 (28.0)	93.3 (12.3)	91.2 (10.5)
	Median	96.5	91.0	94.0	91.0	89.0
	Min, Max	71, 306	53, 115	53, 306	78, 144	73, 126
Change from Baseline						
Week 6	n	26	17	43	26	20
	Baseline Mean (SD)	97.3 (11.2)	92.4 (10.8)	95.3 (11.2)	91.1 (7.6)	90.6 (11.1)
	Mean (SD)	0.5 (16.5)	11.4 (22.0)	4.8 (19.4)	14.9 (30.0)	3.2 (13.9)
	Median	-1.5	4.0	2.0	7.0	2.5
	Min, Max	-23, 49	-12, 66	-23, 66	-15, 135	-17, 42
LOCF Endpoint	n	34	23	57	30	27
	Baseline Mean (SD)	103.5 (37.9)	93.4 (10.9)	99.4 (30.3)	90.7 (7.6)	91.3 (10.6)
	Mean (SD)	-4.0 (23.5)	10.1 (19.6)	1.7 (22.9)	14.2 (28.0)	2.3 (12.5)
	Median	-1.5	4.0	2.0	8.0	2.0
	Min, Max	-87, 49	-12, 66	-87, 66	-15, 135	-17, 42

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 304: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region
for Selected Parameters - Safety Population
Safety Population

non-North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=85)	Lurasidone 160 mg (N=84)	Combined Lurasidone (N=169)	Quetiapine XR 600 mg (N=84)	Placebo (N=82)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	82	81	163	80	80
	Mean (SD)	92.0 (13.7)	91.2 (12.5)	91.6 (13.1)	91.0 (13.1)	94.0 (11.8)
	Median	91.0	89.0	90.0	89.5	94.0
	Min, Max	66, 153	62, 144	62, 153	70, 163	67, 135
Change from Baseline						
Week 6	n	55	66	121	62	47
	Baseline Mean (SD)	92.5 (12.6)	90.8 (12.3)	91.6 (12.4)	89.5 (10.5)	94.4 (12.0)
	Mean (SD)	-2.5 (16.6)	1.1 (13.9)	-0.5 (15.3)	5.3 (18.2)	-0.2 (20.8)
	Median	-1.0	0.0	0.0	2.5	-1.0
	Min, Max	-51, 44	-49, 49	-51, 49	-31, 71	-38, 82
LOCF Endpoint	n	65	73	138	65	65
	Baseline Mean (SD)	93.2 (14.2)	91.0 (12.1)	92.1 (13.1)	90.0 (10.7)	94.7 (11.8)
	Mean (SD)	-2.3 (17.8)	1.6 (14.5)	-0.3 (16.2)	4.9 (17.9)	0.4 (19.3)
	Median	-1.0	0.0	0.0	2.0	-2.0
	Min, Max	-63, 44	-49, 49	-63, 49	-31, 71	-38, 82

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 305: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region
for Selected Parameters - Safety Population
Safety Population

South America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=7)	Lurasidone 160 mg (N=6)	Combined Lurasidone (N=13)	Quetiapine XR 600 mg (N=6)	Placebo (N=7)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	7	6	13	6	7
	Mean (SD)	87.6 (9.8)	94.7 (3.4)	90.8 (8.2)	88.2 (8.4)	96.7 (10.2)
	Median	91.0	94.5	93.0	91.5	97.0
	Min, Max	67, 97	89, 99	67, 99	73, 95	83, 114
Change from Baseline						
Week 6	n	5	4	9	4	5
	Baseline Mean (SD)	85.0 (10.6)	93.8 (3.4)	88.9 (9.0)	85.8 (9.5)	98.0 (11.5)
	Mean (SD)	2.6 (14.1)	4.8 (6.9)	3.6 (10.9)	3.0 (8.5)	-10.8 (9.6)
	Median	6.0	2.0	3.0	0.5	-9.0
	Min, Max	-20, 15	0, 15	-20, 15	-4, 15	-27, -2
LOCF Endpoint	n	7	5	12	4	6
	Baseline Mean (SD)	87.6 (9.8)	93.8 (2.9)	90.2 (8.1)	85.8 (9.5)	98.2 (10.3)
	Mean (SD)	0.4 (14.0)	9.2 (11.6)	4.1 (13.3)	3.0 (8.5)	-9.7 (9.0)
	Median	6.0	3.0	4.5	0.5	-7.5
	Min, Max	-20, 15	0, 27	-20, 27	-4, 15	-27, -2

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 306: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region
for Selected Parameters - Safety Population
Safety Population

Europe

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=54)	Lurasidone 160 mg (N=53)	Combined Lurasidone (N=107)	Quetiapine XR 600 mg (N=53)	Placebo (N=51)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	54	52	106	52	51
	Mean (SD)	94.7 (14.8)	94.6 (12.9)	94.6 (13.8)	90.8 (10.4)	94.9 (12.2)
	Median	93.0	94.0	94.0	89.0	94.0
	Min, Max	68, 153	74, 144	68, 153	70, 123	70, 135
Change from Baseline						
Week 6	n	37	43	80	46	27
	Baseline Mean (SD)	94.6 (13.3)	93.9 (13.2)	94.2 (13.1)	90.1 (10.5)	94.6 (12.9)
	Mean (SD)	-2.3 (17.4)	0.3 (16.6)	-0.9 (16.9)	7.0 (20.1)	3.3 (17.8)
	Median	-4.0	-2.0	-2.0	3.0	1.0
	Min, Max	-51, 44	-49, 49	-51, 49	-31, 71	-38, 65
LOCF Endpoint	n	44	48	92	46	40
	Baseline Mean (SD)	95.6 (15.5)	93.9 (13.0)	94.7 (14.2)	90.1 (10.5)	95.2 (12.7)
	Mean (SD)	-2.2 (19.2)	0.8 (17.0)	-0.6 (18.0)	7.0 (20.1)	3.4 (17.3)
	Median	-1.5	-2.0	-2.0	3.0	0.5
	Min, Max	-63, 44	-49, 49	-63, 49	-31, 71	-38, 65

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 307: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region
for Selected Parameters - Safety Population
Safety Population

Asia

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=24)	Lurasidone 160 mg (N=25)	Combined Lurasidone (N=49)	Quetiapine XR 600 mg (N=25)	Placebo (N=24)
Glucose (Fasting) (mg/dL)						
Baseline	n	21	23	44	22	22
	Mean (SD)	86.8 (10.1)	82.7 (8.4)	84.7 (9.4)	92.5 (19.1)	91.1 (11.3)
	Median	85.0	84.0	84.5	89.0	92.5
	Min, Max	66, 107	62, 107	62, 107	73, 163	67, 112
Change from Baseline						
Week 6	n	13	19	32	12	15
	Baseline Mean (SD)	89.2 (9.8)	83.4 (7.7)	85.8 (8.9)	88.3 (11.2)	93.0 (10.9)
	Mean (SD)	-5.0 (15.9)	2.0 (6.4)	-0.8 (11.6)	-0.3 (10.4)	-3.1 (27.2)
	Median	0.0	3.0	2.0	-1.0	-7.0
	Min, Max	-49, 10	-16, 14	-49, 14	-21, 20	-32, 82
LOCF Endpoint	n	14	20	34	15	19
	Baseline Mean (SD)	88.8 (9.5)	83.4 (7.5)	85.6 (8.7)	91.1 (11.9)	92.7 (10.3)
	Mean (SD)	-4.2 (15.6)	1.6 (6.5)	-0.8 (11.3)	-0.9 (9.8)	-2.6 (24.2)
	Median	0.5	2.5	2.0	-2.0	-6.0
	Min, Max	-49, 10	-16, 14	-49, 14	-21, 20	-32, 82

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL and total cholesterol were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 308: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.7.4 Studie D1050234

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group: L80-LUR (N=18)	L160-LUR (N=15)	LUR-LUR (N=33)	PBO-LUR (N=14)	ALL-LUR (N=47)	QXR-QXR (N=23)
Glucose (Fasting) (mg/dL):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	9	9	18	12	30	13
	Core BL Mean (SD)	96.7 (8.4)	88.9 (8.4)	92.8 (9.1)	88.8 (6.4)	91.2 (8.2)	91.1 (5.9)
	Mean (SD)	8.1 (12.2)	4.6 (12.7)	6.3 (12.2)	5.0 (18.7)	5.8 (14.9)	3.3 (14.1)
	Median	6.0	3.0	5.0	-1.0	3.5	2.0
	Min, Max	-5, 36	-13, 27	-13, 36	-9, 60	-13, 60	-20, 29
Change from Ext BL							
	n	9	8	17	11	28	14
	Ext BL Mean (SD)	97.0 (11.2)	102.3 (18.5)	99.5 (14.8)	93.5 (8.4)	97.1 (12.9)	104.5 (37.9)
	Mean (SD)	7.8 (13.7)	-8.0 (16.4)	0.4 (16.7)	0.7 (24.3)	0.5 (19.6)	-11.2 (33.9)
	Median	7.0	-5.0	1.0	-6.0	0.0	-1.0
	Min, Max	-10, 40	-39, 12	-39, 40	-28, 63	-39, 63	-122, 12

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 309: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Non-North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	L80-LUR (N=54)	L160-LUR (N=64)	LUR-LUR (N=118)	PBO-LUR (N=42)	ALL-LUR (N=160)	QXR-QXR (N=62)
		Treatment Group					
Glucose (Fasting) (mg/dL):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	45	51	96	37	133	50
	Core BL Mean (SD)	92.2 (12.2)	89.7 (11.6)	90.9 (11.9)	92.4 (11.6)	91.3 (11.8)	89.1 (10.1)
	Mean (SD)	1.2 (17.1)	4.5 (16.3)	3.0 (16.7)	-2.9 (13.0)	1.3 (15.9)	6.6 (20.1)
	Median	-2.0	4.0	0.0	-2.0	0.0	3.5
	Min, Max	-33, 58	-38, 77	-38, 77	-30, 26	-38, 77	-45, 75
Change from Ext BL							
	n	44	48	92	32	124	52
	Ext BL Mean (SD)	88.8 (10.0)	91.8 (10.9)	90.4 (10.5)	94.5 (22.9)	91.4 (14.7)	95.5 (15.4)
	Mean (SD)	4.6 (14.0)	3.1 (11.5)	3.8 (12.7)	-6.3 (22.8)	1.2 (16.4)	0.8 (17.3)
	Median	4.0	2.5	3.5	1.0	2.0	-1.5
	Min, Max	-23, 37	-20, 28	-23, 37	-78, 15	-78, 37	-40, 66

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 310: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

South America

Laboratory Test/Visit	Statistic	L80-LUR (N=5)	L160-LUR (N=3)	LUR-LUR (N=8)	PBO-LUR (N=3)	ALL-LUR (N=11)	QXR-QXR (N=4)
		Treatment Group					
Glucose (Fasting) (mg/dL):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	5	1	6	2	8	3
	Core BL Mean (SD)	85.0 (10.6)	94.0 (-)	86.5 (10.1)	100.0 (4.2)	89.9 (10.7)	86.3 (11.6)
	Mean (SD)	0.4 (14.4)	-7.0 (-)	-0.8 (13.2)	-16.5 (6.4)	-4.8 (13.5)	8.3 (4.2)
	Median	-6.0	-7.0	-6.5	-16.5	-7.0	7.0
	Min, Max	-7, 26	-7, -7	-7, 26	-21, -12	-21, 26	5, 13
Change from Ext BL							
	n	5	1	6	2	8	3
	Ext BL Mean (SD)	87.6 (12.5)	97.0 (-)	89.2 (11.9)	90.5 (4.9)	89.5 (10.2)	91.0 (3.6)
	Mean (SD)	-2.2 (15.2)	-10.0 (-)	-3.5 (14.0)	-7.0 (7.1)	-4.4 (12.2)	3.7 (13.5)
	Median	-5.0	-10.0	-7.5	-7.0	-7.5	4.0
	Min, Max	-22, 13	-10, -10	-22, 13	-12, -2	-22, 13	-10, 17

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 311: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Europe

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=34)	L160-LUR (N=39)	LUR-LUR (N=73)	PBO-LUR (N=23)	ALL-LUR (N=96)	QXR-QXR (N=45)
Glucose (Fasting) (mg/dL):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	29	34	63	20	83	38
	Core BL Mean (SD)	94.5 (12.7)	93.4 (11.8)	93.9 (12.1)	92.9 (11.4)	93.7 (11.9)	90.2 (10.8)
	Mean (SD)	3.4 (18.8)	6.1 (19.1)	4.9 (18.8)	0.8 (12.0)	3.9 (17.5)	7.9 (22.6)
	Median	0.0	4.5	2.0	2.0	2.0	3.5
	Min, Max	-26, 58	-38, 77	-38, 77	-19, 26	-38, 77	-45, 75
Change from Ext BL							
	n	27	33	60	16	76	39
	Ext BL Mean (SD)	91.9 (8.5)	93.4 (11.7)	92.7 (10.3)	98.8 (19.4)	94.0 (12.8)	96.7 (16.4)
	Mean (SD)	7.3 (13.4)	6.0 (11.5)	6.6 (12.3)	-7.4 (25.7)	3.6 (16.9)	1.5 (19.1)
	Median	6.0	5.0	5.5	2.5	4.5	-1.0
	Min, Max	-18, 37	-15, 28	-18, 37	-78, 15	-78, 37	-40, 66

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 312: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Asia

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=15)	L160-LUR (N=22)	LUR-LUR (N=37)	PBO-LUR (N=16)	ALL-LUR (N=53)	QXR-QXR (N=13)
Glucose (Fasting) (mg/dL):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	11	16	27	15	42	9
	Core BL Mean (SD)	89.5 (10.6)	81.8 (6.9)	84.9 (9.3)	90.7 (12.5)	87.0 (10.8)	85.8 (6.1)
	Mean (SD)	-4.3 (12.8)	1.8 (8.0)	-0.7 (10.4)	-5.9 (13.5)	-2.5 (11.7)	0.2 (7.5)
	Median	-2.0	0.0	-2.0	-7.0	-2.0	1.0
	Min, Max	-33, 13	-9, 21	-33, 21	-30, 12	-33, 21	-14, 10
Change from Ext BL							
	n	12	14	26	14	40	10
	Ext BL Mean (SD)	82.4 (9.7)	87.6 (7.9)	85.2 (9.0)	90.1 (27.7)	86.9 (17.7)	91.9 (13.6)
	Mean (SD)	1.5 (14.5)	-2.9 (9.0)	-0.8 (11.8)	-4.9 (21.5)	-2.3 (15.7)	-2.5 (9.9)
	Median	0.0	-5.0	-3.5	1.0	-1.0	-3.0
	Min, Max	-23, 36	-20, 12	-23, 36	-71, 15	-71, 36	-19, 10

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 313: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.7.5 Studie D1050237

Table 14.1.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters - Safety Population

North America

Laboratory Test Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=279)	Treatment Group: Risperidone (N=133)
Glucose (asting) (mg dL)			
LOC Endpoint	n	192	91
	Baseline Mean (SD)	96.5 (16.0)	94.2 (11.5)
	Mean (SD)	4.2 (28.6)	7.5 (19.0)
	Median	0.0	5.0
	Min, Ma	-86, 297	-34, 56
Glucose (asting) (mg dL) LOC Endpoint Rank ANCOVA Mean Score Test vs. Risperidone	p-value	0.026	

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, DL, total cholesterol and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Note: P-values of selected parameters for lurasidone versus risperidone at LOC Endpoint are based on a Mantel- aenszel mean score test of the residuals from an ANCOVA on the ranked change from Baseline value with ranked Baseline value as a covariate. value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 314: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.1.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters - Safety Population

non-North America

Laboratory Test Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=140)	Treatment Group: Risperidone (N=69)
Glucose (asting) (mg dL)			
LOC Endpoint	n	120	59
	Baseline Mean (SD)	94.3 (14.6)	98.8 (31.8)
	Mean (SD)	-1.4 (13.4)	-0.4 (17.3)
	Median	0.0	1.0
	Min, Ma	-61, 42	-85, 41

Glucose (asting) (mg dL)		
LOC Endpoint		
Rank ANCOVA Mean Score Test vs. Risperidone	p-value	0.353

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, DL, total cholesterol and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Note: P-values of selected parameters for lurasidone versus risperidone at LOC Endpoint are based on a Mantel- aenszel mean score test of the residuals from an ANCOVA on the ranked change from Baseline value with ranked Baseline value as a covariate. value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 315: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.1.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters - Safety Population

South America

		Treatment Group	
Laboratory Test Visit	Statistic	Lurasidone (N=58)	Risperidone (N=29)
Glucose (asting) (mg dL)			
LOC Endpoint	n	50	26
	Baseline Mean (SD)	97.1 (9.2)	98.6 (10.1)
	Mean (SD)	-1.4 (9.6)	0.6 (12.2)
	Median	-1.0	-1.0
	Min, Ma	-24, 20	-16, 41
Glucose (asting) (mg dL) LOC Endpoint Rank ANCOVA Mean Score Test vs. Risperidone	p-value	0.625	

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, DL, total cholesterol and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Note: P-values of selected parameters for lurasidone versus risperidone at LOC Endpoint are based on a Mantel- aenszel mean score test of the residuals from an ANCOVA on the ranked change from Baseline value with ranked Baseline value as a covariate. value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 316: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.1.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters - Safety Population

Europe

Laboratory Test Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=7)	Treatment Group: Risperidone (N=5)
Glucose (asting) (mg dL)			
LOC Endpoint	n	4	5
	Baseline Mean (SD)	85.5 (18.0)	105.2 (24.2)
	Mean (SD)	2.5 (13.0)	7.4 (15.4)
	Median	-3.5	10.0
	Min, Ma	-5, 22	-16, 26
Glucose (asting) (mg dL) LOC Endpoint Rank ANCOVA Mean Score Test vs. Risperidone	p-value	0.323	

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, DL, total cholesterol and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Note: P-values of selected parameters for lurasidone versus risperidone at LOC Endpoint are based on a Mantel- aenszel mean score test of the residuals from an ANCOVA on the ranked change from Baseline value with ranked Baseline value as a covariate. value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 317: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.1.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters - Safety Population

Asia

Laboratory Test Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=16)	Treatment Group: Risperidone (N=3)
Glucose (asting) (mg dL)			
LOC Endpoint	n	14	3
	Baseline Mean (SD)	97.0 (10.2)	105.7 (21.4)
	Mean (SD)	-3.6 (14.2)	-12.0 (22.5)
	Median	-6.0	-13.0
	Min, Ma	-20, 42	-34, 11

Glucose (asting) (mg dL)		
LOC Endpoint		
Rank ANCOVA Mean Score Test vs. Risperidone	p-value	0.822

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, DL, total cholesterol and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Note: P-values of selected parameters for lurasidone versus risperidone at LOC Endpoint are based on a Mantel- aenszel mean score test of the residuals from an ANCOVA on the ranked change from Baseline value with ranked Baseline value as a covariate. value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 318: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

Table 14.1.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline
by Geographic Region for Selected Parameters - Safety Population

Africa

		Treatment Group	
Laboratory Test Visit	Statistic	Lurasidone (N=59)	Risperidone (N=32)
Glucose (asting) (mg dL)			
LOC Endpoint	n	52	25
	Baseline Mean (SD)	91.5 (18.6)	96.9 (46.7)
	Mean (SD)	-1.1 (16.4)	-1.7 (21.3)
	Median	2.0	2.0
	Min, Ma	-61, 22	-85, 27
Glucose (asting) (mg dL)			
LOC Endpoint			
Rank ANCOVA Mean Score Test vs. Risperidone	p-value	0.847	

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, DL, total cholesterol and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Note: P-values of selected parameters for lurasidone versus risperidone at LOC Endpoint are based on a Mantel- aenszel mean score test of the residuals from an ANCOVA on the ranked change from Baseline value with ranked Baseline value as a covariate. value as a covariate.
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data

Abbildung 319: Nüchternglukose Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien vs. Afrika) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Afrika

4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalysen Endpunkt HbA_{1c} – RCT

4.3.1.3.2.2.8.1 Studie D1001002

Table 15.3.44 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Age - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Age: <65, Parameter: HbA1c (%)

Visit	Placebo N=123	SM-13496 40 mg N=113	SM-13496 80 mg N=119	SM-13496 Total N=232	Risperidone 4 mg N=62
Baseline					
n	123	113	119	232	62
Mean (SD)	5.17 (0.449)	5.15 (0.509)	5.08 (0.497)	5.12 (0.503)	5.17 (0.455)
Median	5.10	5.10	5.00	5.10	5.20
Min, Max	4.0, 6.5	3.6, 8.1	3.4, 7.2	3.4, 8.1	4.4, 7.1
Week 2					
n	97	92	92	184	55
Baseline mean (SD)	5.18 (0.464)	5.13 (0.397)	5.03 (0.419)	5.08 (0.410)	5.15 (0.462)
Mean (SD)	-0.01 (0.159)	0.00 (0.168)	0.00 (0.217)	0.00 (0.193)	0.00 (0.145)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.3, 0.4	-0.5, 0.5	-0.6, 0.6	-0.6, 0.6	-0.4, 0.3
Week 4					
n	122	110	111	221	61
Baseline mean (SD)	5.16 (0.449)	5.15 (0.508)	5.06 (0.456)	5.11 (0.483)	5.17 (0.458)
Mean (SD)	0.01 (0.194)	-0.01 (0.191)	0.01 (0.231)	0.00 (0.212)	0.01 (0.208)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.8, 0.5	-0.6, 0.4	-0.7, 0.7	-0.7, 0.7	-0.6, 0.4
Week 6					
n	81	79	74	153	50
Baseline mean (SD)	5.18 (0.480)	5.14 (0.424)	5.04 (0.353)	5.09 (0.393)	5.11 (0.385)
Mean (SD)	0.01 (0.187)	0.02 (0.224)	0.04 (0.250)	0.03 (0.236)	0.01 (0.258)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.4, 0.6	-0.7, 0.5	-0.4, 0.8	-0.7, 0.8	-0.8, 0.7
LOCF Endpoint					
n	123	112	115	227	62
Baseline mean (SD)	5.17 (0.449)	5.15 (0.511)	5.06 (0.450)	5.11 (0.482)	5.17 (0.455)
Mean (SD)	0.00 (0.191)	0.01 (0.209)	0.02 (0.255)	0.02 (0.233)	0.00 (0.240)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.8, 0.6	-0.7, 0.5	-0.7, 0.8	-0.7, 0.8	-0.8, 0.7

Abbildung 320: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 65

Table 15.3-44 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Age - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Age: >=65, Parameter: HbA1c (%)

Visit	Placebo N=9	SM-13496 40 mg N=14	SM-13496 80 mg N=12	SM-13496 Total N=26	Risperidone 4 mg N=3
Baseline					
n	9	14	12	26	3
Mean (SD)	5.21 (0.289)	5.40 (0.344)	5.19 (0.323)	5.30 (0.345)	5.47 (0.351)
Median	5.20	5.25	5.20	5.25	5.50
Min, Max	4.7, 5.6	5.0, 6.1	4.6, 5.8	4.6, 6.1	5.1, 5.8
Week 2					
n	7	13	10	23	3
Baseline mean (SD)	5.16 (0.288)	5.41 (0.357)	5.18 (0.349)	5.31 (0.364)	5.47 (0.351)
Mean (SD)	0.03 (0.170)	-0.02 (0.141)	0.04 (0.135)	0.01 (0.138)	0.00 (0.100)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.3, 0.2	-0.4, 0.2	-0.1, 0.3	-0.4, 0.3	-0.1, 0.1
Week 4					
n	8	13	10	23	3
Baseline mean (SD)	5.21 (0.309)	5.35 (0.310)	5.18 (0.349)	5.28 (0.332)	5.47 (0.351)
Mean (SD)	0.05 (0.141)	0.09 (0.166)	0.14 (0.107)	0.11 (0.142)	0.03 (0.153)
Median	0.10	0.10	0.10	0.10	0.00
Min, Max	-0.2, 0.2	-0.1, 0.4	0.0, 0.3	-0.1, 0.4	-0.1, 0.2
Week 6					
n	7	10	10	20	3
Baseline mean (SD)	5.16 (0.288)	5.36 (0.337)	5.18 (0.349)	5.27 (0.347)	5.47 (0.351)
Mean (SD)	0.07 (0.206)	0.06 (0.135)	0.11 (0.088)	0.09 (0.114)	-0.07 (0.321)
Median	0.00	0.00	0.10	0.10	-0.20
Min, Max	-0.1, 0.5	-0.1, 0.3	0.0, 0.2	-0.1, 0.3	-0.3, 0.3
LOCF Endpoint					
n	8	14	10	24	3
Baseline mean (SD)	5.21 (0.309)	5.40 (0.344)	5.18 (0.349)	5.31 (0.356)	5.47 (0.351)
Mean (SD)	0.09 (0.196)	0.06 (0.210)	0.11 (0.088)	0.08 (0.169)	-0.07 (0.321)
Median	0.05	0.00	0.10	0.10	-0.20
Min, Max	-0.1, 0.5	-0.4, 0.4	0.0, 0.2	-0.4, 0.4	-0.3, 0.3

Abbildung 321: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 65

Table 15.3.43 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Sex - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Sex: Female, Parameter: HbA1c (%)

Visit	Placebo N=58	SM-13496 40 mg N=51	SM-13496 80 mg N=48	SM-13496 Total N=99	Risperidone 4 mg N=29
Baseline					
n	58	51	48	99	29
Mean (SD)	5.15 (0.424)	5.33 (0.594)	5.15 (0.435)	5.24 (0.528)	5.19 (0.280)
Median	5.20	5.20	5.10	5.20	5.20
Min, Max	4.0, 6.1	4.6, 8.1	4.6, 7.2	4.6, 8.1	4.4, 5.8
Week 2					
n	50	41	38	79	28
Baseline mean (SD)	5.18 (0.433)	5.25 (0.374)	5.07 (0.318)	5.17 (0.357)	5.20 (0.285)
Mean (SD)	-0.04 (0.167)	-0.01 (0.184)	0.02 (0.219)	0.00 (0.201)	0.00 (0.117)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.3, 0.3	-0.4, 0.5	-0.6, 0.6	-0.6, 0.6	-0.3, 0.2
Week 4					
n	57	48	44	92	28
Baseline mean (SD)	5.15 (0.426)	5.31 (0.591)	5.11 (0.314)	5.21 (0.487)	5.19 (0.285)
Mean (SD)	-0.03 (0.214)	-0.01 (0.207)	-0.01 (0.246)	-0.01 (0.225)	0.03 (0.182)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.8, 0.4	-0.6, 0.4	-0.7, 0.7	-0.7, 0.7	-0.6, 0.3
Week 6					
n	38	36	32	68	25
Baseline mean (SD)	5.17 (0.460)	5.26 (0.386)	5.11 (0.320)	5.19 (0.363)	5.22 (0.283)
Mean (SD)	0.00 (0.210)	-0.01 (0.253)	0.02 (0.246)	0.01 (0.249)	0.02 (0.245)
Median	0.00	0.00	-0.05	0.00	0.00
Min, Max	-0.4, 0.6	-0.7, 0.4	-0.3, 0.8	-0.7, 0.8	-0.8, 0.4
LOCF Endpoint					
n	58	51	46	97	29
Baseline mean (SD)	5.15 (0.424)	5.33 (0.594)	5.10 (0.316)	5.22 (0.493)	5.19 (0.280)
Mean (SD)	-0.03 (0.221)	-0.02 (0.235)	-0.02 (0.249)	-0.02 (0.240)	0.02 (0.230)
Median	0.00	0.00	-0.10	0.00	0.00
Min, Max	-0.8, 0.6	-0.7, 0.4	-0.7, 0.8	-0.7, 0.8	-0.8, 0.4

Abbildung 322: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Frauen

Table 15.3-43 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Sex - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Sex: Male, Parameter: HbA1c (%)

Visit	Placebo N=74	SM-13496 40 mg N=76	SM-13496 80 mg N=83	SM-13496 Total N=159	Risperidone 4 mg N=36
Baseline					
n	74	76	83	159	36
Mean (SD)	5.18 (0.452)	5.08 (0.397)	5.06 (0.509)	5.07 (0.458)	5.18 (0.558)
Median	5.10	5.10	5.00	5.10	5.05
Min, Max	4.3, 6.5	3.6, 6.0	3.4, 7.1	3.4, 7.1	4.4, 7.1
Week 2					
n	54	64	64	128	30
Baseline mean (SD)	5.17 (0.476)	5.10 (0.410)	5.02 (0.463)	5.06 (0.437)	5.14 (0.582)
Mean (SD)	0.02 (0.146)	0.00 (0.152)	0.00 (0.205)	0.00 (0.180)	0.00 (0.165)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.2, 0.4	-0.5, 0.4	-0.6, 0.5	-0.6, 0.5	-0.4, 0.3
Week 4					
n	73	75	77	152	36
Baseline mean (SD)	5.18 (0.456)	5.08 (0.399)	5.05 (0.510)	5.07 (0.457)	5.18 (0.558)
Mean (SD)	0.05 (0.164)	0.01 (0.180)	0.03 (0.215)	0.02 (0.198)	0.00 (0.223)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.4, 0.5	-0.5, 0.4	-0.5, 0.7	-0.5, 0.7	-0.6, 0.4
Week 6					
n	50	53	52	105	28
Baseline mean (SD)	5.19 (0.476)	5.10 (0.431)	5.03 (0.373)	5.06 (0.403)	5.05 (0.454)
Mean (SD)	0.03 (0.171)	0.05 (0.185)	0.07 (0.233)	0.06 (0.209)	-0.01 (0.274)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.4, 0.4	-0.4, 0.5	-0.4, 0.8	-0.4, 0.8	-0.6, 0.7
LOCF Endpoint					
n	73	75	79	154	36
Baseline mean (SD)	5.18 (0.456)	5.08 (0.399)	5.06 (0.503)	5.07 (0.454)	5.18 (0.558)
Mean (SD)	0.03 (0.163)	0.04 (0.187)	0.06 (0.241)	0.05 (0.216)	-0.01 (0.253)
Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Min, Max	-0.4, 0.4	-0.5, 0.5	-0.5, 0.8	-0.5, 0.8	-0.6, 0.7

Abbildung 323: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Männer

Table 15.3-41 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Country - Observed Values

Safety Analysis Set

Country: Japan, Parameter: HbA1c (%)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	33
Mean (SD)	5.21 (0.411)	5.26 (0.539)	5.12 (0.475)	5.19 (0.510)	5.22 (0.286)
Median	5.20	5.20	5.10	5.10	5.20
Min, Max	4.5, 6.5	4.6, 8.1	4.2, 7.1	4.2, 8.1	4.6, 5.8
Week 2					
n	50	54	50	104	28
Mean (SD)	5.19 (0.440)	5.22 (0.376)	5.08 (0.402)	5.15 (0.393)	5.23 (0.290)
Median	5.10	5.20	5.10	5.15	5.30
Min, Max	4.5, 6.7	4.6, 6.2	4.1, 6.1	4.1, 6.2	4.7, 5.8
Week 4					
n	63	63	61	124	33
Mean (SD)	5.24 (0.426)	5.29 (0.536)	5.14 (0.490)	5.21 (0.517)	5.25 (0.308)
Median	5.20	5.10	5.10	5.10	5.30
Min, Max	4.5, 6.8	4.6, 7.8	4.0, 7.2	4.0, 7.8	4.6, 5.8
Week 6					
n	44	45	41	86	26
Mean (SD)	5.22 (0.421)	5.28 (0.373)	5.12 (0.375)	5.20 (0.381)	5.23 (0.338)
Median	5.20	5.20	5.10	5.20	5.30
Min, Max	4.5, 6.7	4.4, 6.1	4.3, 6.0	4.3, 6.1	4.6, 6.0
LOCF Endpoint					
n	63	64	63	127	33
Mean (SD)	5.23 (0.409)	5.29 (0.534)	5.13 (0.473)	5.21 (0.508)	5.24 (0.334)
Median	5.20	5.20	5.10	5.10	5.30
Min, Max	4.5, 6.7	4.4, 7.8	4.0, 7.2	4.0, 7.8	4.6, 6.0

Abbildung 324: HbA_{1c} Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Japan

Table 15.3-41 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Country - Observed Values

Safety Analysis Set

Country: Taiwan, Parameter: HbA1c (%)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	5.09 (0.464)	5.07 (0.479)	5.09 (0.584)	5.08 (0.533)	5.21 (0.725)
Median	5.15	5.10	5.00	5.10	5.10
Min, Max	4.0, 6.1	3.6, 6.2	3.4, 7.2	3.4, 7.2	4.4, 7.1
Week 2					
n	31	28	31	59	16
Mean (SD)	5.04 (0.490)	5.06 (0.553)	5.03 (0.443)	5.04 (0.494)	5.21 (0.678)
Median	5.00	5.10	5.10	5.10	5.00
Min, Max	4.0, 6.0	3.4, 6.3	3.8, 5.9	3.4, 6.3	4.5, 7.1
Week 4					
n	36	34	34	68	16
Mean (SD)	5.05 (0.398)	5.03 (0.515)	5.04 (0.436)	5.04 (0.474)	5.25 (0.555)
Median	5.05	5.05	5.00	5.00	5.05
Min, Max	4.3, 5.9	3.6, 6.4	4.0, 5.9	3.6, 6.4	4.7, 6.7
Week 6					
n	24	25	24	49	14
Mean (SD)	5.11 (0.459)	5.08 (0.564)	5.17 (0.518)	5.12 (0.538)	5.09 (0.379)
Median	5.15	5.10	5.10	5.10	4.95
Min, Max	3.9, 5.9	3.6, 6.2	4.3, 6.7	3.6, 6.7	4.7, 5.8
LOCF Endpoint					
n	37	34	35	69	17
Mean (SD)	5.07 (0.450)	5.07 (0.499)	5.10 (0.515)	5.09 (0.504)	5.24 (0.553)
Median	5.10	5.15	5.10	5.10	5.10
Min, Max	3.9, 5.9	3.6, 6.2	4.0, 6.7	3.6, 6.7	4.7, 6.7

Abbildung 325: HbA_{1c} Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Taiwan

Table 15.3-41 Clinical Laboratory Data - Blood Chemistry by Country - Observed Values

Safety Analysis Set

Country: Korea, Parameter: HbA1c (%)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	5.18 (0.464)	5.13 (0.400)	5.04 (0.345)	5.08 (0.372)	5.07 (0.363)
Median	5.10	5.15	5.00	5.05	5.10
Min, Max	4.3, 6.1	4.5, 6.0	4.3, 5.8	4.3, 6.0	4.4, 6.0
Week 2					
n	23	23	21	44	14
Mean (SD)	5.28 (0.491)	5.13 (0.398)	5.00 (0.354)	5.07 (0.380)	5.01 (0.316)
Median	5.20	5.20	5.00	5.05	5.05
Min, Max	4.5, 6.2	4.4, 5.8	4.4, 5.6	4.4, 5.8	4.3, 5.6
Week 4					
n	31	26	26	52	15
Mean (SD)	5.20 (0.474)	5.08 (0.387)	5.05 (0.304)	5.06 (0.345)	5.02 (0.317)
Median	5.10	5.00	5.05	5.00	5.10
Min, Max	4.4, 6.2	4.5, 6.0	4.4, 5.6	4.4, 6.0	4.5, 5.4
Week 6					
n	20	19	19	38	13
Mean (SD)	5.24 (0.439)	5.13 (0.428)	5.01 (0.349)	5.07 (0.390)	5.01 (0.317)
Median	5.20	5.10	5.00	5.00	5.10
Min, Max	4.4, 6.1	4.5, 5.9	4.3, 5.6	4.3, 5.9	4.4, 5.4
LOCF Endpoint					
n	31	28	27	55	15
Mean (SD)	5.16 (0.421)	5.13 (0.426)	5.03 (0.309)	5.08 (0.373)	5.00 (0.309)
Median	5.10	5.05	5.00	5.00	5.10
Min, Max	4.4, 6.1	4.5, 6.0	4.3, 5.6	4.3, 6.0	4.4, 5.4

Abbildung 326: HbA_{1c} Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Korea

4.3.1.3.2.2.8.2 Studie D1050234

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=18)	L160-LUR (N=15)	LUR-LUR (N=33)	PBO-LUR (N=14)	ALL-LUR (N=47)	QXR-QXR (N=23)
Whole Blood HBA1C (%):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	12	12	24	13	37	16
	Core BL Mean (SD)	5.52 (0.32)	5.63 (0.29)	5.57 (0.30)	5.49 (0.37)	5.54 (0.32)	5.51 (0.32)
	Mean (SD)	0.13 (0.31)	0.06 (0.20)	0.10 (0.26)	-0.09 (0.26)	0.03 (0.27)	0.14 (0.27)
	Median	0.05	0.10	0.10	-0.10	0.00	0.10
	Min, Max	-0.2, 0.9	-0.3, 0.4	-0.3, 0.9	-0.4, 0.5	-0.4, 0.9	-0.4, 0.6
Change from Ext BL							
	n	12	12	24	13	37	16
	Ext BL Mean (SD)	5.63 (0.17)	5.68 (0.43)	5.66 (0.32)	5.45 (0.31)	5.58 (0.33)	5.55 (0.44)
	Mean (SD)	0.02 (0.28)	0.00 (0.19)	0.01 (0.24)	-0.05 (0.26)	-0.01 (0.24)	0.10 (0.25)
	Median	0.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min, Max	-0.6, 0.4	-0.4, 0.3	-0.6, 0.4	-0.5, 0.4	-0.6, 0.4	-0.2, 0.7

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 327: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nordamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Non-North America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=54)	L160-LUR (N=64)	LUR-LUR (N=118)	PBO-LUR (N=42)	ALL-LUR (N=160)	QXR-QXR (N=62)
Whole Blood HBA1C (%):							
Core Baseline							
	n	54	64	118	42	160	62
	Mean (SD)	5.43 (0.36)	5.44 (0.38)	5.44 (0.37)	5.43 (0.32)	5.44 (0.36)	5.48 (0.41)
	Median	5.45	5.40	5.40	5.40	5.40	5.50
	Min, Max	4.6, 6.1	4.5, 6.8	4.5, 6.8	4.3, 6.0	4.3, 6.8	4.4, 6.4
Extension Baseline							
	n	51	62	113	37	150	59
	Mean (SD)	5.47 (0.35)	5.46 (0.36)	5.46 (0.35)	5.47 (0.43)	5.47 (0.37)	5.49 (0.36)
	Median	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50	5.50
	Min, Max	4.4, 6.2	4.3, 6.5	4.3, 6.5	4.5, 6.9	4.3, 6.9	4.6, 6.3

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 328: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nicht Nordamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

South America

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=5)	L160-LUR (N=3)	LUR-LUR (N=8)	PBO-LUR (N=3)	ALL-LUR (N=11)	QXR-QXR (N=4)
Whole Blood HBA1C (%):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	5	1	6	2	8	4
	Core BL Mean (SD)	5.56 (0.32)	5.30 (-)	5.52 (0.31)	5.60 (0.28)	5.54 (0.28)	5.35 (0.21)
	Mean (SD)	0.12 (0.44)	0.10 (-)	0.12 (0.39)	0.05 (0.35)	0.10 (0.36)	-0.13 (0.10)
	Median	0.00	0.10	0.05	0.05	0.05	-0.15
	Min, Max	-0.4, 0.8	0.1, 0.1	-0.4, 0.8	-0.2, 0.3	-0.4, 0.8	-0.2, 0.0
Change from Ext BL							
	n	5	1	6	2	8	4
	Ext BL Mean (SD)	5.54 (0.11)	5.20 (-)	5.48 (0.17)	5.55 (0.49)	5.50 (0.24)	5.23 (0.22)
	Mean (SD)	0.14 (0.18)	0.20 (-)	0.15 (0.16)	0.10 (0.14)	0.14 (0.15)	0.00 (0.18)
	Median	0.10	0.20	0.15	0.10	0.15	0.00
	Min, Max	-0.1, 0.4	0.2, 0.2	-0.1, 0.4	0.0, 0.2	-0.1, 0.4	-0.2, 0.2

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 329: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Südamerika

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Europe

Laboratory Test/Visit	Statistic	Treatment Group L80-LUR (N=34)	L160-LUR (N=39)	LUR-LUR (N=73)	PBO-LUR (N=23)	ALL-LUR (N=96)	QXR-QXR (N=45)
Whole Blood HBA1C (%):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	29	35	64	21	85	39
	Core BL Mean (SD)	5.52 (0.36)	5.47 (0.35)	5.49 (0.35)	5.45 (0.24)	5.48 (0.33)	5.61 (0.28)
	Mean (SD)	0.16 (0.28)	0.17 (0.25)	0.16 (0.26)	0.10 (0.19)	0.15 (0.25)	0.03 (0.29)
	Median	0.10	0.20	0.20	0.10	0.20	0.10
	Min, Max	-0.3, 0.6	-0.3, 0.6	-0.3, 0.6	-0.2, 0.4	-0.3, 0.6	-0.6, 0.7
Change from Ext BL							
	n	27	35	62	16	78	36
	Ext BL Mean (SD)	5.59 (0.27)	5.51 (0.32)	5.54 (0.30)	5.42 (0.29)	5.52 (0.30)	5.60 (0.33)
	Mean (SD)	0.11 (0.22)	0.13 (0.26)	0.12 (0.24)	0.13 (0.24)	0.12 (0.24)	0.05 (0.25)
	Median	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
	Min, Max	-0.3, 0.5	-0.3, 0.8	-0.3, 0.8	-0.3, 0.7	-0.3, 0.8	-0.7, 0.8

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 330: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Europa

Table 14.3.4.1.1.1
Clinical Chemistry Central Laboratory Data - Change from Baseline by Geographic Region for Selected Parameters
Safety Population

Asia

Laboratory Test/Visit	Statistic	L80-LUR (N=15)	L160-LUR (N=22)	LUR-LUR (N=37)	PBO-LUR (N=16)	ALL-LUR (N=53)	QXR-QXR (N=13)
Whole Blood HBA1C (%):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL							
	n	14	20	34	16	50	12
	Core BL Mean (SD)	5.29 (0.30)	5.43 (0.32)	5.37 (0.31)	5.41 (0.43)	5.38 (0.35)	5.28 (0.67)
	Mean (SD)	0.24 (0.31)	0.14 (0.26)	0.18 (0.28)	0.22 (0.55)	0.19 (0.38)	0.05 (0.40)
	Median	0.25	0.10	0.10	0.25	0.10	0.00
	Min, Max	-0.3, 0.7	-0.2, 0.8	-0.3, 0.8	-0.8, 1.4	-0.8, 1.4	-0.6, 0.7
Change from Ext BL							
	n	14	18	32	16	48	12
	Ext BL Mean (SD)	5.33 (0.42)	5.43 (0.34)	5.38 (0.37)	5.51 (0.55)	5.43 (0.44)	5.35 (0.48)
	Mean (SD)	0.19 (0.34)	0.13 (0.28)	0.16 (0.30)	0.11 (0.51)	0.14 (0.38)	-0.02 (0.32)
	Median	0.10	0.10	0.10	0.30	0.15	-0.10
	Min, Max	-0.3, 0.8	-0.3, 0.8	-0.3, 0.8	-0.8, 0.9	-0.8, 0.9	-0.5, 0.5

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Glucose, triglycerides, LDL, HDL, total cholesterol, and insulin were to be collected at fasting. Results for these parameters are presented separately by fasting status: fasting only and overall (fasting, non-fasting or unknown).
Source Data: Listing 16.2.8.1 Central Clinical Chemistry Laboratory Data.

Abbildung 331: HbA_{1c} Subgruppenanalyse Region (Nordamerika vs. Nicht Nordamerika vs. Südamerika vs. Europa vs. Asien) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Asien

4.3.1.3.2.2.9 Subgruppenanalysen Endpunkt BAS (Barnes Akathisia Scale) – RCT

4.3.1.3.2.2.9.1 Studie D1050237

Table 14.1.3.9.1.4.1
Barnes Akathisia Rating Scale (BAS) Global Clinical Assessment of Akathisia Score - Observed and Change from Baseline
- Analysis of Covariance by Anticholinergic Subgroup
Safety Population

Use Anticholinergic Medication

		Treatment Group			
		Lurasidone (N=46)		Risperidone (N=30)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOC Endpoint	n	45		30	
	Baseline Mean (SD)	0.11 (0.38)		0.23 (0.63)	
	Mean (SD)	0.42 (0.75)	0.31 (0.76)	0.27 (0.69)	0.03 (0.72)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min, Ma	0.0, 3.0	-1.0, 3.0	0.0, 3.0	-1.0, 3.0
	LS Mean (SE)		0.40 (0.11)		0.30 (0.11)
	95% CI (LS Mean)		(0.18, 0.61)		(0.08, 0.53)
	p-value		<0.001		0.010
	Tmt Diff (SE)		0.09 (0.16)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.23, 0.42)		
	p-value		0.570		

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values , LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fi ed factors. At change from Baseline, within-group p-values are from a one-sample t-test of the LS mean p-values , LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fi ed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Global Clinical Assessment of Akathisia Score ranges from 0 (absent) to 5 (severe).
Note: Anticholinergic concomitant medications were determined by medical review of concomitant medications prior to unblinding.
Source Data: Listing 16.2.9.5 Barnes Akathisia Rating Scale (BAS)

Abbildung 332: BAS (*Barnes Akathisia Scale*)Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Ja

Table 14.1.3.9.1.4.1
Barnes Akathisia Rating Scale (BAS) Global Clinical Assessment of Akathisia Score - Observed and Change from Baseline
- Analysis of Covariance by Anticholinergic Subgroup
Safety Population

Not Use Anticholinergic Medication

		Treatment Group			
		Lurasidone (N=373)		Risperidone (N=172)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOC Endpoint	n	365		168	
	Baseline Mean (SD)	0.19 (0.58)		0.14 (0.43)	
	Mean (SD)	0.21 (0.56)	0.02 (0.58)	0.14 (0.45)	-0.01 (0.42)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min, Ma	0.0, 3.0	-4.0, 3.0	0.0, 2.0	-2.0, 2.0
	LS Mean (SE)		0.02 (0.02)		-0.04 (0.04)
	95% CI (LS Mean)		(-0.03, 0.07)		(-0.11, 0.03)
	p-value		0.373		0.228
	Tmt Diff (SE)		0.06 (0.04)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.02, 0.15)		
	p-value		0.127		

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values , LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fi ed factors. At change from Baseline, within-group p-values are from a one-sample t-test of the LS mean p-values , LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fi ed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Global Clinical Assessment of Akathisia Score ranges from 0 (absent) to 5 (severe).
Note: Anticholinergic concomitant medications were determined by medical review of concomitant medications prior to unblinding.
Source Data: Listing 16.2.9.5 Barnes Akathisia Rating Scale (BAS)

Abbildung 333: BAS (*Barnes Akathisia Scale*)Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Nein

4.3.1.3.2.2.10 Subgruppenanalysen Endpunkt AIMS (Abnormal Involuntary Movement Score) – RCT

4.3.1.3.2.2.10.1 Studie D1050237

Table 14.1.3.9.2.1.1
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) Total Score - Observed and Change from Baseline
- Analysis of Covariance by Anticholinergic Subgroup
Safety Population

Use Anticholinergic Medication

		Treatment Group			
		Lurasidone (N=46)		Risperidone (N=30)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOC Endpoint	n	45		30	
	Baseline Mean (SD)	0.4 (1.1)		0.7 (1.4)	
	Mean (SD)	1.1 (2.3)	0.7 (1.9)	0.7 (1.3)	0.0 (1.1)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Ma	0, 8	-2, 8	0, 6	-3, 3
	LS Mean (SE)		1.0 (0.3)		0.6 (0.3)
	95% CI (LS Mean)		(0.4, 1.5)		(0.1, 1.2)
	p-value		<0.001		0.030
	Tmt Diff (SE)		0.3 (0.4)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.5, 1.1)		
	p-value		0.447		

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values , LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fi ed factors. At change from Baseline, within-group p-values are from a one-sample t-test of the LS mean p-values , LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fi ed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Anticholinergic concomitant medications were determined by medical review of concomitant medications prior to unblinding.
Source Data: Listing 16.2.9.6 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Abbildung 334: AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Score*) Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Ja

Table 14.1.3.9.2.1.1
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) Total Score - Observed and Change from Baseline
- Analysis of Covariance by Anticholinergic Subgroup
Safety Population

Not Use Anticholinergic Medication

		Treatment Group			
		Lurasidone (N=373)		Risperidone (N=172)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOC Endpoint	n	365		168	
	Baseline Mean (SD)	0.6 (1.6)		0.5 (1.4)	
	Mean (SD)	0.5 (1.2)	-0.1 (1.3)	0.5 (1.5)	0.0 (1.0)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min, Ma	0, 9	-10, 7	0, 9	-5, 7
	LS Mean (SE)		-0.1 (0.0)		-0.1 (0.1)
	95% CI (LS Mean)		(-0.2, -0.0)		(-0.2, 0.1)
	p-value		0.023		0.478
	Tmt Diff (SE)		-0.1 (0.1)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.2, 0.1)		
	p-value		0.474		

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values , LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fi ed factors. At change from Baseline, within-group p-values are from a one-sample t-test of the LS mean p-values , LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fi ed factors and Baseline value as a covariate.
Note: Anticholinergic concomitant medications were determined by medical review of concomitant medications prior to unblinding.
Source Data: Listing 16.2.9.6 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)

Abbildung 335: AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Score*) Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nein

4.3.1.3.2.2.11 Subgruppenanalysen Endpunkt SAS (Simpson-Angus Scale) – RCT

4.3.1.3.2.2.11.1 Studie D1050237

Table 14.1.3.9.3.1.1
Simpson-Angus Rating Scale (SAS) 10-Item Mean Score - Observed and Change from Baseline
- Analysis of Covariance by Anticholinergic Subgroup
Safety Population

Use Anticholinergic Medication

		Treatment Group			
		Lurasidone (N=46)		Risperidone (N=30)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOC Endpoint	n	45		30	
	Baseline Mean (SD)	0.06 (0.11)		0.19 (0.32)	
	Mean (SD)	0.20 (0.39)	0.14 (0.39)	0.19 (0.25)	-0.01 (0.28)
	Median	0.10	0.00	0.10	0.00
	Min, Ma	0.0, 2.3	-0.2, 2.3	0.0, 0.8	-0.7, 0.8
	LS Mean (SE)		0.15 (0.04)		0.13 (0.04)
	95% CI (LS Mean)		(0.06, 0.23)		(0.05, 0.22)
	p-value		0.002		0.003
	Tmt Diff (SE)		0.01 (0.07)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.13, 0.15)		
	p-value		0.866		

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values , LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fi ed factors. At change from Baseline, within-group p-values are from a one-sample t-test of the LS mean p-values , LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fi ed factors and Baseline value as a covariate.
Note: SAS 9-Item Mean Score is the average of SAS items 1-9, e cluding item 10 Akathisia. SAS 10-item mean score for subjects from site 018 and 046 only include items 1-9 as these sites did not consistently collect item 10 Akathisia from the scale.
Note: Anticholinergic concomitant medications were determined by medical review of concomitant medications prior to unblinding.
Source Data: Listing 16.2.9.7 Simpson-Angus Rating Scale (SAS)

Abbildung 336: SAS (*Simpson Angus Scale*) Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Ja

Table 14.1.3.9.3.1.1
Simpson-Angus Rating Scale (SAS) 10-Item Mean Score - Observed and Change from Baseline
- Analysis of Covariance by Anticholinergic Subgroup
Safety Population

Not Use Anticholinergic Medication

		Treatment Group			
		Lurasidone (N=373)		Risperidone (N=172)	
Visit	Statistic	Observed	Change	Observed	Change
LOC Endpoint	n	365		168	
	Baseline Mean (SD)	0.10 (0.20)		0.12 (0.26)	
	Mean (SD)	0.09 (0.19)	-0.01 (0.18)	0.08 (0.20)	-0.03 (0.20)
	Median	0.00	0.00	0.00	0.00
	Min, Ma	0.0, 1.4	-0.9, 0.9	0.0, 1.7	-1.1, 0.8
	LS Mean (SE)		-0.02 (0.01)		-0.03 (0.01)
	95% CI (LS Mean)		(-0.03,-0.00)		(-0.06,-0.01)
	p-value		0.045		0.005
	Tmt Diff (SE)		0.02 (0.01)		
	95% CI (Tmt Diff)		(-0.01, 0.04)		
	p-value		0.231		

p<=0.05 p<=0.01.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: At Baseline, p-values , LS means, and CIs are from an ANOVA with treatment and pooled center as fi ed factors. At change from Baseline, within-group p-values are from a one-sample t-test of the LS mean p-values , LS means, and CIs are from an ANCOVA with treatment and pooled center as fi ed factors and Baseline value as a covariate.
Note: SAS 9-Item Mean Score is the average of SAS items 1-9, e cluding item 10 Akathisia. SAS 10-item mean score for subjects from site 018 and 046 only include items 1-9 as these sites did not consistently collect item 10 Akathisia from the scale.
Note: Anticholinergic concomitant medications were determined by medical review of concomitant medications prior to unblinding.
Source Data: Listing 16.2.9.7 Simpson-Angus Rating Scale (SAS)

Abbildung 337: SAS (*Simpson Angus Scale*) Subgruppenanalyse Anticholinerge Medikation (Ja vs. Nein) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Nein

4.3.1.3.2.2.12 Subgruppenanalysen Endpunkt QT-Intervall-Verlängerung – RCT

4.3.1.3.2.2.12.1 Studie D1001002

Table 15.3-78 Electrocardiogram by Age - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Age: <65

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=123 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=113 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=119 n/m (%)	SM-13496 Total N=232 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=62 n/m (%)
QT interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/123	0/113	1/119 (0.8%)	1/232 (0.4%)	1/62 (1.6%)
	Week 2	0/119	2/112 (1.8%)	0/115	2/227 (0.9%)	0/62
	Week 6	0/95	0/90	2/88 (2.3%)	2/178 (1.1%)	0/54
	LOCF Endpoint	0/122	1/113 (0.9%)	2/117 (1.7%)	3/230 (1.3%)	0/62
	Overall	0/122	2/113 (1.8%)	2/117 (1.7%)	4/230 (1.7%)	0/62
	>450 msec					
	Baseline	0/123	1/113 (0.9%)	2/119 (1.7%)	3/232 (1.3%)	1/62 (1.6%)
	Week 2	1/119 (0.8%)	3/112 (2.7%)	1/115 (0.9%)	4/227 (1.8%)	1/62 (1.6%)
	Week 6	1/95 (1.1%)	0/90	2/88 (2.3%)	2/178 (1.1%)	1/54 (1.9%)
	LOCF Endpoint	1/122 (0.8%)	2/113 (1.8%)	2/117 (1.7%)	4/230 (1.7%)	1/62 (1.6%)
	Overall	1/122 (0.8%)	3/113 (2.7%)	2/117 (1.7%)	5/230 (2.2%)	1/62 (1.6%)
	>500 msec					
	Baseline	0/123	0/113	0/119	0/232	0/62
	Week 2	0/119	0/112	0/115	0/227	0/62
	Week 6	0/95	0/90	0/88	0/178	0/54
	LOCF Endpoint	0/122	0/113	0/117	0/230	0/62
	Overall	0/122	0/113	0/117	0/230	0/62
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	12/119 (10.1%)	10/112 (8.9%)	11/115 (9.6%)	21/227 (9.3%)	4/62 (6.5%)
	Week 6	17/95 (17.9%)	16/90 (17.8%)	15/88 (17.0%)	31/178 (17.4%)	11/54 (20.4%)
	LOCF Endpoint	20/122 (16.4%)	17/113 (15.0%)	15/117 (12.8%)	32/230 (13.9%)	11/62 (17.7%)
	Overall	22/122 (18.0%)	23/113 (20.4%)	21/117 (17.9%)	44/230 (19.1%)	12/62 (19.4%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	1/119 (0.8%)	0/112	1/115 (0.9%)	1/227 (0.4%)	0/62
	Week 6	1/95 (1.1%)	2/90 (2.2%)	4/88 (4.5%)	6/178 (3.4%)	2/54 (3.7%)
	LOCF Endpoint	1/122 (0.8%)	2/113 (1.8%)	4/117 (3.4%)	6/230 (2.6%)	2/62 (3.2%)
	Overall	2/122 (1.6%)	2/113 (1.8%)	5/117 (4.3%)	7/230 (3.0%)	2/62 (3.2%)
QTcF interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/123	1/113 (0.9%)	0/119	1/232 (0.4%)	0/62
	Week 2	1/119 (0.8%)	0/112	0/115	0/227	2/62 (3.2%)
	Week 6	0/95	0/90	1/88 (1.1%)	1/178 (0.6%)	0/54
	LOCF Endpoint	0/122	0/113	1/117 (0.9%)	1/230 (0.4%)	0/62
	Overall	1/122 (0.8%)	0/113	1/117 (0.9%)	1/230 (0.4%)	2/62 (3.2%)
	>450 msec					
	Baseline	1/123 (0.8%)	1/113 (0.9%)	3/119 (2.5%)	4/232 (1.7%)	1/62 (1.6%)

Abbildung 338: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – < 65 Teil 1

Table 15.3-78 Electrocardiogram by Age - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Age: <65

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=123 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=113 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=119 n/m (%)	SM-13496 Total N=232 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=62 n/m (%)
	Week 2	2/119 (1.7%)	1/112 (0.9%)	0/115	1/227 (0.4%)	3/62 (4.8%)
	Week 6	0/95	0/90	1/88 (1.1%)	1/178 (0.6%)	1/54 (1.9%)
	LOCF Endpoint	0/122	1/113 (0.9%)	1/117 (0.9%)	2/230 (0.9%)	1/62 (1.6%)
	Overall	2/122 (1.6%)	1/113 (0.9%)	1/117 (0.9%)	2/230 (0.9%)	3/62 (4.8%)
	>500 msec					
	Baseline	0/123	0/113	0/119	0/232	0/62
	Week 2	0/119	0/112	0/115	0/227	0/62
	Week 6	0/95	0/90	0/88	0/178	0/54
	LOCF Endpoint	0/122	0/113	0/117	0/230	0/62
	Overall	0/122	0/113	0/117	0/230	0/62
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	2/119 (1.7%)	3/112 (2.7%)	1/115 (0.9%)	4/227 (1.8%)	0/62
	Week 6	2/95 (2.1%)	1/90 (1.1%)	2/88 (2.3%)	3/178 (1.7%)	3/54 (5.6%)
	LOCF Endpoint	2/122 (1.6%)	2/113 (1.8%)	2/117 (1.7%)	4/230 (1.7%)	3/62 (4.8%)
	Overall	3/122 (2.5%)	4/113 (3.5%)	3/117 (2.6%)	7/230 (3.0%)	3/62 (4.8%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/119	0/112	0/115	0/227	0/62
	Week 6	0/95	0/90	0/88	0/178	1/54 (1.9%)
	LOCF Endpoint	0/122	0/113	0/117	0/230	1/62 (1.6%)
	Overall	0/122	0/113	0/117	0/230	1/62 (1.6%)
QTcB interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	3/123 (2.4%)	4/113 (3.5%)	7/119 (5.9%)	11/232 (4.7%)	2/62 (3.2%)
	Week 2	3/119 (2.5%)	1/112 (0.9%)	1/115 (0.9%)	2/227 (0.9%)	3/62 (4.8%)
	Week 6	2/95 (2.1%)	3/90 (3.3%)	3/88 (3.4%)	6/178 (3.4%)	1/54 (1.9%)
	LOCF Endpoint	3/122 (2.5%)	3/113 (2.7%)	3/117 (2.6%)	6/230 (2.6%)	1/62 (1.6%)
	Overall	4/122 (3.3%)	4/113 (3.5%)	4/117 (3.4%)	8/230 (3.5%)	4/62 (6.5%)
	>450 msec					
	Baseline	8/123 (6.5%)	5/113 (4.4%)	10/119 (8.4%)	15/232 (6.5%)	5/62 (8.1%)
	Week 2	7/119 (5.9%)	3/112 (2.7%)	3/115 (2.6%)	6/227 (2.6%)	5/62 (8.1%)
	Week 6	4/95 (4.2%)	5/90 (5.6%)	4/88 (4.5%)	9/178 (5.1%)	3/54 (5.6%)
	LOCF Endpoint	6/122 (4.9%)	6/113 (5.3%)	5/117 (4.3%)	11/230 (4.8%)	3/62 (4.8%)
	Overall	9/122 (7.4%)	8/113 (7.1%)	8/117 (6.8%)	16/230 (7.0%)	7/62 (11.3%)
	>500 msec					
	Baseline	0/123	0/113	0/119	0/232	0/62
	Week 2	0/119	0/112	0/115	0/227	0/62
	Week 6	0/95	0/90	0/88	0/178	0/54

Abbildung 339: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – < 65 Teil 2

Table 15.3-78 Electrocardiogram by Age - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Age: <65

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=123 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=113 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=119 n/m (%)	SM-13496 Total N=232 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=62 n/m (%)
	LOCF Endpoint	0/122	0/113	0/117	0/230	0/62
	Overall	0/122	0/113	0/117	0/230	0/62
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	12/119 (10.1%)	6/112 (5.4%)	7/115 (6.1%)	13/227 (5.7%)	8/62 (12.9%)
	Week 6	5/95 (5.3%)	4/90 (4.4%)	10/88 (11.4%)	14/178 (7.9%)	3/54 (5.6%)
	LOCF Endpoint	9/122 (7.4%)	6/113 (5.3%)	12/117 (10.3%)	18/230 (7.8%)	5/62 (8.1%)
	Overall	14/122 (11.5%)	9/113 (8.0%)	15/117 (12.8%)	24/230 (10.4%)	9/62 (14.5%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/119	0/112	0/115	0/227	0/62
	Week 6	0/95	0/90	1/88 (1.1%)	1/178 (0.6%)	1/54 (1.9%)
	LOCF Endpoint	0/122	0/113	1/117 (0.9%)	1/230 (0.4%)	1/62 (1.6%)
	Overall	0/122	0/113	1/117 (0.9%)	1/230 (0.4%)	1/62 (1.6%)

Abbildung 340: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – < 65 Teil 3

Table 15.3-78 Electrocardiogram by Age - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Age: >=65

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=9 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=14 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=12 n/m (%)	SM-13496 Total N=26 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=3 n/m (%)
QT interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/9	0/14	1/12 (8.3%)	1/26 (3.8%)	1/3 (33.3%)
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	Week 6	0/6	0/12	2/10 (20.0%)	2/22 (9.1%)	1/3 (33.3%)
	LOCF Endpoint	0/8	0/14	2/10 (20.0%)	2/24 (8.3%)	1/3 (33.3%)
	Overall	0/8	0/14	2/10 (20.0%)	2/24 (8.3%)	1/3 (33.3%)
	>450 msec					
	Baseline	1/9 (11.1%)	0/14	1/12 (8.3%)	1/26 (3.8%)	1/3 (33.3%)
	Week 2	1/8 (12.5%)	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	Week 6	0/6	0/12	2/10 (20.0%)	2/22 (9.1%)	1/3 (33.3%)
	LOCF Endpoint	1/8 (12.5%)	0/14	2/10 (20.0%)	2/24 (8.3%)	1/3 (33.3%)
	Overall	1/8 (12.5%)	0/14	2/10 (20.0%)	2/24 (8.3%)	1/3 (33.3%)
	>500 msec					
	Baseline	0/9	0/14	0/12	0/26	0/3
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Week 6	0/6	0/12	0/10	0/22	1/3 (33.3%)
	LOCF Endpoint	0/8	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	Overall	0/8	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	1/8 (12.5%)	3/14 (21.4%)	3/10 (30.0%)	6/24 (25.0%)	0/3
	Week 6	3/6 (50.0%)	2/12 (16.7%)	3/10 (30.0%)	5/22 (22.7%)	1/3 (33.3%)
	LOCF Endpoint	3/8 (37.5%)	3/14 (21.4%)	3/10 (30.0%)	6/24 (25.0%)	1/3 (33.3%)
	Overall	3/8 (37.5%)	4/14 (28.6%)	4/10 (40.0%)	8/24 (33.3%)	1/3 (33.3%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Week 6	1/6 (16.7%)	0/12	0/10	0/22	0/3
	LOCF Endpoint	1/8 (12.5%)	0/14	0/10	0/24	0/3
	Overall	1/8 (12.5%)	0/14	0/10	0/24	0/3
QTcF interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	1/9 (11.1%)	0/14	0/12	0/26	1/3 (33.3%)
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	Week 6	0/6	0/12	0/10	0/22	1/3 (33.3%)
	LOCF Endpoint	0/8	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	Overall	0/8	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	>450 msec					
	Baseline	1/9 (11.1%)	0/14	0/12	0/26	1/3 (33.3%)

Abbildung 341: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – ≥ 65 Teil 1

Table 15.3-78 Electrocardiogram by Age - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Age: >=65

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=9 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=14 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=12 n/m (%)	SM-13496 Total N=26 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=3 n/m (%)
	Week 2	1/8 (12.5%)	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	Week 6	1/6 (16.7%)	0/12	0/10	0/22	1/3 (33.3%)
	LOCF Endpoint	2/8 (25.0%)	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	Overall	2/8 (25.0%)	0/14	0/10	0/24	1/3 (33.3%)
	>500 msec					
	Baseline	0/9	0/14	0/12	0/26	0/3
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Week 6	0/6	0/12	0/10	0/22	0/3
	LOCF Endpoint	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Overall	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	0/8	1/14 (7.1%)	0/10	1/24 (4.2%)	0/3
	Week 6	1/6 (16.7%)	0/12	0/10	0/22	0/3
	LOCF Endpoint	1/8 (12.5%)	0/14	0/10	0/24	0/3
	Overall	1/8 (12.5%)	1/14 (7.1%)	1/10 (10.0%)	2/24 (8.3%)	0/3
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Week 6	0/6	0/12	0/10	0/22	0/3
	LOCF Endpoint	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Overall	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
QTcB interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	1/9 (11.1%)	0/14	1/12 (8.3%)	1/26 (3.8%)	1/3 (33.3%)
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Week 6	1/6 (16.7%)	0/12	0/10	0/22	0/3
	LOCF Endpoint	1/8 (12.5%)	0/14	0/10	0/24	0/3
	Overall	1/8 (12.5%)	0/14	0/10	0/24	0/3
	>450 msec					
	Baseline	2/9 (22.2%)	1/14 (7.1%)	1/12 (8.3%)	2/26 (7.7%)	1/3 (33.3%)
	Week 2	2/8 (25.0%)	1/14 (7.1%)	0/10	1/24 (4.2%)	0/3
	Week 6	1/6 (16.7%)	1/12 (8.3%)	0/10	1/22 (4.5%)	0/3
	LOCF Endpoint	2/8 (25.0%)	1/14 (7.1%)	0/10	1/24 (4.2%)	0/3
	Overall	3/8 (37.5%)	2/14 (14.3%)	0/10	2/24 (8.3%)	0/3
	>500 msec					
	Baseline	0/9	0/14	0/12	0/26	0/3
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Week 6	0/6	0/12	0/10	0/22	0/3

Abbildung 342: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – ≥ 65 Teil 2

Table 15.3-78 Electrocardiogram by Age - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Age: >=65

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=9 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=14 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=12 n/m (%)	SM-13496 Total N=26 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=3 n/m (%)
	LOCF Endpoint	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Overall	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	0/8	2/14 (14.3%)	0/10	2/24 (8.3%)	0/3
	Week 6	1/6 (16.7%)	0/12	1/10 (10.0%)	1/22 (4.5%)	0/3
	LOCF Endpoint	1/8 (12.5%)	1/14 (7.1%)	1/10 (10.0%)	2/24 (8.3%)	0/3
	Overall	1/8 (12.5%)	2/14 (14.3%)	2/10 (20.0%)	4/24 (16.7%)	0/3
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Week 6	0/6	0/12	0/10	0/22	0/3
	LOCF Endpoint	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3
	Overall	0/8	0/14	0/10	0/24	0/3

- m is the total number of subjects with the corresponding visit values available.
- n is the number of subjects meeting the specified criteria at the corresponding visit.
- QTcB is the QT interval corrected for heart rate using the Bazett's formula.
- QTcF is the QT interval corrected for heart rate using the Fridericia's formula.
- Overall results present the number and percentage of subjects who met the criteria at least once post-baseline.

Abbildung 343: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – ≥ 65 Teil 3

Table 15.3-77 Electrocardiogram by Sex - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Sex: Female

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=58 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=51 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=48 n/m (%)	SM-13496 Total N=99 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=29 n/m (%)
QT interval	>470 msec					
	Baseline	0/58	0/51	0/48	0/99	1/29 (3.4%)
	Week 2	0/57	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	0/47	0/39	1/36 (2.8%)	1/75 (1.3%)	0/27
	LOCF Endpoint	0/58	0/51	1/46 (2.2%)	1/97 (1.0%)	0/29
	Overall	0/58	0/51	1/46 (2.2%)	1/97 (1.0%)	0/29
	>500 msec					
	Baseline	0/58	0/51	0/48	0/99	0/29
	Week 2	0/57	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	0/47	0/39	0/36	0/75	0/27
	LOCF Endpoint	0/58	0/51	0/46	0/97	0/29
	Overall	0/58	0/51	0/46	0/97	0/29
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	5/57 (8.8%)	2/50 (4.0%)	4/46 (8.7%)	6/96 (6.3%)	3/29 (10.3%)
	Week 6	6/47 (12.8%)	9/39 (23.1%)	8/36 (22.2%)	17/75 (22.7%)	8/27 (29.6%)
	LOCF Endpoint	8/58 (13.8%)	9/51 (17.6%)	8/46 (17.4%)	17/97 (17.5%)	8/29 (27.6%)
	Overall	9/58 (15.5%)	10/51 (19.6%)	11/46 (23.9%)	21/97 (21.6%)	8/29 (27.6%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/57	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	1/47 (2.1%)	2/39 (5.1%)	2/36 (5.6%)	4/75 (5.3%)	1/27 (3.7%)
	LOCF Endpoint	1/58 (1.7%)	2/51 (3.9%)	2/46 (4.3%)	4/97 (4.1%)	1/29 (3.4%)
	Overall	1/58 (1.7%)	2/51 (3.9%)	2/46 (4.3%)	4/97 (4.1%)	1/29 (3.4%)
QTcF interval	>470 msec					
	Baseline	1/58 (1.7%)	0/51	0/48	0/99	0/29
	Week 2	0/57	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	0/47	0/39	1/36 (2.8%)	1/75 (1.3%)	0/27
	LOCF Endpoint	0/58	0/51	1/46 (2.2%)	1/97 (1.0%)	0/29
	Overall	0/58	0/51	1/46 (2.2%)	1/97 (1.0%)	0/29
	>500 msec					
	Baseline	0/58	0/51	0/48	0/99	0/29
	Week 2	0/57	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	0/47	0/39	0/36	0/75	0/27
	LOCF Endpoint	0/58	0/51	0/46	0/97	0/29
	Overall	0/58	0/51	0/46	0/97	0/29
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	0/57	1/50 (2.0%)	0/46	1/96 (1.0%)	0/29

Abbildung 344: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Frauen Teil 1

Table 15.3-77 Electrocardiogram by Sex - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Sex: Female

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=58 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=51 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=48 n/m (%)	SM-13496 Total N=99 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=29 n/m (%)
	Week 6	1/47 (2.1%)	1/39 (2.6%)	1/36 (2.8%)	2/75 (2.7%)	3/27 (11.1%)
	LOCF Endpoint	1/58 (1.7%)	2/51 (3.9%)	1/46 (2.2%)	3/97 (3.1%)	3/29 (10.3%)
	Overall	1/58 (1.7%)	2/51 (3.9%)	1/46 (2.2%)	3/97 (3.1%)	3/29 (10.3%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/57	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	0/47	0/39	0/36	0/75	1/27 (3.7%)
	LOCF Endpoint	0/58	0/51	0/46	0/97	1/29 (3.4%)
	Overall	0/58	0/51	0/46	0/97	1/29 (3.4%)
QTcB interval	>470 msec					
	Baseline	1/58 (1.7%)	0/51	3/48 (6.3%)	3/99 (3.0%)	0/29
	Week 2	1/57 (1.8%)	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	1/47 (2.1%)	0/39	1/36 (2.8%)	1/75 (1.3%)	1/27 (3.7%)
	LOCF Endpoint	1/58 (1.7%)	0/51	1/46 (2.2%)	1/97 (1.0%)	1/29 (3.4%)
	Overall	2/58 (3.4%)	0/51	1/46 (2.2%)	1/97 (1.0%)	1/29 (3.4%)
	>500 msec					
	Baseline	0/58	0/51	0/48	0/99	0/29
	Week 2	0/57	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	0/47	0/39	0/36	0/75	0/27
	LOCF Endpoint	0/58	0/51	0/46	0/97	0/29
	Overall	0/58	0/51	0/46	0/97	0/29
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	3/57 (5.3%)	3/50 (6.0%)	1/46 (2.2%)	4/96 (4.2%)	3/29 (10.3%)
	Week 6	2/47 (4.3%)	2/39 (5.1%)	3/36 (8.3%)	5/75 (6.7%)	3/27 (11.1%)
	LOCF Endpoint	3/58 (5.2%)	5/51 (9.8%)	3/46 (6.5%)	8/97 (8.2%)	3/29 (10.3%)
	Overall	4/58 (6.9%)	5/51 (9.8%)	4/46 (8.7%)	9/97 (9.3%)	4/29 (13.8%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/57	0/50	0/46	0/96	0/29
	Week 6	0/47	0/39	0/36	0/75	1/27 (3.7%)
	LOCF Endpoint	0/58	0/51	0/46	0/97	1/29 (3.4%)
	Overall	0/58	0/51	0/46	0/97	1/29 (3.4%)

Abbildung 345: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Frauen Teil 2

Table 15.3-77 Electrocardiogram by Sex - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Sex: Male

Parameter	Criteria Visit	Placebo N=74 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=76 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=83 n/m (%)	SM-13496 Total N=159 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=36 n/m (%)
QT interval	>450 msec					
	Baseline	0/74	0/76	2/83 (2.4%)	2/159 (1.3%)	1/36 (2.8%)
	Week 2	0/70	2/76 (2.6%)	0/79	2/155 (1.3%)	1/36 (2.8%)
	Week 6	0/54	0/63	3/62 (4.8%)	3/125 (2.4%)	1/30 (3.3%)
	LOCF Endpoint	0/72	1/76 (1.3%)	3/81 (3.7%)	4/157 (2.5%)	1/36 (2.8%)
	Overall	0/72	2/76 (2.6%)	3/81 (3.7%)	5/157 (3.2%)	1/36 (2.8%)
	>500 msec					
	Baseline	0/74	0/76	0/83	0/159	0/36
	Week 2	0/70	0/76	0/79	0/155	0/36
	Week 6	0/54	0/63	0/62	0/125	1/30 (3.3%)
	LOCF Endpoint	0/72	0/76	0/81	0/157	1/36 (2.8%)
	Overall	0/72	0/76	0/81	0/157	1/36 (2.8%)
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	8/70 (11.4%)	11/76 (14.5%)	10/79 (12.7%)	21/155 (13.5%)	1/36 (2.8%)
	Week 6	14/54 (25.9%)	9/63 (14.3%)	10/62 (16.1%)	19/125 (15.2%)	4/30 (13.3%)
	LOCF Endpoint	15/72 (20.8%)	11/76 (14.5%)	10/81 (12.3%)	21/157 (13.4%)	4/36 (11.1%)
	Overall	16/72 (22.2%)	17/76 (22.4%)	14/81 (17.3%)	31/157 (19.7%)	5/36 (13.9%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	1/70 (1.4%)	0/76	1/79 (1.3%)	1/155 (0.6%)	0/36
	Week 6	1/54 (1.9%)	0/63	2/62 (3.2%)	2/125 (1.6%)	1/30 (3.3%)
	LOCF Endpoint	1/72 (1.4%)	0/76	2/81 (2.5%)	2/157 (1.3%)	1/36 (2.8%)
	Overall	2/72 (2.8%)	0/76	3/81 (3.7%)	3/157 (1.9%)	1/36 (2.8%)
QTcF interval	>450 msec					
	Baseline	0/74	1/76 (1.3%)	0/83	1/159 (0.6%)	1/36 (2.8%)
	Week 2	1/70 (1.4%)	0/76	0/79	0/155	3/36 (8.3%)
	Week 6	0/54	0/63	0/62	0/125	1/30 (3.3%)
	LOCF Endpoint	0/72	0/76	0/81	0/157	1/36 (2.8%)
	Overall	1/72 (1.4%)	0/76	0/81	0/157	3/36 (8.3%)
	>500 msec					
	Baseline	0/74	0/76	0/83	0/159	0/36
	Week 2	0/70	0/76	0/79	0/155	0/36
	Week 6	0/54	0/63	0/62	0/125	0/30
	LOCF Endpoint	0/72	0/76	0/81	0/157	0/36
	Overall	0/72	0/76	0/81	0/157	0/36
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	2/70 (2.9%)	3/76 (3.9%)	1/79 (1.3%)	4/155 (2.6%)	0/36

Abbildung 346: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Männer Teil 1

Table 15.3-77 Electrocardiogram by Sex - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Sex: Male

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=74 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=76 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=83 n/m (%)	SM-13496 Total N=159 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=36 n/m (%)
	Week 6	2/54 (3.7%)	0/63	1/62 (1.6%)	1/125 (0.8%)	0/30
	LOCF Endpoint	2/72 (2.8%)	0/76	1/81 (1.2%)	1/157 (0.6%)	0/36
	Overall	3/72 (4.2%)	3/76 (3.9%)	3/81 (3.7%)	6/157 (3.8%)	0/36
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/70	0/76	0/79	0/155	0/36
	Week 6	0/54	0/63	0/62	0/125	0/30
	LOCF Endpoint	0/72	0/76	0/81	0/157	0/36
	Overall	0/72	0/76	0/81	0/157	0/36
QTcB interval	>450 msec					
	Baseline	3/74 (4.1%)	4/76 (5.3%)	5/83 (6.0%)	9/159 (5.7%)	3/36 (8.3%)
	Week 2	2/70 (2.9%)	1/76 (1.3%)	1/79 (1.3%)	2/155 (1.3%)	3/36 (8.3%)
	Week 6	2/54 (3.7%)	3/63 (4.8%)	2/62 (3.2%)	5/125 (4.0%)	0/30
	LOCF Endpoint	3/72 (4.2%)	3/76 (3.9%)	2/81 (2.5%)	5/157 (3.2%)	0/36
	Overall	3/72 (4.2%)	4/76 (5.3%)	3/81 (3.7%)	7/157 (4.5%)	3/36 (8.3%)
	>500 msec					
	Baseline	0/74	0/76	0/83	0/159	0/36
	Week 2	0/70	0/76	0/79	0/155	0/36
	Week 6	0/54	0/63	0/62	0/125	0/30
	LOCF Endpoint	0/72	0/76	0/81	0/157	0/36
	Overall	0/72	0/76	0/81	0/157	0/36
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	9/70 (12.9%)	5/76 (6.6%)	6/79 (7.6%)	11/155 (7.1%)	5/36 (13.9%)
	Week 6	4/54 (7.4%)	2/63 (3.2%)	8/62 (12.9%)	10/125 (8.0%)	0/30
	LOCF Endpoint	7/72 (9.7%)	2/76 (2.6%)	10/81 (12.3%)	12/157 (7.6%)	2/36 (5.6%)
	Overall	11/72 (15.3%)	6/76 (7.9%)	13/81 (16.0%)	19/157 (12.1%)	5/36 (13.9%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/70	0/76	0/79	0/155	0/36
	Week 6	0/54	0/63	1/62 (1.6%)	1/125 (0.8%)	0/30
	LOCF Endpoint	0/72	0/76	1/81 (1.2%)	1/157 (0.6%)	0/36
	Overall	0/72	0/76	1/81 (1.2%)	1/157 (0.6%)	0/36

- m is the total number of subjects with the corresponding visit values available.
- n is the number of subjects meeting the specified criteria at the corresponding visit.
- QTcB is the QT interval corrected for heart rate using the Bazett's formula.
- QTcF is the QT interval corrected for heart rate using the Fridericia's formula.
- Overall results present the number and percentage of subjects who met the criteria at least once post-baseline.

Abbildung 347: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Männer Teil 2

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Japan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=63 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=64 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=65 n/m (%)	SM-13496 Total N=129 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=33 n/m (%)
QT interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/63	0/64	0/65	0/129	1/33 (3.0%)
	Week 2	0/62	2/64 (3.1%)	0/63	2/127 (1.6%)	1/33 (3.0%)
	Week 6	0/48	0/52	1/47 (2.1%)	1/99 (1.0%)	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	0/63	1/64 (1.6%)	1/63 (1.6%)	2/127 (1.6%)	1/33 (3.0%)
	Overall	0/63	2/64 (3.1%)	1/63 (1.6%)	3/127 (2.4%)	1/33 (3.0%)
	>450 msec					
	Baseline	0/63	0/64	1/65 (1.5%)	1/129 (0.8%)	1/33 (3.0%)
	Week 2	0/62	2/64 (3.1%)	0/63	2/127 (1.6%)	1/33 (3.0%)
	Week 6	0/48	0/52	1/47 (2.1%)	1/99 (1.0%)	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	0/63	1/64 (1.6%)	1/63 (1.6%)	2/127 (1.6%)	1/33 (3.0%)
	Overall	0/63	2/64 (3.1%)	1/63 (1.6%)	3/127 (2.4%)	1/33 (3.0%)
	>500 msec					
	Baseline	0/63	0/64	0/65	0/129	0/33
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	0/33
	Week 6	0/48	0/52	0/47	0/99	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	0/63	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
	Overall	0/63	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)

Country: Japan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=63 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=64 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=65 n/m (%)	SM-13496 Total N=129 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=33 n/m (%)
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	8/62 (12.9%)	6/64 (9.4%)	9/63 (14.3%)	15/127 (11.8%)	1/33 (3.0%)
	Week 6	9/48 (18.8%)	10/52 (19.2%)	11/47 (23.4%)	21/99 (21.2%)	8/28 (28.6%)
	LOCF Endpoint	11/63 (17.5%)	11/64 (17.2%)	11/63 (17.5%)	22/127 (17.3%)	8/33 (24.2%)
	Overall	12/63 (19.0%)	14/64 (21.9%)	15/63 (23.8%)	29/127 (22.8%)	8/33 (24.2%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	0/33
	Week 6	2/48 (4.2%)	0/52	2/47 (4.3%)	2/99 (2.0%)	2/28 (7.1%)
	LOCF Endpoint	2/63 (3.2%)	0/64	2/63 (3.2%)	2/127 (1.6%)	2/33 (6.1%)
	Overall	2/63 (3.2%)	0/64	2/63 (3.2%)	2/127 (1.6%)	2/33 (6.1%)
QTcF interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/63	0/64	0/65	0/129	1/33 (3.0%)
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
	Week 6	0/48	0/52	0/47	0/99	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	0/63	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
	Overall	0/63	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
	>450 msec					
	Baseline	0/63	0/64	1/65 (1.5%)	1/129 (0.8%)	1/33 (3.0%)

Abbildung 348: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 1

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Japan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=63 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=64 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=65 n/m (%)	SM-13496 Total N=129 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=33 n/m (%)
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
	Week 6	0/48	0/52	0/47	0/99	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	0/63	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
	Overall	0/63	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
	>500 msec					
	Baseline	0/63	0/64	0/65	0/129	0/33
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	0/33
	Week 6	0/48	0/52	0/47	0/99	0/28
	LOCF Endpoint	0/63	0/64	0/63	0/127	0/33
	Overall	0/63	0/64	0/63	0/127	0/33
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	1/62 (1.6%)	3/64 (4.7%)	0/63	3/127 (2.4%)	0/33
	Week 6	1/48 (2.1%)	0/52	1/47 (2.1%)	1/99 (1.0%)	2/28 (7.1%)
	LOCF Endpoint	1/63 (1.6%)	0/64	1/63 (1.6%)	1/127 (0.8%)	2/33 (6.1%)
	Overall	2/63 (3.2%)	3/64 (4.7%)	2/63 (3.2%)	5/127 (3.9%)	2/33 (6.1%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	0/33
	Week 6	0/48	0/52	0/47	0/99	1/28 (3.6%)

Country: Japan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=63 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=64 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=65 n/m (%)	SM-13496 Total N=129 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=33 n/m (%)
	LOCF Endpoint	0/63	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
	Overall	0/63	0/64	0/63	0/127	1/33 (3.0%)
QTcB interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/63	0/64	3/65 (4.6%)	3/129 (2.3%)	1/33 (3.0%)
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	0/33
	Week 6	0/48	0/52	1/47 (2.1%)	1/99 (1.0%)	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	0/63	0/64	1/63 (1.6%)	1/127 (0.8%)	1/33 (3.0%)
	Overall	0/63	0/64	1/63 (1.6%)	1/127 (0.8%)	1/33 (3.0%)
	>450 msec					
	Baseline	3/63 (4.8%)	1/64 (1.6%)	4/65 (6.2%)	5/129 (3.9%)	3/33 (9.1%)
	Week 2	3/62 (4.8%)	2/64 (3.1%)	1/63 (1.6%)	3/127 (2.4%)	1/33 (3.0%)
	Week 6	0/48	0/52	1/47 (2.1%)	1/99 (1.0%)	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	1/63 (1.6%)	0/64	1/63 (1.6%)	1/127 (0.8%)	1/33 (3.0%)
	Overall	3/63 (4.8%)	2/64 (3.1%)	2/63 (3.2%)	4/127 (3.1%)	2/33 (6.1%)
	>500 msec					
	Baseline	0/63	0/64	0/65	0/129	0/33
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	0/33
	Week 6	0/48	0/52	0/47	0/99	0/28

Abbildung 349: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 2

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Japan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=63 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=64 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=65 n/m (%)	SM-13496 Total N=129 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=33 n/m (%)
	LOCF Endpoint	0/63	0/64	0/63	0/127	0/33
	Overall	0/63	0/64	0/63	0/127	0/33
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	4/62 (6.5%)	5/64 (7.8%)	5/63 (7.9%)	10/127 (7.9%)	5/33 (15.2%)
	Week 6	2/48 (4.2%)	2/52 (3.8%)	7/47 (14.9%)	9/99 (9.1%)	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	4/63 (6.3%)	3/64 (4.7%)	8/63 (12.7%)	11/127 (8.7%)	3/33 (9.1%)
	Overall	6/63 (9.5%)	7/64 (10.9%)	12/63 (19.0%)	19/127 (15.0%)	5/33 (15.2%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/62	0/64	0/63	0/127	0/33
	Week 6	0/48	0/52	1/47 (2.1%)	1/99 (1.0%)	1/28 (3.6%)
	LOCF Endpoint	0/63	0/64	1/63 (1.6%)	1/127 (0.8%)	1/33 (3.0%)
	Overall	0/63	0/64	1/63 (1.6%)	1/127 (0.8%)	1/33 (3.0%)

Abbildung 350: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 3

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Taiwan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=38 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=35 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=38 n/m (%)	SM-13496 Total N=73 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=17 n/m (%)
QT interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/38	0/35	0/38	0/73	0/17
	Week 2	0/36	0/35	0/36	0/71	0/17
	Week 6	0/30	0/28	2/30 (6.7%)	2/58 (3.4%)	0/15
	LOCF Endpoint	0/37	0/35	2/37 (5.4%)	2/72 (2.8%)	0/17
	Overall	0/37	0/35	2/37 (5.4%)	2/72 (2.8%)	0/17
	>450 msec					
	Baseline	1/38 (2.6%)	0/35	0/38	0/73	0/17
	Week 2	2/36 (5.6%)	0/35	1/36 (2.8%)	1/71 (1.4%)	0/17
	Week 6	1/30 (3.3%)	0/28	2/30 (6.7%)	2/58 (3.4%)	0/15
	LOCF Endpoint	2/37 (5.4%)	0/35	2/37 (5.4%)	2/72 (2.8%)	0/17
	Overall	2/37 (5.4%)	0/35	2/37 (5.4%)	2/72 (2.8%)	0/17
	>500 msec					
	Baseline	0/38	0/35	0/38	0/73	0/17
	Week 2	0/36	0/35	0/36	0/71	0/17
	Week 6	0/30	0/28	0/30	0/58	0/15
	LOCF Endpoint	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17
	Overall	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17

Country: Taiwan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=38 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=35 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=38 n/m (%)	SM-13496 Total N=73 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=17 n/m (%)
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	3/36 (8.3%)	4/35 (11.4%)	1/36 (2.8%)	5/71 (7.0%)	2/17 (11.8%)
	Week 6	6/30 (20.0%)	2/28 (7.1%)	5/30 (16.7%)	7/58 (12.1%)	2/15 (13.3%)
	LOCF Endpoint	7/37 (18.9%)	3/35 (8.6%)	5/37 (13.5%)	8/72 (11.1%)	2/17 (11.8%)
	Overall	8/37 (21.6%)	6/35 (17.1%)	6/37 (16.2%)	12/72 (16.7%)	3/17 (17.6%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	1/36 (2.8%)	0/35	0/36	0/71	0/17
	Week 6	0/30	0/28	2/30 (6.7%)	2/58 (3.4%)	0/15
	LOCF Endpoint	0/37	0/35	2/37 (5.4%)	2/72 (2.8%)	0/17
	Overall	1/37 (2.7%)	0/35	2/37 (5.4%)	2/72 (2.8%)	0/17
QTcF interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	1/38 (2.6%)	0/35	0/38	0/73	0/17
	Week 2	0/36	0/35	0/36	0/71	1/17 (5.9%)
	Week 6	0/30	0/28	1/30 (3.3%)	1/58 (1.7%)	0/15
	LOCF Endpoint	0/37	0/35	1/37 (2.7%)	1/72 (1.4%)	0/17
	Overall	0/37	0/35	1/37 (2.7%)	1/72 (1.4%)	1/17 (5.9%)
	>450 msec					
	Baseline	2/38 (5.3%)	0/35	2/38 (5.3%)	2/73 (2.7%)	0/17

Abbildung 351: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 1

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Taiwan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=38 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=35 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=38 n/m (%)	SM-13496 Total N=73 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=17 n/m (%)
	Week 2	2/36 (5.6%)	0/35	0/36	0/71	1/17 (5.9%)
	Week 6	0/30	0/28	1/30 (3.3%)	1/58 (1.7%)	0/15
	LOCF Endpoint	1/37 (2.7%)	0/35	1/37 (2.7%)	1/72 (1.4%)	0/17
	Overall	2/37 (5.4%)	0/35	1/37 (2.7%)	1/72 (1.4%)	1/17 (5.9%)
	>500 msec					
	Baseline	0/38	0/35	0/38	0/73	0/17
	Week 2	0/36	0/35	0/36	0/71	0/17
	Week 6	0/30	0/28	0/30	0/58	0/15
	LOCF Endpoint	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17
	Overall	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	1/36 (2.8%)	0/35	0/36	0/71	0/17
	Week 6	1/30 (3.3%)	0/28	0/30	0/58	0/15
	LOCF Endpoint	1/37 (2.7%)	0/35	0/37	0/72	0/17
	Overall	1/37 (2.7%)	0/35	0/37	0/72	0/17
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/36	0/35	0/36	0/71	0/17
	Week 6	0/30	0/28	0/30	0/58	0/15

Country: Taiwan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=38 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=35 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=38 n/m (%)	SM-13496 Total N=73 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=17 n/m (%)
	LOCF Endpoint	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17
	Overall	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17
QTcB interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	2/38 (5.3%)	3/35 (8.6%)	4/38 (10.5%)	7/73 (9.6%)	1/17 (5.9%)
	Week 2	2/36 (5.6%)	0/35	0/36	0/71	1/17 (5.9%)
	Week 6	0/30	3/28 (10.7%)	1/30 (3.3%)	4/58 (6.9%)	0/15
	LOCF Endpoint	1/37 (2.7%)	3/35 (8.6%)	1/37 (2.7%)	4/72 (5.6%)	0/17
	Overall	2/37 (5.4%)	3/35 (8.6%)	1/37 (2.7%)	4/72 (5.6%)	1/17 (5.9%)
	>450 msec					
	Baseline	4/38 (10.5%)	3/35 (8.6%)	6/38 (15.8%)	9/73 (12.3%)	1/17 (5.9%)
	Week 2	4/36 (11.1%)	0/35	1/36 (2.8%)	1/71 (1.4%)	1/17 (5.9%)
	Week 6	2/30 (6.7%)	5/28 (17.9%)	2/30 (6.7%)	7/58 (12.1%)	0/15
	LOCF Endpoint	4/37 (10.8%)	5/35 (14.3%)	3/37 (8.1%)	8/72 (11.1%)	0/17
	Overall	5/37 (13.5%)	5/35 (14.3%)	3/37 (8.1%)	8/72 (11.1%)	1/17 (5.9%)
	>500 msec					
	Baseline	0/38	0/35	0/38	0/73	0/17
	Week 2	0/36	0/35	0/36	0/71	0/17
	Week 6	0/30	0/28	0/30	0/58	0/15

Abbildung 352: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 2

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Taiwan

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=38 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=35 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=38 n/m (%)	SM-13496 Total N=73 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=17 n/m (%)
	LOCF Endpoint	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17
	Overall	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	5/36 (13.9%)	0/35	1/36 (2.8%)	1/71 (1.4%)	1/17 (5.9%)
	Week 6	2/30 (6.7%)	1/28 (3.6%)	1/30 (3.3%)	2/58 (3.4%)	0/15
	LOCF Endpoint	3/37 (8.1%)	1/35 (2.9%)	2/37 (5.4%)	3/72 (4.2%)	0/17
	Overall	5/37 (13.5%)	1/35 (2.9%)	2/37 (5.4%)	3/72 (4.2%)	1/17 (5.9%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/36	0/35	0/36	0/71	0/17
	Week 6	0/30	0/28	0/30	0/58	0/15
	LOCF Endpoint	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17
	Overall	0/37	0/35	0/37	0/72	0/17

Abbildung 353: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 3

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Korea

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=31 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 Total N=56 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=15 n/m (%)
QT interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/31	0/28	2/28 (7.1%)	2/56 (3.6%)	1/15 (6.7%)
	Week 2	0/29	0/27	0/26	0/53	0/15
	Week 6	0/23	0/22	1/21 (4.8%)	1/43 (2.3%)	0/14
	LOCF Endpoint	0/30	0/28	1/27 (3.7%)	1/55 (1.8%)	0/15
	Overall	0/30	0/28	1/27 (3.7%)	1/55 (1.8%)	0/15
	>450 msec					
	Baseline	0/31	1/28 (3.6%)	2/28 (7.1%)	3/56 (5.4%)	1/15 (6.7%)
	Week 2	0/29	1/27 (3.7%)	0/26	1/53 (1.9%)	1/15 (6.7%)
	Week 6	0/23	0/22	1/21 (4.8%)	1/43 (2.3%)	1/14 (7.1%)
	LOCF Endpoint	0/30	1/28 (3.6%)	1/27 (3.7%)	2/55 (3.6%)	1/15 (6.7%)
	Overall	0/30	1/28 (3.6%)	1/27 (3.7%)	2/55 (3.6%)	1/15 (6.7%)
	>500 msec					
	Baseline	0/31	0/28	0/28	0/56	0/15
	Week 2	0/29	0/27	0/26	0/53	0/15
	Week 6	0/23	0/22	0/21	0/43	0/14
	LOCF Endpoint	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
	Overall	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15

Country: Korea

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=31 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 Total N=56 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=15 n/m (%)
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	2/29 (6.9%)	3/27 (11.1%)	4/26 (15.4%)	7/53 (13.2%)	1/15 (6.7%)
	Week 6	5/23 (21.7%)	6/22 (27.3%)	2/21 (9.5%)	8/43 (18.6%)	2/14 (14.3%)
	LOCF Endpoint	5/30 (16.7%)	6/28 (21.4%)	2/27 (7.4%)	8/55 (14.5%)	2/15 (13.3%)
	Overall	5/30 (16.7%)	7/28 (25.0%)	4/27 (14.8%)	11/55 (20.0%)	2/15 (13.3%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/29	0/27	1/26 (3.8%)	1/53 (1.9%)	0/15
	Week 6	0/23	2/22 (9.1%)	0/21	2/43 (4.7%)	0/14
	LOCF Endpoint	0/30	2/28 (7.1%)	0/27	2/55 (3.6%)	0/15
	Overall	0/30	2/28 (7.1%)	1/27 (3.7%)	3/55 (5.5%)	0/15
QTcF interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	0/31	1/28 (3.6%)	0/28	1/56 (1.8%)	0/15
	Week 2	1/29 (3.4%)	0/27	0/26	0/53	1/15 (6.7%)
	Week 6	0/23	0/22	0/21	0/43	0/14
	LOCF Endpoint	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
	Overall	1/30 (3.3%)	0/28	0/27	0/55	1/15 (6.7%)
	>450 msec					
	Baseline	0/31	1/28 (3.6%)	0/28	1/56 (1.8%)	1/15 (6.7%)

Abbildung 354: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Kokrea Teil 1

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Korea

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=31 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 Total N=56 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=15 n/m (%)
	Week 2	1/29 (3.4%)	1/27 (3.7%)	0/26	1/53 (1.9%)	2/15 (13.3%)
	Week 6	1/23 (4.3%)	0/22	0/21	0/43	1/14 (7.1%)
	LOCF Endpoint	1/30 (3.3%)	1/28 (3.6%)	0/27	1/55 (1.8%)	1/15 (6.7%)
	Overall	2/30 (6.7%)	1/28 (3.6%)	0/27	1/55 (1.8%)	2/15 (13.3%)
	>500 msec					
	Baseline	0/31	0/28	0/28	0/56	0/15
	Week 2	0/29	0/27	0/26	0/53	0/15
	Week 6	0/23	0/22	0/21	0/43	0/14
	LOCF Endpoint	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
	Overall	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	0/29	1/27 (3.7%)	1/26 (3.8%)	2/53 (3.8%)	0/15
	Week 6	1/23 (4.3%)	1/22 (4.5%)	1/21 (4.8%)	2/43 (4.7%)	1/14 (7.1%)
	LOCF Endpoint	1/30 (3.3%)	2/28 (7.1%)	1/27 (3.7%)	3/55 (5.5%)	1/15 (6.7%)
	Overall	1/30 (3.3%)	2/28 (7.1%)	2/27 (7.4%)	4/55 (7.3%)	1/15 (6.7%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/29	0/27	0/26	0/53	0/15
	Week 6	0/23	0/22	0/21	0/43	0/14

Country: Korea

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=31 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 Total N=56 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=15 n/m (%)
	LOCF Endpoint	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
	Overall	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
QTcB interval	Male: >450 msec or Female: >470 msec					
	Baseline	2/31 (6.5%)	1/28 (3.6%)	1/28 (3.6%)	2/56 (3.6%)	1/15 (6.7%)
	Week 2	1/29 (3.4%)	1/27 (3.7%)	1/26 (3.8%)	2/53 (3.8%)	2/15 (13.3%)
	Week 6	3/23 (13.0%)	0/22	1/21 (4.8%)	1/43 (2.3%)	0/14
	LOCF Endpoint	3/30 (10.0%)	0/28	1/27 (3.7%)	1/55 (1.8%)	0/15
	Overall	3/30 (10.0%)	1/28 (3.6%)	2/27 (7.4%)	3/55 (5.5%)	2/15 (13.3%)
	>450 msec					
	Baseline	3/31 (9.7%)	2/28 (7.1%)	1/28 (3.6%)	3/56 (5.4%)	2/15 (13.3%)
	Week 2	2/29 (6.9%)	2/27 (7.4%)	1/26 (3.8%)	3/53 (5.7%)	3/15 (20.0%)
	Week 6	3/23 (13.0%)	1/22 (4.5%)	1/21 (4.8%)	2/43 (4.7%)	2/14 (14.3%)
	LOCF Endpoint	3/30 (10.0%)	2/28 (7.1%)	1/27 (3.7%)	3/55 (5.5%)	2/15 (13.3%)
	Overall	4/30 (13.3%)	3/28 (10.7%)	3/27 (11.1%)	6/55 (10.9%)	4/15 (26.7%)
	>500 msec					
	Baseline	0/31	0/28	0/28	0/56	0/15
	Week 2	0/29	0/27	0/26	0/53	0/15
	Week 6	0/23	0/22	0/21	0/43	0/14

Abbildung 355: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Kokrea Teil 2

Table 15.3-76 Electrocardiogram by Country - Prolonged QT Interval

Safety Analysis Set

Country: Korea

Parameter	Criteria / Visit	Placebo N=31 n/m (%)	SM-13496 40 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 80 mg N=28 n/m (%)	SM-13496 Total N=56 n/m (%)	Risperidone 4 mg N=15 n/m (%)
	LOCF Endpoint	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
	Overall	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
	Increase >=30 msec from baseline					
	Week 2	3/29 (10.3%)	3/27 (11.1%)	1/26 (3.8%)	4/53 (7.5%)	2/15 (13.3%)
	Week 6	2/23 (8.7%)	1/22 (4.5%)	3/21 (14.3%)	4/43 (9.3%)	2/14 (14.3%)
	LOCF Endpoint	3/30 (10.0%)	3/28 (10.7%)	3/27 (11.1%)	6/55 (10.9%)	2/15 (13.3%)
	Overall	4/30 (13.3%)	3/28 (10.7%)	3/27 (11.1%)	6/55 (10.9%)	3/15 (20.0%)
	Increase >=60 msec from baseline					
	Week 2	0/29	0/27	0/26	0/53	0/15
	Week 6	0/23	0/22	0/21	0/43	0/14
	LOCF Endpoint	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15
	Overall	0/30	0/28	0/27	0/55	0/15

- m is the total number of subjects with the corresponding visit values available.
- n is the number of subjects meeting the specified criteria at the corresponding visit.
- QTcB is the QT interval corrected for heart rate using the Bazett's formula.
- QTcF is the QT interval corrected for heart rate using the Fridericia's formula.
- Overall results present the number and percentage of subjects who met the criteria at least once post-baseline.

Abbildung 356: QT-Intervall-Verlängerung Subgruppenanalyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Kokrea Teil 3

4.3.1.3.2.2.12.2 Studie D1050231

Table 41: Number and Percentage of Subjects with Prolonged Electrocardiogram QTc Results (Safety Population)

Criteria	Lurasidone 40 mg n/m[a] (%)[b]		Lurasidone 120 mg n/m[a] (%)[b]		Olanzapine 15 mg n/m[a] (%)[b]		Placebo n/m[a] (%)[b]	
	QTcB	QTcF	QTcB	QTcF	QTcB	QTcF	QTcB	QTcF
Male QTc >450 msec Female QTc >470 msec								
Baseline[c]	4/119 (3.4)	1/119 (0.8)	0/118	0/118	1/122 (0.8)	1/122	0/116	0/116
Overall[d]	5/117 (4.3)	1/117 (0.9)	1/110 (0.9)	0/110	7/121 (5.8)	0/121	6/109 (5.5)	0/109
Any QTc >450 msec								
Baseline[c]	4/119 (3.4)	1/119 (0.8)	1/118 (0.8)	0/118	4/122 (3.3)	0/122	0/116	0/116
Overall[d]	7/117 (6.0)	1/117 (0.9)	3/110 (2.7)	0/110	11/121 (9.1)	0/121	8/109 (7.3)	0/109
Any QTc >500 msec								
Baseline[c]	0/119	0/119	0/118	0/118	0/122	0/122	0/116	0/116
Overall[d]	0/117	0/117	0/110	0/110	0/121	0/121	0/109	0/109
Increase from Baseline ≥30 msec								
Overall[d]	24/117 (20.5)	9/117 (7.7)	12/110 (10.9)	5/110 (4.5)	33/121 (27.3)	14/121 (11.6)	23/109 (21.1)	9/109 (8.3)
Increase from Baseline ≥60 msec								
Overall[d]	1/117 (0.9)	0/117	1/110 (0.9)	0/110	3/121 (2.5)	0/121	2/109 (1.8)	0/109
ECG Subgroup								
Male QTc >450 msec Female QTc >470 msec								
Baseline[c]	0/8	0/8	0/11	0/11	0/7	0/7	0/7	0/7
Overall[d]	0/8	0/8	0/11	0/11	1/7 (14.3)	0/7	0/7	0/7
Any QTc >450 msec								
Baseline[c]	0/8	0/8	0/11	0/11	1/7 (14.3)	0/7	0/7	0/7
Overall[d]	0/8	0/8	0/11	0/11	2/7 (28.6)	0/7	0/7	0/7
Any QTc >500 msec								
Baseline[c]	0/8	0/8	0/11	0/11	0/7	0/7	0/7	0/7
Overall[d]	0/8	0/8	0/11	0/11	0/7	0/7	0/7	0/7
Increase from Baseline ≥30 msec								
Overall[d]	1/8 (12.5)	0/8	1/11 (9.1)	0/11	3/7 (42.9)	1/7 (14.3)	1/7 (14.3)	0/7
Increase from Baseline ≥60 msec	0/8	0/8	0/11	0/11	1/7 (14.3)	0/7	0/7	0/7

[a] m = Number of subjects with a non-missing measurement; n = number of subjects satisfying the predefined criteria.
[b] % = percentage of subjects meeting the predefined criteria.
[c] Baseline is defined as the last measurement collected prior to or on the date of randomization; LOCF Endpoint is defined as the last post-Baseline measurement collected through either the Week 6 visit day (for subjects entering into the open-label phase) or within 7 days after double-blind phase study medication discontinuation (for discontinued subjects not entering into the open-label phase).
[d] Overall percentages are based on a subject's maximum increase from Baseline through LOCF Endpoint.
Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; QTc = corrected QT interval; QTcB = Bazett's corrected QT interval; QTcF = Fridericia's corrected QT interval.
Source: Table 14.3.5.4.1 and Table 14.3.5.4.2.

Abbildung 357: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.12.3 Studie D1050233

Table 14.3.5.4.2
Number and Percentage of Subjects with Prolonged Electrocardiogram QTc Results
ECG Subgroup - Safety Population

Prolonged Criteria/ Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=13) QTcB	Lurasidone 80 mg (N=13) QTcF	Lurasidone 160 mg (N=15) QTcB	Lurasidone 160 mg (N=15) QTcF
Male QTc > 450 msec or Female QTc > 470 msec					
Baseline	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 15 (6.7%)	0/ 15
Week 2	n/m (%)	2/ 14 (14.3%)	0/ 14	0/ 12	0/ 12
Week 3	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	0/ 13	1/ 11 (9.1%)	0/ 11
Week 6	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 12 (8.3%)	0/ 12
LOCF Endpoint	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 15 (6.7%)	0/ 15
Any Post-Baseline	n/m (%)	2/ 13 (15.4%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 15 (6.7%)	0/ 15
Any QTc > 450 msec					
Baseline	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 13 (7.7%)	3/ 15 (20.0%)	0/ 15
Week 2	n/m (%)	2/ 14 (14.3%)	0/ 14	1/ 12 (8.3%)	0/ 12
Week 3	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	0/ 13	2/ 11 (18.2%)	0/ 11
Week 6	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 13 (7.7%)	2/ 12 (16.7%)	1/ 12 (8.3%)
LOCF Endpoint	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 13 (7.7%)	2/ 15 (13.3%)	1/ 15 (6.7%)
Any Post-Baseline	n/m (%)	2/ 13 (15.4%)	1/ 13 (7.7%)	2/ 15 (13.3%)	1/ 15 (6.7%)
Male QTc > 450 msec or Female QTc > 470 msec					
Baseline	n/m (%)	2/ 28 (7.1%)	1/ 28 (3.6%)	0/ 8	0/ 8
Week 2	n/m (%)	2/ 26 (7.7%)	0/ 26	0/ 7	0/ 7
Week 3	n/m (%)	2/ 24 (8.3%)	0/ 24	1/ 7 (14.3%)	0/ 7
Week 6	n/m (%)	2/ 25 (8.0%)	1/ 25 (4.0%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
LOCF Endpoint	n/m (%)	2/ 28 (7.1%)	1/ 28 (3.6%)	2/ 8 (25.0%)	0/ 8
Any Post-Baseline	n/m (%)	3/ 28 (10.7%)	1/ 28 (3.6%)	3/ 8 (37.5%)	0/ 8
Any QTc > 450 msec					
Baseline	n/m (%)	4/ 28 (14.3%)	1/ 28 (3.6%)	0/ 8	0/ 8
Week 2	n/m (%)	3/ 26 (11.5%)	0/ 26	0/ 7	0/ 7
Week 3	n/m (%)	3/ 24 (12.5%)	0/ 24	1/ 7 (14.3%)	0/ 7
Week 6	n/m (%)	3/ 25 (12.0%)	2/ 25 (8.0%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
LOCF Endpoint	n/m (%)	3/ 28 (10.7%)	2/ 28 (7.1%)	2/ 8 (25.0%)	0/ 8
Any Post-Baseline	n/m (%)	4/ 28 (14.3%)	2/ 28 (7.1%)	3/ 8 (37.5%)	0/ 8
Male QTc > 450 msec or Female QTc > 470 msec					
Baseline	n/m (%)	0/ 11	0/ 11		
Week 2	n/m (%)	0/ 9	0/ 9		
Week 3	n/m (%)	0/ 8	0/ 8		
Week 6	n/m (%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 9		
LOCF Endpoint	n/m (%)	1/ 11 (9.1%)	0/ 11		
Any Post-Baseline	n/m (%)	1/ 11 (9.1%)	0/ 11		
Any QTc > 450 msec					
Baseline	n/m (%)	1/ 11 (9.1%)	0/ 11		
Week 2	n/m (%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 9		
Week 3	n/m (%)	1/ 8 (12.5%)	0/ 8		
Week 6	n/m (%)	2/ 9 (22.2%)	1/ 9 (11.1%)		
LOCF Endpoint	n/m (%)	2/ 11 (18.2%)	1/ 11 (9.1%)		
Any Post-Baseline	n/m (%)	2/ 11 (18.2%)	1/ 11 (9.1%)		
Any QTc > 500 msec					
Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 15	0/ 15
Week 2	n/m (%)	0/ 14	0/ 14	0/ 12	0/ 12
Week 3	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 11	0/ 11
Week 6	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 12	0/ 12
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 15	0/ 15
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 15	0/ 15
Increase from Baseline >= 30 msec					
Week 2	n/m (%)	0/ 14	0/ 14	0/ 12	0/ 12
Week 3	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 11	0/ 11
Week 6	n/m (%)	0/ 13	1/ 13 (7.7%)	1/ 12 (8.3%)	0/ 12
LOCF Endpoint	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	0/ 13	1/ 15 (6.7%)	0/ 15
Any Post-Baseline	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 13 (7.7%)	1/ 15 (6.7%)	0/ 15
Any QTc > 500 msec					
Baseline	n/m (%)	0/ 28	0/ 28	0/ 8	0/ 8
Week 2	n/m (%)	0/ 26	0/ 26	0/ 7	0/ 7
Week 3	n/m (%)	0/ 24	0/ 24	0/ 7	0/ 7
Week 6	n/m (%)	0/ 25	0/ 25	0/ 9	0/ 9
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 28	0/ 28	0/ 8	0/ 8
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 28	0/ 28	0/ 8	0/ 8
Increase from Baseline >= 30 msec					
Week 2	n/m (%)	0/ 26	0/ 26	1/ 7 (14.3%)	0/ 7
Week 3	n/m (%)	0/ 24	0/ 24	1/ 7 (14.3%)	0/ 7
Week 6	n/m (%)	1/ 25 (4.0%)	1/ 25 (4.0%)	0/ 9	0/ 9
LOCF Endpoint	n/m (%)	2/ 28 (7.1%)	0/ 28	0/ 8	0/ 8
Any Post-Baseline	n/m (%)	2/ 28 (7.1%)	1/ 28 (3.6%)	1/ 8 (12.5%)	0/ 8

Abbildung 358: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Teil 1

Table 14.3.5.4.2
Number and Percentage of Subjects with Prolonged Electrocardiogram QTc Results
ECG Subgroup - Safety Population

Prolonged Criteria/ Visit	Statistic	Treatment Group: Placebo (N=11) QTcB	Placebo (N=11) QTcF		
Any QTc > 500 msec					
Baseline	n/m (%)	0/ 11	0/ 11		
Week 2	n/m (%)	0/ 9	0/ 9		
Week 3	n/m (%)	0/ 8	0/ 8		
Week 6	n/m (%)	0/ 9	0/ 9		
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 11	0/ 11		
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 11	0/ 11		
Increase from Baseline >= 30 msec					
Week 2	n/m (%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 9		
Week 3	n/m (%)	1/ 8 (12.5%)	0/ 8		
Week 6	n/m (%)	1/ 9 (11.1%)	1/ 9 (11.1%)		
LOCF Endpoint	n/m (%)	2/ 11 (18.2%)	1/ 11 (9.1%)		
Any Post-Baseline	n/m (%)	3/ 11 (27.3%)	1/ 11 (9.1%)		
Increase from Baseline >= 60 msec					
Week 2	n/m (%)	0/ 14	0/ 14	0/ 12	0/ 12
Week 3	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 11	0/ 11
Week 6	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 12	0/ 12
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 15	0/ 15
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 13	0/ 15	0/ 15
Increase from Baseline >= 60 msec					
Week 2	n/m (%)	0/ 26	0/ 26	0/ 7	0/ 7
Week 3	n/m (%)	0/ 24	0/ 24	0/ 7	0/ 7
Week 6	n/m (%)	0/ 25	0/ 25	0/ 9	0/ 9
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 28	0/ 28	0/ 8	0/ 8
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 28	0/ 28	0/ 8	0/ 8
Increase from Baseline >= 60 msec					
Week 2	n/m (%)	0/ 9	0/ 9		
Week 3	n/m (%)	0/ 8	0/ 8		
Week 6	n/m (%)	0/ 9	0/ 9		
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 11	0/ 11		
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 11	0/ 11		

Note: m = Number of subjects with a non-missing measurement, n = Number of subjects satisfying the predefined criteria, % = Percentage of subjects meeting the predefined criteria.
QTcB = QTc using Bazett's correction. QTcF = QTc using Fridericia's correction.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. For subjects in the ECG Subgroup, Baseline is the average of up to three measurements. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older and subjects with known cardiovascular disease.
Note: 'Any Post-Baseline' percentages are based on a subject's maximum post-Baseline assessment value through LOCF Endpoint.
Source Data: Listing 16.2.9.1 Electrocardiograms

Abbildung 359: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Teil 2

4.3.1.3.2.2.12.4 Studie D1050234

Table 14.3.5.4.2
Number and Percentage of Subjects with Prolonged Electrocardiogram QTc Results
ECG Subgroup - Safety Population

Prolonged Criteria/ Visit	Statistic	PBO-LUR (N=7) QTcB (msec)	PBO-LUR (N=7) QTcF (msec)	ALL-LUR (N=26) QTcB (msec)	ALL-LUR (N=26) QTcF (msec)	QXR-QXR (N=9) QTcB (msec)	QXR-QXR (N=9) QTcF (msec)
Male QTc > 450 msec or Female QTC > 470 msec							
Core Baseline	n/m (%)	0/ 7	0/ 7	1/ 26 (3.8%)	0/ 26	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
Extension Baseline	n/m (%)	1/ 7 (14.3%)	0/ 7	2/ 26 (7.7%)	0/ 26	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
Month 3	n/m (%)	1/ 5 (20.0%)	0/ 5	2/ 19 (10.5%)	0/ 19	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
Month 6	n/m (%)	0/ 4	0/ 4	1/ 17 (5.9%)	0/ 17	0/ 9	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	2/ 10 (20.0%)	0/ 10	0/ 5	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	0/ 11	0/ 11	1/ 5 (20.0%)	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 6	0/ 6	0/ 22	0/ 22	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	1/ 6 (16.7%)	0/ 6	3/ 22 (13.6%)	0/ 22	2/ 9 (22.2%)	0/ 9
Any QTc > 450 msec							
Core Baseline	n/m (%)	1/ 7 (14.3%)	0/ 7	3/ 26 (11.5%)	0/ 26	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
Extension Baseline	n/m (%)	2/ 7 (28.6%)	1/ 7 (14.3%)	4/ 26 (15.4%)	2/ 26 (7.7%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
Month 3	n/m (%)	2/ 5 (40.0%)	2/ 5 (40.0%)	4/ 19 (21.1%)	2/ 19 (10.5%)	3/ 9 (33.3%)	0/ 9
Month 6	n/m (%)	1/ 4 (25.0%)	0/ 4	2/ 17 (11.8%)	0/ 17	2/ 9 (22.2%)	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	2/ 10 (20.0%)	0/ 10	2/ 5 (40.0%)	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	0/ 11	0/ 11	1/ 5 (20.0%)	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	2/ 6 (33.3%)	1/ 6 (16.7%)	3/ 22 (13.6%)	1/ 22 (4.5%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	2/ 6 (33.3%)	2/ 6 (33.3%)	6/ 22 (27.3%)	2/ 22 (9.1%)	4/ 9 (44.4%)	0/ 9
Any QTc > 500 msec							
Core Baseline	n/m (%)	0/ 7	0/ 7	0/ 26	0/ 26	0/ 9	0/ 9
Extension Baseline	n/m (%)	0/ 7	0/ 7	0/ 26	0/ 26	0/ 9	0/ 9
Month 3	n/m (%)	0/ 5	0/ 5	0/ 19	0/ 19	0/ 9	0/ 9
Month 6	n/m (%)	0/ 4	0/ 4	0/ 17	0/ 17	0/ 9	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	0/ 10	0/ 10	0/ 5	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	0/ 11	0/ 11	0/ 5	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 6	0/ 6	0/ 22	0/ 22	0/ 9	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	0/ 6	0/ 6	0/ 22	0/ 22	0/ 9	0/ 9
Increase from Core Baseline >= 30 msec							
Month 3	n/m (%)	1/ 5 (20.0%)	1/ 5 (20.0%)	1/ 19 (5.3%)	1/ 19 (5.3%)	1/ 9 (11.1%)	1/ 9 (11.1%)
Month 6	n/m (%)	1/ 4 (25.0%)	1/ 4 (25.0%)	1/ 17 (5.9%)	1/ 17 (5.9%)	0/ 9	1/ 9 (11.1%)
Month 9	n/m (%)	1/ 1 (100%)	0/ 1	2/ 10 (20.0%)	0/ 10	1/ 5 (20.0%)	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	1/ 11 (9.1%)	0/ 11	0/ 5	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	1/ 6 (16.7%)	1/ 6 (16.7%)	3/ 22 (13.6%)	1/ 22 (4.5%)	0/ 9	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	2/ 6 (33.3%)	1/ 6 (16.7%)	4/ 22 (18.2%)	1/ 22 (4.5%)	3/ 9 (33.3%)	2/ 9 (22.2%)
Increase from Core Baseline >= 60 msec							
Month 3	n/m (%)	1/ 5 (20.0%)	0/ 5	1/ 19 (5.3%)	0/ 19	0/ 9	0/ 9
Month 6	n/m (%)	0/ 4	0/ 4	0/ 17	0/ 17	0/ 9	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	0/ 10	0/ 10	0/ 5	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	0/ 11	0/ 11	0/ 5	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 6	0/ 6	0/ 22	0/ 22	0/ 9	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	1/ 6 (16.7%)	0/ 6	1/ 22 (4.5%)	0/ 22	0/ 9	0/ 9
Increase from Extension Baseline >= 30 msec							
Month 3	n/m (%)	0/ 5	0/ 5	0/ 19	0/ 19	1/ 9 (11.1%)	1/ 9 (11.1%)
Month 6	n/m (%)	0/ 4	0/ 4	2/ 17 (11.8%)	0/ 17	1/ 9 (11.1%)	1/ 9 (11.1%)
Month 9	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	1/ 10 (10.0%)	0/ 10	1/ 5 (20.0%)	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	1/ 11 (9.1%)	0/ 11	1/ 5 (20.0%)	1/ 5 (20.0%)
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 6	0/ 6	2/ 22 (9.1%)	0/ 22	1/ 9 (11.1%)	1/ 9 (11.1%)
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	0/ 6	0/ 6	4/ 22 (18.2%)	0/ 22	4/ 9 (44.4%)	2/ 9 (22.2%)
Increase from Extension Baseline >= 60 msec							
Month 3	n/m (%)	0/ 5	0/ 5	0/ 19	0/ 19	0/ 9	0/ 9
Month 6	n/m (%)	0/ 4	0/ 4	0/ 17	0/ 17	0/ 9	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	0/ 10	0/ 10	0/ 5	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 1	0/ 1	0/ 11	0/ 11	0/ 5	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 6	0/ 6	0/ 22	0/ 22	0/ 9	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	0/ 6	0/ 6	0/ 22	0/ 22	0/ 9	0/ 9

Note: m = Number of subjects with a non-missing measurement in the present study, n = Number of subjects satisfying the predefined criteria in the present study, % = Percentage of subjects meeting the predefined criteria in the present study.
QTcB = QTc using Bazett's correction. QTcF = QTc using Fridericia's correction.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. For subjects in the ECG Subgroup, Core Baseline is the average of up to three measurements. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older and subjects with known cardiovascular disease.
Note: 'Any Post Extension Baseline' percentages are based on a subject's maximum post Extension Baseline assessment value through LOCF Endpoint.

Abbildung 360: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.12.5 Studie D1050237

Table 14.1.3.5.4.2
Number and Percentage of Subjects with Prolonged Electrocardiogram QTc Results
ECG Subgroup - Safety Population

Prolonged Criteria Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=60) QTcB (msec)	Lurasidone (N=60) QTc (msec)	Risperidone (N=23) QTcB (msec)	Risperidone (N=23) QTc (msec)
Male QTc 450 msec or emale QTc 470 msec					
Baseline	n m (%)	1 60 (1.7%)	0 60	3 23 (13.0%)	0 23
Day 7	n m (%)	1 58 (1.7%)	0 58	3 21 (14.3%)	1 21 (4.8%)
Week 6	n m (%)	2 49 (4.1%)	0 49	1 18 (5.6%)	0 18
Week 12	n m (%)	0 41	0 41	1 12 (8.3%)	0 12
Month 6	n m (%)	0 34	0 34	1 15 (6.7%)	0 15
Month 9	n m (%)	1 28 (3.6%)	1 28 (3.6%)	2 11 (18.2%)	0 11
Month 12	n m (%)	1 25 (4.0%)	0 25	0 12	0 12
LOC Endpoint	n m (%)	2 58 (3.4%)	1 58 (1.7%)	1 22 (4.5%)	0 22
Overall	n m (%)	5 58 (8.6%)	1 58 (1.7%)	7 22 (31.8%)	1 22 (4.5%)
Any QTc 450 msec					
Baseline	n m (%)	3 60 (5.0%)	0 60	4 23 (17.4%)	2 23 (8.7%)
Day 7	n m (%)	2 58 (3.4%)	1 58 (1.7%)	3 21 (14.3%)	1 21 (4.8%)
Week 6	n m (%)	3 49 (6.1%)	1 49 (2.0%)	1 18 (5.6%)	0 18
Week 12	n m (%)	3 41 (7.3%)	1 41 (2.4%)	1 12 (8.3%)	0 12
Month 6	n m (%)	3 34 (8.8%)	1 34 (2.9%)	1 15 (6.7%)	0 15
Month 9	n m (%)	3 28 (10.7%)	2 28 (7.1%)	3 11 (27.3%)	0 11
Month 12	n m (%)	2 25 (8.0%)	0 25	0 12	0 12
LOC Endpoint	n m (%)	4 58 (6.9%)	1 58 (1.7%)	2 22 (9.1%)	1 22 (4.5%)
Overall	n m (%)	11 58 (19.0%)	4 58 (6.9%)	8 22 (36.4%)	1 22 (4.5%)
Any QTc 500 msec					
Baseline	n m (%)	0 60	0 60	0 23	0 23
Day 7	n m (%)	0 58	0 58	1 21 (4.8%)	0 21
Week 6	n m (%)	0 49	0 49	0 18	0 18
Week 12	n m (%)	0 41	0 41	0 12	0 12
Month 6	n m (%)	0 34	0 34	0 15	0 15
Month 9	n m (%)	0 28	0 28	0 11	0 11
Month 12	n m (%)	0 25	0 25	0 12	0 12
LOC Endpoint	n m (%)	0 58	0 58	0 22	0 22
Overall	n m (%)	0 58	0 58	1 22 (4.5%)	0 22
Increase from Baseline = 30 msec					
Day 7	n m (%)	1 58 (1.7%)	0 58	3 21 (14.3%)	0 21
Week 6	n m (%)	4 49 (8.2%)	2 49 (4.1%)	1 18 (5.6%)	0 18
Week 12	n m (%)	3 41 (7.3%)	3 41 (7.3%)	1 12 (8.3%)	1 12 (8.3%)
Month 6	n m (%)	2 34 (5.9%)	2 34 (5.9%)	1 15 (6.7%)	0 15
Month 9	n m (%)	1 28 (3.6%)	2 28 (7.1%)	1 11 (9.1%)	1 11 (9.1%)
Month 12	n m (%)	2 25 (8.0%)	1 25 (4.0%)	0 12	0 12
LOC Endpoint	n m (%)	6 58 (10.3%)	3 58 (5.2%)	0 22	0 22
Overall	n m (%)	10 58 (17.2%)	8 58 (13.8%)	6 22 (27.3%)	1 22 (4.5%)
Increase from Baseline = 60 msec					
Day 7	n m (%)	0 58	0 58	0 21	0 21
Week 6	n m (%)	0 49	0 49	0 18	0 18
Week 12	n m (%)	0 41	0 41	0 12	0 12
Month 6	n m (%)	0 34	0 34	0 15	0 15
Month 9	n m (%)	0 28	0 28	0 11	0 11
Month 12	n m (%)	0 25	0 25	0 12	0 12
LOC Endpoint	n m (%)	0 58	0 58	0 22	0 22
Overall	n m (%)	0 58	0 58	0 22	0 22

Note: m = Number of subjects with a non-missing measurement, n = Number of subjects meeting the predefined criteria, % = Percentage of subjects meeting the predefined criteria.
QTcB = QTc using Bazett s correction. QTc = QTc using ridericia s correction.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. or subjects in the ECG Subgroup, Baseline is the average of up to three measurements. LOC Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Month 12 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older or subjects with known cardiovascular disease.
Note: Overall percentages are based on a subject s ma imum increase post-Baseline through LOC Endpoint.
Source Data: Listing 16.2.9.1 Electrocardiograms

Abbildung 361: QT-Intervall-Verlängerung Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.13 Subgruppenanalysen Endpunkt Elektrokardiogramm (EKG) – RCT

4.3.1.3.2.2.13.1 Studie D1001002

Table 15.3-73 Electrocardiogram by Age - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Age: <65, Parameter: QTcF interval (msec)

Visit	Placebo N=123	SM-13496 40 mg N=113	SM-13496 80 mg N=119	SM-13496 Total N=232	Risperidone 4 mg N=62
Baseline					
n	123	113	119	232	62
Mean (SD)	405.4 (22.03)	401.9 (19.49)	402.2 (21.63)	402.1 (20.57)	405.3 (21.01)
Median	404.0	402.0	400.0	401.0	401.5
Min, Max	350, 455	357, 461	356, 468	356, 468	361, 466
LOCF Endpoint					
n	122	113	117	230	62
Baseline mean (SD)	405.5 (22.03)	401.9 (19.49)	401.9 (21.59)	401.9 (20.54)	405.3 (21.01)
Mean (SD)	-4.8 (16.99)	-2.4 (16.65)	-1.8 (17.04)	-2.1 (16.81)	-0.7 (19.44)
Median	-4.0	0.0	-2.0	-1.0	-0.5
Min, Max	-58, 37	-52, 35	-43, 51	-52, 51	-48, 60

Age: <65, Parameter: QTcB interval (msec)

Visit	Placebo N=123	SM-13496 40 mg N=113	SM-13496 80 mg N=119	SM-13496 Total N=232	Risperidone 4 mg N=62
Baseline					
n	123	113	119	232	62
Mean (SD)	417.7 (23.87)	414.1 (22.14)	413.3 (26.48)	413.7 (24.42)	414.4 (23.36)
Median	418.0	414.0	412.0	414.0	413.0
Min, Max	352, 471	367, 477	367, 496	367, 496	354, 456
LOCF Endpoint					
n	122	113	117	230	62
Baseline mean (SD)	417.7 (23.96)	414.1 (22.14)	413.1 (26.64)	413.6 (24.49)	414.4 (23.36)
Mean (SD)	-4.2 (20.00)	-2.7 (20.66)	-0.7 (22.39)	-1.7 (21.53)	-1.4 (24.73)
Median	-3.0	-2.0	-1.0	-1.0	2.5
Min, Max	-66, 46	-52, 46	-63, 66	-63, 66	-64, 68

Abbildung 362: EKG Analyse nach Geschlecht (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - < 65 Jahre

Table 15.3-73 Electrocardiogram by Age - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Age: >=65, Parameter: QTcF interval (msec)

Visit	Placebo N=9	SM-13496 40 mg N=14	SM-13496 80 mg N=12	SM-13496 Total N=26	Risperidone 4 mg N=3
Baseline					
n	9	14	12	26	3
Mean (SD)	413.3 (32.51)	407.3 (23.63)	399.6 (21.16)	403.7 (22.42)	434.7 (28.04)
Median	401.0	414.0	406.0	408.0	441.0
Min, Max	377, 477	363, 442	360, 424	360, 442	404, 459
LOCF Endpoint					
n	8	14	10	24	3
Baseline mean (SD)	414.9 (34.40)	407.3 (23.63)	398.3 (23.15)	403.5 (23.36)	434.7 (28.04)
Mean (SD)	5.5 (21.80)	-2.8 (21.47)	7.2 (16.36)	1.4 (19.76)	-3.7 (15.53)
Median	4.0	-2.5	10.5	3.0	1.0
Min, Max	-25, 41	-37, 27	-15, 26	-37, 27	-21, 9

Age: >=65, Parameter: QTcB interval (msec)

Visit	Placebo N=9	SM-13496 40 mg N=14	SM-13496 80 mg N=12	SM-13496 Total N=26	Risperidone 4 mg N=3
Baseline					
n	9	14	12	26	3
Mean (SD)	423.1 (33.03)	418.1 (29.89)	407.3 (27.11)	413.1 (28.60)	442.0 (11.79)
Median	416.0	425.0	408.0	418.5	445.0
Min, Max	383, 482	364, 466	369, 456	364, 466	429, 452
LOCF Endpoint					
n	8	14	10	24	3
Baseline mean (SD)	424.0 (35.19)	418.1 (29.89)	403.2 (27.65)	411.9 (29.33)	442.0 (11.79)
Mean (SD)	-1.4 (20.82)	-6.0 (24.87)	3.1 (19.81)	-2.2 (22.89)	-9.3 (11.72)
Median	-4.0	-3.5	1.0	-3.5	-14.0
Min, Max	-35, 30	-49, 37	-23, 40	-49, 40	-18, 4

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 363: EKG Analyse nach Geschlecht (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - ≥ 65 Jahre

Table 15.3-72 Electrocardiogram by Sex - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Sex: Female, Parameter: QTcF interval (msec)

Visit	Placebo N=58	SM-13496 40 mg N=51	SM-13496 80 mg N=48	SM-13496 Total N=99	Risperidone 4 mg N=29
Baseline					
n	58	51	48	99	29
Mean (SD)	413.0 (23.65)	406.8 (17.72)	408.6 (22.69)	407.7 (20.20)	408.6 (22.08)
Median	412.0	407.0	408.5	407.0	404.0
Min, Max	352, 477	357, 442	359, 468	357, 468	370, 466
LOCF Endpoint					
n	58	51	46	97	29
Baseline mean (SD)	413.0 (23.65)	406.8 (17.72)	408.7 (23.19)	407.7 (20.41)	408.6 (22.08)
Mean (SD)	-5.5 (18.49)	-1.9 (19.37)	-0.8 (16.82)	-1.4 (18.12)	1.1 (22.41)
Median	-5.5	-5.0	-3.5	-4.0	-1.0
Min, Max	-57, 41	-52, 35	-35, 51	-52, 51	-36, 60

Sex: Female, Parameter: QTcB interval (msec)

Visit	Placebo N=58	SM-13496 40 mg N=51	SM-13496 80 mg N=48	SM-13496 Total N=99	Risperidone 4 mg N=29
Baseline					
n	58	51	48	99	29
Mean (SD)	423.7 (25.45)	420.7 (19.33)	422.1 (28.36)	421.4 (24.02)	416.6 (21.66)
Median	425.0	421.0	423.5	423.0	413.0
Min, Max	352, 482	364, 466	373, 496	364, 496	383, 456
LOCF Endpoint					
n	58	51	46	97	29
Baseline mean (SD)	423.7 (25.45)	420.7 (19.33)	421.5 (28.83)	421.1 (24.17)	416.6 (21.66)
Mean (SD)	-4.5 (19.89)	-3.6 (23.62)	-3.2 (20.15)	-3.4 (21.93)	-0.1 (27.68)
Median	-3.0	-6.0	-8.5	-7.0	4.0
Min, Max	-66, 46	-49, 46	-37, 58	-49, 58	-64, 68

Abbildung 364: EKG Analyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Frauen

Table 15.3-72 Electrocardiogram by Sex - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Sex: Male, Parameter: QTcF interval (msec)

Visit	Placebo N=74	SM-13496 40 mg N=76	SM-13496 80 mg N=83	SM-13496 Total N=159	Risperidone 4 mg N=36
Baseline					
n	74	76	83	159	36
Mean (SD)	400.4 (20.66)	399.7 (20.95)	398.1 (19.95)	398.9 (20.38)	405.1 (22.11)
Median	397.0	397.5	398.0	398.0	402.5
Min. Max	350. 442	360. 461	356. 443	356. 461	361. 459
LOCF Endpoint					
n	72	76	81	157	36

Baseline mean (SD)	400.6 (20.84)	399.7 (20.95)	397.6 (19.74)	398.6 (20.30)	405.1 (22.11)
Mean (SD)	-3.0 (16.50)	-2.9 (15.59)	-1.3 (17.36)	-2.1 (16.49)	-2.4 (16.29)
Median	-3.5	0.0	-2.0	0.0	0.0
Min, Max	-58, 37	-48, 28	-43, 34	-48, 34	-48, 21

Sex: Male, Parameter: QTcB interval (msec)

	Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 80 mg	SM-13496 Total	Risperidone 4 mg
Visit	N=74	N=76	N=83	N=159	N=36
Baseline					
n	74	76	83	159	36
Mean (SD)	413.7 (22.90)	410.5 (24.46)	407.3 (23.88)	408.8 (24.14)	414.8 (25.40)
Median	415.0	412.0	407.0	409.0	415.5
Min, Max	361, 471	367, 477	367, 469	367, 477	354, 456
LOCF Endpoint					
n	72	76	81	157	36
Baseline mean (SD)	413.5 (23.19)	410.5 (24.46)	407.1 (24.14)	408.7 (24.28)	414.8 (25.40)
Mean (SD)	-3.6 (20.18)	-2.8 (19.34)	1.2 (23.17)	-0.7 (21.43)	-3.1 (21.49)
Median	-3.0	-1.0	1.0	1.0	-4.5
Min, Max	-49, 38	-52, 37	-63, 66	-63, 66	-52, 30

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 365: EKG Analyse nach Geschlecht (Männer vs. Frauen) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie - Männer

Table 15.3-71 Electrocardiogram by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Japan, Parameter: RR interval (msec)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	33
Mean (SD)	840.6 (138.56)	857.5 (150.46)	889.7 (144.23)	873.7 (147.66)	897.4 (166.54)
Median	829.0	872.0	882.0	876.0	912.0
Min, Max	579, 1286	585, 1233	576, 1214	576, 1233	604, 1228
LOCF Endpoint					
n	63	64	63	127	33
Baseline mean (SD)	840.6 (138.56)	857.5 (150.46)	892.3 (145.36)	874.8 (148.39)	897.4 (166.54)
Mean (SD)	15.1 (154.26)	26.9 (160.96)	-8.0 (155.05)	9.6 (158.41)	15.5 (211.00)
Median	-5.0	30.5	4.0	13.0	-6.0
Min, Max	-330, 393	-355, 334	-487, 311	-487, 334	-427, 707

Country: Japan, Parameter: QT interval (msec)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	33
Mean (SD)	374.9 (30.25)	376.2 (32.30)	379.4 (28.05)	377.8 (30.16)	384.2 (35.14)
Median	378.0	374.5	382.0	380.0	380.0
Min, Max	312, 444	314, 444	323, 465	314, 465	328, 472
LOCF Endpoint					
n	63	64	63	127	33
Baseline mean (SD)	374.9 (30.25)	376.2 (32.30)	379.8 (28.18)	378.0 (30.26)	384.2 (35.14)
Mean (SD)	-0.3 (29.40)	0.7 (27.01)	1.1 (26.67)	0.9 (26.73)	3.7 (34.66)
Median	-1.0	-3.0	-4.0	-4.0	-8.0
Min, Max	-65, 79	-85, 51	-48, 65	-85, 65	-68, 87

Country: Japan, Parameter: PR interval (msec)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	32
Mean (SD)	159.8 (21.91)	156.1 (19.02)	159.7 (21.04)	157.9 (20.07)	157.2 (18.56)
Median	158.0	155.0	157.0	156.0	160.5
Min, Max	114, 229	123, 197	125, 217	123, 217	122, 196
LOCF Endpoint					
n	63	64	63	127	32
Baseline mean (SD)	159.8 (21.91)	156.1 (19.02)	159.0 (20.93)	157.5 (19.96)	157.2 (18.56)
Mean (SD)	-3.0 (11.00)	-0.8 (12.78)	-1.9 (12.63)	-1.4 (12.66)	0.8 (14.99)
Median	-1.0	-1.0	-3.0	-3.0	0.0
Min, Max	-28, 18	-36, 38	-35, 41	-36, 41	-22, 56

Abbildung 366: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 1

Table 15.3.71 Electrocardiogram by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Japan, Parameter: QRS duration (msec)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	33
Mean (SD)	90.6 (9.85)	94.2 (11.33)	94.1 (9.07)	94.1 (10.21)	93.6 (6.56)
Median	93.0	92.5	95.0	94.0	95.0
Min, Max	71, 108	74, 144	73, 113	73, 144	80, 103
LOCF Endpoint					
n	63	64	63	127	33
Baseline mean (SD)	90.6 (9.85)	94.2 (11.33)	94.0 (9.03)	94.1 (10.21)	93.6 (6.56)
Mean (SD)	2.0 (6.66)	-1.5 (8.64)	0.2 (5.82)	-0.7 (7.40)	1.1 (6.49)
Median	1.0	-1.5	1.0	-1.0	1.0
Min, Max	-12, 20	-31, 23	-14, 14	-31, 23	-9, 19

Country: Japan, Parameter: QTcF interval (msec)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	33
Mean (SD)	398.4 (21.62)	397.1 (20.54)	396.1 (20.87)	396.6 (20.63)	399.7 (23.34)
Median	399.0	396.0	395.0	396.0	395.0
Min, Max	350, 445	357, 442	356, 467	356, 467	361, 459
LOCF Endpoint					
n	63	64	63	127	33
Baseline mean (SD)	398.4 (21.62)	397.1 (20.54)	395.8 (21.12)	396.5 (20.76)	399.7 (23.34)
Mean (SD)	-2.7 (16.13)	-3.2 (15.61)	2.1 (16.48)	-0.6 (16.21)	1.6 (20.54)
Median	-4.0	-3.0	4.0	0.0	2.0
Min, Max	-39, 41	-42, 28	-25, 51	-42, 51	-38, 60

Country: Japan, Parameter: QTcB interval (msec)

Visit	Placebo N=63	SM-13496 40 mg N=64	SM-13496 80 mg N=65	SM-13496 Total N=129	Risperidone 4 mg N=33
Baseline					
n	63	64	65	129	33
Mean (SD)	411.0 (24.09)	408.5 (21.83)	405.2 (25.32)	406.8 (23.61)	408.2 (25.41)
Median	410.0	409.5	404.0	407.0	406.0
Min, Max	352, 468	364, 454	367, 468	364, 468	354, 456
LOCF Endpoint					
n	63	64	63	127	33
Baseline mean (SD)	411.0 (24.09)	408.5 (21.83)	404.5 (25.33)	406.5 (23.62)	408.2 (25.41)
Mean (SD)	-3.9 (19.73)	-5.2 (20.76)	2.7 (21.79)	-1.3 (21.56)	0.8 (26.70)
Median	-3.0	-7.0	2.0	-3.0	4.0
Min, Max	-48, 46	-52, 43	-35, 66	-52, 66	-64, 68

Abbildung 367: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Japan Teil 2

Table 15.3-71 Electrocardiogram by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Taiwan, Parameter: RR interval (msec)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	858.1 (136.11)	856.4 (119.24)	831.2 (137.33)	843.3 (128.71)	846.5 (100.48)
Median	868.0	835.0	826.5	834.0	829.0
Min, Max	627, 1136	660, 1124	615, 1096	615, 1124	711, 1048
LOCF Endpoint					
n	37	35	37	72	17
Baseline mean (SD)	859.8 (137.57)	856.4 (119.24)	834.6 (137.58)	845.2 (128.55)	846.5 (100.48)
Mean (SD)	-30.8 (172.91)	-32.3 (142.90)	-16.9 (166.54)	-24.4 (154.61)	40.4 (128.26)
Median	-37.0	-56.0	-2.0	-19.0	52.0
Min, Max	-414, 310	-285, 325	-354, 295	-354, 325	-226, 310

Country: Taiwan, Parameter: QT interval (msec)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	392.6 (36.01)	388.3 (18.50)	383.6 (26.24)	385.9 (22.83)	387.9 (25.66)
Median	389.5	390.0	379.0	385.0	386.0
Min, Max	321, 469	354, 437	343, 446	343, 446	352, 444
LOCF Endpoint					
n	37	35	37	72	17
Baseline mean (SD)	393.2 (36.32)	388.3 (18.50)	384.1 (26.39)	386.2 (22.84)	387.9 (25.66)
Mean (SD)	-8.1 (35.90)	-9.1 (30.68)	-7.4 (32.56)	-8.3 (31.45)	-1.4 (25.74)
Median	-9.0	-7.0	-5.0	-6.5	-3.0
Min, Max	-95, 48	-73, 50	-78, 63	-78, 63	-44, 44

Country: Taiwan, Parameter: PR interval (msec)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	160.3 (24.20)	152.9 (16.55)	150.7 (18.95)	151.7 (17.75)	161.4 (15.96)
Median	157.0	152.0	146.5	149.0	160.0
Min, Max	103, 219	123, 205	102, 196	102, 205	127, 194
LOCF Endpoint					
n	37	35	36	71	17

Country: Taiwan, Parameter: PR interval (msec)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline mean (SD)	159.9 (24.39)	152.9 (16.55)	150.8 (19.47)	151.8 (17.99)	161.4 (15.96)
Mean (SD)	-0.2 (15.82)	-0.6 (12.32)	2.0 (14.19)	0.7 (13.27)	4.0 (13.43)
Median	3.0	-1.0	2.0	0.0	5.0
Min, Max	-39, 47	-28, 20	-32, 34	-32, 34	-17, 26

Abbildung 368: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 1

Table 15.3-71 Electrocardiogram by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Taiwan, Parameter: QRS duration (msec)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	89.6 (7.98)	89.7 (9.69)	90.1 (17.34)	89.9 (14.11)	96.5 (9.71)
Median	89.0	88.0	89.5	89.0	100.0
Min, Max	76, 109	72, 116	65, 154	65, 154	77, 108
LOCF Endpoint					
n	37	35	37	72	17
Baseline mean (SD)	89.8 (7.89)	89.7 (9.69)	90.5 (17.42)	90.1 (14.11)	96.5 (9.71)
Mean (SD)	-1.9 (5.82)	-2.0 (10.23)	0.6 (8.17)	-0.7 (9.26)	-3.1 (5.27)
Median	-1.0	-2.0	0.0	-1.0	-2.0
Min, Max	-15, 10	-41, 18	-17, 21	-41, 21	-14, 7

Country: Taiwan, Parameter: QTcF interval (msec)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	414.0 (24.09)	410.1 (16.63)	409.4 (22.16)	409.8 (19.57)	410.5 (16.01)
Median	414.5	409.0	407.5	409.0	406.0
Min, Max	356, 477	382, 447	374, 468	374, 468	391, 441
LOCF Endpoint					
n	37	35	37	72	17
Baseline mean (SD)	414.4 (24.32)	410.1 (16.63)	409.4 (22.46)	409.8 (19.71)	410.5 (16.01)
Mean (SD)	-4.3 (17.24)	-4.8 (18.73)	-5.6 (16.63)	-5.2 (17.56)	-7.5 (16.29)
Median	-3.0	0.0	-4.0	-3.5	-10.0
Min, Max	-57, 31	-52, 19	-37, 28	-52, 28	-36, 29

Country: Taiwan, Parameter: QTcB interval (msec)

Visit	Placebo N=38	SM-13496 40 mg N=35	SM-13496 80 mg N=38	SM-13496 Total N=73	Risperidone 4 mg N=17
Baseline					
n	38	35	38	73	17
Mean (SD)	425.7 (23.53)	422.0 (22.90)	423.4 (27.84)	422.7 (25.42)	422.4 (15.23)
Median	424.5	424.0	420.5	423.0	421.0
Min, Max	375, 482	384, 476	380, 496	380, 496	399, 455
LOCF Endpoint					
n	37	35	37	72	17
Baseline mean (SD)	425.9 (23.80)	422.0 (22.90)	423.1 (28.17)	422.6 (25.57)	422.4 (15.23)
Mean (SD)	-2.3 (18.90)	-2.3 (20.28)	-4.6 (20.23)	-3.5 (20.15)	-10.6 (18.45)
Median	-2.0	0.0	-5.0	-2.0	-8.0
Min, Max	-36, 43	-45, 37	-55, 31	-55, 37	-50, 20

Abbildung 369: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Taiwan Teil 2

Table 15.3-71 Electrocardiogram by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Korea, Parameter: RR interval (msec)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	857.2 (160.55)	838.5 (158.10)	886.8 (197.77)	862.6 (179.07)	926.7 (181.92)
Median	850.0	824.5	858.0	850.5	907.0
Min, Max	549, 1347	584, 1269	548, 1365	548, 1365	712, 1231
LOCF Endpoint					
n	31	28	27	55	15
Baseline mean (SD)	857.2 (160.55)	838.5 (158.10)	869.3 (178.22)	853.6 (167.43)	926.7 (181.92)
Mean (SD)	-5.1 (140.61)	3.6 (183.63)	-11.5 (127.29)	-3.8 (157.22)	-25.6 (160.86)
Median	1.0	1.5	-23.0	-23.0	-46.0
Min, Max	-432, 267	-377, 358	-223, 253	-377, 358	-378, 258

Country: Korea, Parameter: QT interval (msec)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	389.2 (29.87)	380.1 (31.97)	388.0 (37.20)	384.1 (34.59)	405.8 (34.47)
Median	390.0	373.5	384.0	379.5	400.0
Min, Max	314, 438	343, 458	320, 482	320, 482	347, 496
LOCF Endpoint					
n	30	28	27	55	15
Baseline mean (SD)	391.7 (26.86)	380.1 (31.97)	384.5 (32.94)	382.3 (32.22)	405.8 (34.47)
Mean (SD)	-7.7 (31.22)	4.1 (35.37)	-3.7 (18.69)	0.3 (28.45)	-1.8 (28.02)
Median	-10.0	4.5	-4.0	-2.0	0.0
Min, Max	-78, 50	-57, 80	-44, 40	-57, 80	-44, 46

Country: Korea, Parameter: PR interval (msec)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	156.9 (21.37)	159.9 (26.27)	164.3 (16.00)	162.1 (21.67)	165.9 (23.64)
Median	153.0	156.5	164.5	162.5	176.0
Min, Max	113, 219	111, 215	142, 203	111, 215	115, 205
LOCF Endpoint					
n	30	28	27	55	15
Baseline mean (SD)	157.3 (21.62)	159.9 (26.27)	163.8 (16.08)	161.8 (21.76)	165.9 (23.64)
Mean (SD)	-0.3 (15.21)	0.5 (14.49)	-2.6 (12.05)	-1.0 (13.32)	-4.1 (15.27)
Median	2.0	1.0	-3.0	-1.0	-5.0
Min, Max	-34, 25	-40, 38	-25, 22	-40, 38	-33, 23

Abbildung 370: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 1

Table 15.3-71 Electrocardiogram by Country - Change from Baseline

Safety Analysis Set

Country: Korea, Parameter: QRS duration (msec)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	91.2 (10.85)	90.1 (10.61)	92.9 (10.82)	91.5 (10.71)	97.5 (17.25)
Median	88.0	90.0	92.5	91.5	92.0
Min, Max	75, 124	68, 107	76, 127	68, 127	80, 142
LOCF Endpoint					
n	31	28	27	55	15
Baseline mean (SD)	91.2 (10.85)	90.1 (10.61)	93.1 (11.00)	91.6 (10.80)	97.5 (17.25)
Mean (SD)	-1.1 (6.93)	-0.3 (8.24)	-0.1 (7.11)	-0.2 (7.64)	-1.0 (8.75)
Median	-1.0	0.5	-1.0	-1.0	1.0
Min, Max	-14, 20	-17, 27	-13, 17	-17, 27	-27, 9

Country: Korea, Parameter: QTcF interval (msec)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	411.2 (19.02)	405.4 (19.29)	405.6 (18.72)	405.5 (18.84)	417.7 (20.26)
Median	409.0	404.0	403.0	404.0	417.0
Min, Max	383, 442	370, 461	378, 435	370, 461	389, 466
LOCF Endpoint					
n	30	28	27	55	15
Baseline mean (SD)	412.1 (18.60)	405.4 (19.29)	404.5 (18.15)	405.0 (18.57)	417.7 (20.26)
Mean (SD)	-6.9 (20.21)	2.1 (18.19)	-2.5 (18.17)	-0.1 (18.16)	1.3 (18.48)
Median	-5.0	2.5	-2.0	0.0	5.0
Min, Max	-58, 37	-39, 35	-43, 34	-43, 35	-48, 36

Country: Korea, Parameter: QTcB interval (msec)

Visit	Placebo N=31	SM-13496 40 mg N=28	SM-13496 80 mg N=28	SM-13496 Total N=56	Risperidone 4 mg N=15
Baseline					
n	31	28	28	56	15
Mean (SD)	423.2 (23.02)	419.3 (22.76)	415.6 (22.18)	417.4 (22.34)	424.3 (23.36)
Median	423.0	420.0	414.5	416.0	425.0
Min, Max	377, 471	379, 477	373, 472	373, 477	383, 456
LOCF Endpoint					
n	30	28	27	55	15
Baseline mean (SD)	423.2 (23.42)	419.3 (22.76)	415.7 (22.60)	417.5 (22.54)	424.3 (23.36)
Mean (SD)	-6.5 (22.13)	0.9 (22.86)	-1.9 (25.05)	-0.5 (23.78)	2.7 (23.37)
Median	-5.0	6.5	0.0	4.0	5.0
Min, Max	-66, 32	-48, 46	-63, 46	-63, 46	-52, 36

- At each post-baseline visit, only data from subjects with both baseline and the corresponding visit values available were used to compute statistical summaries.

Abbildung 371: EKG Analyse nach Region (Japan vs. Taiwan vs. Korea) aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Korea Teil 2

4.3.1.3.2.2.13.2 Studie D1050231

Table 14.3.5.1.2
Electrocardiogram (ECG) Results - Change from Baseline
ECG Subgroup - Safety Population

ECG Parameter (unit)/ Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 40 mg (N=8)	Lurasidone 120 mg (N=11)	Combined Lurasidone (N=19)	Olanzapine 15 mg (N=7)	Placebo (N=7)
Number of ECGs Conducted at Baseline Visit	n	8	11	19	7	7
1	n (%)	0	1 (9.1%)	1 (5.3%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)
2	n (%)	0	0	0	0	0
3	n (%)	8 (100%)	10 (90.9%)	18 (94.7%)	6 (85.7%)	3 (42.9%)
Heart Rate (bpm):						
LOCF Endpoint	n	8	11	19	7	7
	Baseline Mean (SD)	74.6 (14.8)	69.8 (11.6)	71.8 (12.9)	73.9 (15.0)	74.1 (12.3)
	Mean (SD)	0.4 (10.7)	0.2 (16.0)	0.3 (13.7)	6.9 (12.0)	2.9 (8.0)
	Median	3.5	1.0	1.0	4.0	5.0
	Min, Max	-17, 12	-22, 34	-22, 34	-9, 27	-15, 8
RR Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	8	11	19	7	7
	Baseline Mean (SD)	837.1 (186.0)	883.3 (154.7)	863.8 (165.2)	844.7 (185.3)	828.0 (131.8)
	Mean (SD)	-12.3 (121.2)	20.1 (189.9)	6.5 (161.3)	-95.6 (156.9)	-32.1 (81.4)
	Median	-49.0	-5.0	-17.0	-45.0	-54.0
	Min, Max	-140, 181	-309, 305	-309, 305	-403, 63	-91, 149
PR Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	8	11	19	7	7
	Baseline Mean (SD)	153.0 (20.7)	165.1 (17.0)	160.0 (19.1)	152.4 (8.1)	170.7 (31.4)
	Mean (SD)	0.8 (12.3)	3.6 (18.8)	2.4 (16.0)	6.0 (5.0)	3.3 (15.2)
	Median	-2.5	2.0	0.0	6.0	5.0
	Min, Max	-18, 15	-30, 43	-30, 43	-2, 12	-18, 28
QRS Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	8	11	19	7	7
	Baseline Mean (SD)	88.9 (5.2)	90.4 (5.7)	89.7 (5.4)	89.9 (9.9)	91.9 (7.3)
	Mean (SD)	0.9 (10.2)	0.6 (8.9)	0.7 (9.2)	2.9 (4.2)	1.3 (8.0)
	Median	4.0	0.0	1.0	5.0	1.0
	Min, Max	-13, 15	-18, 14	-18, 15	-6, 6	-10, 12
QT Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	8	11	19	7	7
	Baseline Mean (SD)	372.1 (37.3)	385.5 (27.1)	379.8 (31.5)	371.6 (31.3)	369.9 (13.4)
	Mean (SD)	2.6 (25.4)	7.1 (38.6)	5.2 (32.9)	-8.9 (12.9)	-3.1 (17.5)
	Median	10.5	7.0	7.0	-3.0	-6.0
	Min, Max	-36, 31	-70, 67	-70, 67	-25, 8	-23, 23
QTcB Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	8	11	19	7	7
	Baseline Mean (SD)	409.5 (19.0)	412.4 (15.9)	411.2 (16.8)	408.0 (29.4)	409.1 (21.7)
	Mean (SD)	5.6 (14.5)	3.7 (15.0)	4.5 (14.4)	11.9 (27.6)	3.6 (15.6)
	Median	-0.5	2.0	2.0	9.0	1.0
	Min, Max	-6, 30	-22, 27	-22, 30	-24, 68	-14, 30
QTcF Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	8	11	19	7	7
	Baseline Mean (SD)	396.1 (18.9)	402.8 (11.8)	400.0 (15.1)	394.9 (21.8)	395.3 (11.6)
	Mean (SD)	4.5 (14.6)	4.8 (16.1)	4.7 (15.1)	4.9 (16.5)	1.3 (13.2)
	Median	7.0	6.0	7.0	3.0	-1.0
	Min, Max	-15, 23	-23, 24	-23, 24	-16, 38	-16, 25

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. For subjects in the ECG Subgroup, Baseline is the average of up to three measurements. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the open-label (OL) phase, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the OL phase.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older or subjects with known cardiovascular disease.
Source Data: Listing 16.2.9.1 Electrocardiograms

Abbildung 372: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 38: Electrocardiogram Shift from Baseline to Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpoint (Safety Population)

	Number of Subjects (%)[a]				
	Lurasidone				
Shift from Baseline[b]	40 mg (N=119)	120 mg (N=118)	Combined (N=237)	Olanzapine (N=122)	Placebo (N=116)
Safety Population					
LOCF Endpoint, n	117	110	227	121	109
Normal to abnormal[c]	14 (12.0)	17 (15.5)	31 (13.7)	20 (16.5)	22 (20.2)
Abnormal to normal	15 (12.8)	11 (10.0)	26 (11.5)	5 (4.1)	11 (10.1)
ECG Subgroup					
LOCF Endpoint, n	8	11	19	7	7
Normal to abnormal[c]	0	2 (18.2)	2 (10.5)	0	2 (28.6)
Abnormal to normal	1 (12.5)	1 (9.1)	2 (10.5)	0	1 (14.3)

[a] Percentages are based on the number within each treatment group with a Baseline and LOCF Endpoint value for the overall electrocardiogram assessment.
[b] Baseline is defined as the last measurement collected prior to or on the date of randomization. For subjects in the ECG Subgroup, Baseline is the average of 3 measurements. The LOCF Endpoint is defined as the last post-Baseline measurement collected through either the Week 6 visit day (for subjects entering into the open-label phase) or within 7 days after double-blind phase study medication discontinuation (for discontinued subjects not entering into the open-label phase).
[c] Normal and abnormal are overall assessments by the central ECG reading.
Abbreviations: ECG = electrocardiogram; N, n = number of subjects.
Source: Table 14.3.5.2.1 and Table 14.3.5.2.2.

Abbildung 373: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 40: Number and Percentage of Subjects with Abnormal Electrocardiogram Values (Safety Population)

ECG Parameter	Lurasidone 40 mg n/m[a] (%)[b]	Lurasidone 120 mg n/m[a] (%)[b]	Olanzapine 15 mg n/m[a] (%)[b]	Placebo n/m[a] (%)[b]
Heart rate (bpm)/Abnormal (≥100 bpm)				
Baseline[c]	6/119 (5.0)	5/118 (4.2)	2/122 (1.6)	2/116 (1.7)
Overall[d]	11/117 (9.4)	11/110 (10.0)	22/121 (18.2)	15/109 (13.8)
PR interval (msec)/Abnormal (≥210 msec)				
Baseline[c]	1/119 (0.8)	1/118 (0.8)	0/122	3/116 (2.6)
Overall[d]	1/117 (0.9)	3/110 (2.7)	2/121 (1.7)	6/109 (5.5)
QRS interval (msec)/Abnormal (≥120 msec)				
Baseline[c]	0/119	0/118	0/122	0/116
Overall[d]	0/117	0/110	0/121	0/109
QT interval (msec)/Abnormal (>500 msec)				
Baseline[c]	0/119	0/118	0/122	0/116
Overall[d]	0/117	0/110	0/121	0/109
ECG Subgroup				
Heart rate (bpm)/Abnormal (≥100 bpm)				
Baseline[c]	0/8	0/11	0/7	0/7
Overall[d]	1/8 (12.5)	1/11 (9.1)	2/7 (28.6)	1/7 (14.3)
PR interval (msec)/Abnormal (≥210 msec)				
Baseline[c]	0/8	0/11	0/7	2/7 (28.6)
Overall[d]	0/8	1/11 (9.1)	0/7	1/7 (14.3)
QRS interval (msec)/Abnormal (≥120 msec)				
Baseline[c]	0/8	0/11	0/7	0/7
Overall[d]	0/8	0/11	0/7	0/7
QT interval (msec)/Abnormal (>500 msec)				
Baseline[c]	0/8	0/11	0/7	0/7
Overall[d]	0/8	0/11	0/7	0/7

[a] m = Number of subjects with a non-missing measurement; n = number of subjects satisfying the predefined criteria.
[b] % = percentage of subjects meeting predefined criteria.
[c] Baseline is defined as the last measurement collected prior to or on the date of randomization; LOCF Endpoint is defined as the last post-Baseline measurement collected through either the Week 6 visit day (for subjects entering into the open-label phase) or within 7 days after double-blind phase study medication discontinuation (for discontinued subjects not entering into the open-label phase).
[d] Overall percentages are based on a subject's maximum increase from Baseline through LOCF Endpoint.
Abbreviations: ECG = electrocardiogram; LOCF = last observation carried forward.
Source: Table 14.3.5.3.1 and Table 14.3.5.3.2.

Abbildung 374: Patienten mit anormalen EKG-Werten Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.13.3 Studie D1050233

Table 14.3.5.1.2
Electrocardiogram (ECG) Results - Change from Baseline
ECG Subgroup - Safety Population

ECG Parameter (unit)/ Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=13)	Lurasidone 160 mg (N=15)	Combined Lurasidone (N=28)	Quetiapine XR 600 mg (N=8)	Placebo (N=11)
Number of ECGs Conducted at Baseline Visit	n	13	15	28	8	11
1	n (%)	0	4 (26.7%)	4 (14.3%)	2 (25.0%)	2 (18.2%)
2	n (%)	0	0	0	0	0
3	n (%)	13 (100%)	11 (73.3%)	24 (85.7%)	6 (75.0%)	9 (81.8%)
Heart Rate (bpm):						
LOCF Endpoint	n	13	15	28	8	11
	Baseline Mean (SD)	77.5 (13.2)	76.5 (12.2)	77.0 (12.5)	77.4 (15.1)	73.2 (13.2)
	Mean (SD)	-3.8 (19.6)	1.0 (12.7)	-1.2 (16.1)	2.3 (10.0)	2.1 (9.6)
	Median	0.0	1.0	0.5	4.5	4.0
	Min, Max	-34, 40	-18, 28	-34, 40	-15, 12	-16, 20
RR Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	13	15	28	8	11
	Baseline Mean (SD)	796.6 (143.5)	806.5 (135.4)	801.9 (136.7)	796.6 (122.6)	842.7 (135.9)
	Mean (SD)	40.2 (216.8)	12.2 (126.2)	25.2 (171.3)	-17.9 (118.0)	-23.1 (129.8)
	Median	4.0	-12.0	-4.0	-55.5	-43.0
	Min, Max	-459, 359	-190, 244	-459, 359	-129, 221	-277, 227
PR Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	13	15	28	8	11
	Baseline Mean (SD)	159.5 (16.6)	156.9 (20.6)	158.1 (18.5)	167.9 (15.1)	157.0 (21.2)
	Mean (SD)	1.5 (6.4)	-0.2 (9.5)	0.6 (8.1)	-0.4 (8.3)	-5.4 (12.3)
	Median	1.0	-1.0	0.5	3.5	-3.0
	Min, Max	-13, 14	-21, 17	-21, 17	-17, 7	-33, 11
QRS Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	13	15	28	8	11
	Baseline Mean (SD)	94.0 (11.0)	90.5 (9.3)	92.1 (10.1)	89.0 (8.5)	92.5 (17.5)
	Mean (SD)	-0.7 (6.1)	-0.9 (4.8)	-0.8 (5.3)	-3.3 (3.2)	3.2 (4.0)
	Median	0.0	-1.0	-0.5	-4.5	4.0
	Min, Max	-10, 9	-9, 10	-10, 10	-6, 2	-5, 8
QT Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	13	15	28	8	11
	Baseline Mean (SD)	380.9 (31.4)	385.6 (32.0)	383.4 (31.2)	378.5 (28.7)	370.6 (36.0)
	Mean (SD)	1.2 (35.8)	-0.6 (18.2)	0.3 (27.3)	0.9 (23.2)	6.8 (20.2)
	Median	1.0	5.0	4.0	-7.5	8.0
	Min, Max	-69, 85	-46, 23	-69, 85	-20, 41	-38, 34
QTcB Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	13	15	28	8	11
	Baseline Mean (SD)	429.4 (18.6)	431.9 (20.3)	430.8 (19.2)	426.0 (10.2)	405.9 (24.3)
	Mean (SD)	-9.5 (24.7)	-1.8 (20.6)	-5.4 (22.5)	7.5 (8.3)	13.0 (17.8)
	Median	-6.0	-6.0	-6.0	11.5	13.0
	Min, Max	-50, 39	-41, 32	-50, 39	-6, 16	-17, 46
QTcF Interval (msec):						
LOCF Endpoint	n	13	15	28	8	11
	Baseline Mean (SD)	412.2 (17.8)	415.6 (20.1)	414.0 (18.8)	409.3 (11.4)	393.6 (25.6)
	Mean (SD)	-5.7 (14.4)	-1.8 (13.1)	-3.6 (13.6)	5.1 (8.0)	10.5 (13.1)
	Median	-7.0	2.0	-1.5	5.5	10.0
	Min, Max	-26, 26	-26, 16	-26, 26	-9, 17	-3, 40

Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. For subjects in the ECG Subgroup, Baseline is the average of up to three measurements. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older and subjects with known cardiovascular disease.
Source Data: Listing 16.2.9.1 Electrocardiograms

Abbildung 375: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 39: Electrocardiogram Shift from Baseline to Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpoint (Safety Population)

Lura sidone Shift from Baseline[b]	Number of Subjects (%)[a] 80 mg (N = 125)	160 mg (N = 121)	Combined (N = 246)	Quetiapine XR (N = 119)	Placebo (N = 121)
Safety population					
LOCF Endpoint, n	113	112	225	107	113
Normal to abnormal[c]	10 (8.8)	11 (9.8)	21 (9.3)	21 (19.6)	7 (6.2)
Abnormal to normal	5 (4.4)	5 (4.5)	10 (4.4)	4 (3.7)	5 (4.4)
ECG subgroup[d]					
LOCF Endpoint, n	13	15	28	8	11
Normal to abnormal[c]	2 (15.4)	5 (33.3)	7 (25.0)	0	1 (9.1)
Abnormal to normal	1 (7.7)	0	1 (3.6)	0	0

[a] Percentages were based on the number within each treatment group with a Baseline and LOCF Endpoint value for the overall ECG assessment.
[b] Baseline was defined as the last measurement collected prior to or on the date of randomization. For subjects in the ECG Subgroup, Baseline was the average of 3 measurements. The LOCF Endpoint was defined as the last post-Baseline measurement collected through either the Week 6 visit day (for subjects entering into the extension phase) or within 7 days after 6-week phase study medication discontinuation (for discontinued subjects not entering into the extension phase).
[c] Normal and abnormal were overall assessments by the central ECG reading.
[d] The ECG Subgroup were designated by the Investigator and were considered at risk for cardiac events by the Investigator, including subjects aged 55 and older and subjects with known cardiovascular disease.
Abbreviations: ECG = electrocardiogram; N, n = number of subjects.
Source: Table 14.3.5.2.1 and Table 14.3.5.2.2.

Abbildung 376: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.3.5.3.2
Number and Percentage of Subjects with Abnormal Electrocardiogram Values
ECG Subgroup - Safety Population

ECG Parameter (unit)/ Range/ Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone 80 mg (N=13)	Lurasidone 160 mg (N=15)	Combined Lurasidone (N=28)	Quetiapine XR 600 mg (N=8)	Placebo (N=11)
Heart Rate (bpm)						
Abnormal (>= 100 bpm)						
Baseline	n/m (%)	1/ 13 (7.7%)	0/ 15	1/ 28 (3.6%)	1/ 8 (12.5%)	1/ 11 (9.1%)
Week 2	n/m (%)	0/ 14	3/ 12 (25.0%)	3/ 26 (11.5%)	0/ 7	1/ 9 (11.1%)
Week 3	n/m (%)	0/ 13	1/ 11 (9.1%)	1/ 24 (4.2%)	0/ 7	0/ 8
Week 6	n/m (%)	0/ 13	3/ 12 (25.0%)	3/ 25 (12.0%)	3/ 9 (33.3%)	1/ 9 (11.1%)
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 13	4/ 15 (26.7%)	4/ 28 (14.3%)	1/ 8 (12.5%)	1/ 11 (9.1%)
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 13	4/ 15 (26.7%)	4/ 28 (14.3%)	1/ 8 (12.5%)	2/ 11 (18.2%)
PR Interval (msec)						
Abnormal (>= 210 msec)						
Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	0/ 11
Week 2	n/m (%)	0/ 14	0/ 12	0/ 26	0/ 7	0/ 9
Week 3	n/m (%)	0/ 13	0/ 11	0/ 24	0/ 7	0/ 8
Week 6	n/m (%)	0/ 13	0/ 12	0/ 25	0/ 9	0/ 9
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	0/ 11
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	0/ 11
QRS Interval (msec)						
Abnormal (>= 120 msec)						
Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	1/ 11 (9.1%)
Week 2	n/m (%)	0/ 14	0/ 12	0/ 26	0/ 7	0/ 9
Week 3	n/m (%)	0/ 13	0/ 11	0/ 24	0/ 7	0/ 8
Week 6	n/m (%)	0/ 13	0/ 12	0/ 25	0/ 9	1/ 9 (11.1%)
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	1/ 11 (9.1%)
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	1/ 11 (9.1%)
QT Interval (msec)						
Abnormal (> 500 msec)						
Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	0/ 11
Week 2	n/m (%)	0/ 14	0/ 12	0/ 26	0/ 7	0/ 9
Week 3	n/m (%)	0/ 13	0/ 11	0/ 24	0/ 7	0/ 8
Week 6	n/m (%)	0/ 13	0/ 12	0/ 25	0/ 9	0/ 9
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	0/ 11
Any Post-Baseline	n/m (%)	0/ 13	0/ 15	0/ 28	0/ 8	0/ 11

Note: m = Number of subjects with a non-missing measurement, n = Number of subjects satisfying the predefined criteria, % = Percentage of subjects meeting the predefined criteria.
Note: Baseline is the last measurement on or before the date of randomization. For subjects in the ECG Subgroup, Baseline is the average of up to three measurements. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement through the Week 6 visit day if entering the extension study, or within 7 days after treatment discontinuation if not entering the extension study.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older and subjects with known cardiovascular disease.
Note: 'Any Post-Baseline' percentages are based on a subject's maximum post-Baseline assessment value through LOCF Endpoint.
Source Data: Listing 16.2.9.1 Electrocardiograms

Abbildung 377: Patienten mit anormalen EKG-Werten Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.13.4 Studie D1050234

Table 14.3.5.1.2
Electrocardiogram (ECG) Results - Change from Baseline
ECG Subgroup - Safety Population

		Treatment Group					
	Statistic	L80-LUR (N=9)	L160-LUR (N=10)	LUR-LUR (N=19)	PBO-LUR (N=7)	ALL-LUR (N=26)	QXR-QXR (N=9)
Heart Rate (bpm):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	8	8	16	6	22	9
	Core BL Mean (SD)	81.3 (12.5)	78.8 (13.6)	80.0 (12.6)	71.3 (12.1)	77.6 (12.8)	80.8 (16.1)
	Mean (SD)	-5.1 (16.5)	1.5 (14.1)	-1.8 (15.2)	0.2 (12.0)	-1.3 (14.2)	0.0 (14.6)
	Median	-10.5	-2.0	-3.5	3.0	-2.0	0.0
	Min, Max	-27, 25	-11, 34	-27, 34	-18, 14	-27, 34	-27, 18
Change from Ext BL	n	8	8	16	6	22	9
	Ext BL Mean (SD)	71.6 (10.8)	79.4 (21.8)	75.5 (17.1)	74.0 (10.1)	75.1 (15.3)	83.3 (16.9)
	Mean (SD)	4.5 (22.4)	0.9 (8.9)	2.7 (16.6)	-2.5 (8.6)	1.3 (14.8)	-2.6 (18.7)
	Median	-2.0	4.5	2.0	-3.0	0.0	-5.0
	Min, Max	-23, 45	-13, 10	-23, 45	-16, 8	-23, 45	-27, 33
RR Interval (msec):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	8	8	16	6	22	9
	Core BL Mean (SD)	754.9 (118.1)	786.9 (152.3)	770.9 (132.7)	860.0 (138.6)	795.2 (137.1)	766.3 (129.8)
	Mean (SD)	61.3 (171.9)	-8.5 (105.0)	26.4 (142.3)	-12.8 (146.5)	15.7 (141.0)	-9.6 (128.3)
	Median	112.5	17.0	25.0	-31.5	17.0	-1.0
	Min, Max	-274, 284	-218, 133	-274, 284	-209, 161	-274, 284	-176, 173
Change from Ext BL	n	8	8	16	6	22	9
	Ext BL Mean (SD)	854.8 (128.8)	810.3 (234.0)	832.5 (183.9)	822.8 (106.8)	829.9 (164.0)	747.8 (157.8)
	Mean (SD)	-38.6 (220.1)	-31.9 (99.7)	-35.3 (165.1)	24.3 (91.3)	-19.0 (149.0)	9.0 (192.8)
	Median	15.0	-31.5	-22.0	38.5	-3.5	56.0
	Min, Max	-360, 248	-207, 90	-360, 248	-98, 144	-360, 248	-397, 271
PR Interval (msec):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	8	8	16	6	22	9
	Core BL Mean (SD)	155.4 (12.9)	163.1 (18.7)	159.3 (16.0)	164.0 (25.2)	160.5 (18.4)	169.0 (16.7)
	Mean (SD)	2.5 (6.0)	-8.4 (14.6)	-2.9 (12.1)	-5.7 (13.8)	-3.7 (12.3)	-17.0 (12.6)
	Median	2.0	-7.0	-0.5	-1.0	-0.5	-21.0
	Min, Max	-7, 12	-31, 13	-31, 13	-31, 7	-31, 13	-33, 6
Change from Ext BL	n	8	8	16	6	22	9
	Ext BL Mean (SD)	157.1 (14.1)	162.9 (14.6)	160.0 (14.2)	155.3 (18.2)	158.7 (15.0)	167.7 (20.3)
	Mean (SD)	0.8 (3.6)	-8.1 (15.9)	-3.7 (12.0)	3.0 (3.0)	-1.9 (10.7)	-15.7 (12.5)
	Median	1.0	-1.5	0.5	2.5	1.5	-19.0
	Min, Max	-4, 6	-42, 4	-42, 6	-1, 7	-42, 7	-36, 4
QRS Interval (msec):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	8	8	16	6	22	9
	Core BL Mean (SD)	95.4 (14.1)	89.1 (7.8)	92.3 (11.5)	99.7 (21.6)	94.3 (14.7)	93.1 (11.2)
	Mean (SD)	2.5 (7.5)	1.1 (6.6)	1.8 (6.9)	-0.8 (3.5)	1.1 (6.2)	-3.8 (6.7)
	Median	3.5	1.0	2.5	0.5	2.0	-2.0
	Min, Max	-12, 15	-8, 12	-12, 15	-6, 2	-12, 15	-13, 6
Change from Ext BL	n	8	8	16	6	22	9
	Ext BL Mean (SD)	96.9 (15.0)	89.0 (11.5)	92.9 (13.5)	104.0 (20.8)	96.0 (16.1)	88.3 (7.4)
	Mean (SD)	1.0 (7.0)	1.3 (8.5)	1.1 (7.5)	-5.2 (4.1)	-0.6 (7.2)	1.0 (6.1)
	Median	-1.0	1.5	1.0	-4.5	-1.5	1.0
	Min, Max	-6, 14	-14, 13	-14, 14	-12, -1	-14, 14	-9, 10
QT Interval (msec):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	8	8	16	6	22	9
	Core BL Mean (SD)	372.0 (32.1)	374.4 (33.2)	373.2 (31.6)	378.2 (39.5)	374.5 (33.0)	374.7 (25.7)
	Mean (SD)	8.6 (25.1)	-1.9 (18.4)	3.4 (21.9)	15.3 (26.0)	6.6 (23.1)	-4.2 (27.7)
	Median	13.5	2.0	9.0	15.5	9.0	-3.0
	Min, Max	-35, 47	-31, 21	-35, 47	-18, 46	-35, 47	-32, 42
Change from Ext BL	n	8	8	16	6	22	9
	Ext BL Mean (SD)	378.3 (24.2)	378.5 (40.4)	378.4 (32.1)	384.3 (38.7)	380.0 (33.2)	369.1 (32.0)
	Mean (SD)	2.4 (31.7)	-6.0 (19.3)	-1.8 (25.7)	9.2 (20.5)	1.2 (24.4)	1.3 (37.9)
	Median	10.5	-1.5	1.5	8.5	1.5	-6.0
	Min, Max	-42, 40	-43, 12	-43, 40	-17, 32	-43, 40	-67, 59

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. For subjects in the ECG Subgroup, Core Baseline is the average of up to three measurements. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older and subjects with known cardiovascular disease.
Source Data: Listing 16.2.9.1 Electrocardiograms.

Abbildung 378: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Teil 1

Table 14.3.5.1.2
Electrocardiogram (ECG) Results - Change from Baseline
ECG Subgroup - Safety Population

		Treatment Group					
	Statistic	L80-LUR (N=9)	L160-LUR (N=10)	LUR-LUR (N=19)	PBO-LUR (N=7)	ALL-LUR (N=26)	QXR-QXR (N=9)
QTcB Interval (msec):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	8	8	16	6	22	9
	Core BL Mean (SD)	430.0 (11.4)	425.0 (19.2)	427.5 (15.5)	409.7 (28.3)	422.6 (20.7)	430.7 (17.2)
	Mean (SD)	-6.3 (19.4)	1.3 (27.3)	-2.5 (23.2)	18.5 (13.3)	3.2 (22.8)	-2.4 (14.9)
	Median	-10.0	7.5	-4.5	15.5	7.0	1.0
	Min, Max	-27, 34	-58, 34	-58, 34	4, 42	-58, 42	-32, 17
Change from Ext BL	n	8	8	16	6	22	9
	Ext BL Mean (SD)	411.5 (23.8)	426.9 (18.3)	419.2 (22.0)	424.8 (29.9)	420.7 (23.7)	430.7 (14.7)
	Mean (SD)	12.3 (26.8)	-0.6 (14.2)	5.8 (21.8)	3.3 (6.4)	5.1 (18.7)	-2.4 (24.6)
	Median	12.5	1.0	1.0	5.5	2.5	-1.0
	Min, Max	-20, 53	-21, 23	-21, 53	-5, 11	-21, 53	-45, 36
QTcB Interval (msec):							
LOCF Endpoint							
Change from Core BL	n	8	8	16	6	22	9
	Core BL Mean (SD)	430.0 (11.4)	425.0 (19.2)	427.5 (15.5)	409.7 (28.3)	422.6 (20.7)	430.7 (17.2)
	Mean (SD)	-6.3 (19.4)	1.3 (27.3)	-2.5 (23.2)	18.5 (13.3)	3.2 (22.8)	-2.4 (14.9)
	Median	-10.0	7.5	-4.5	15.5	7.0	1.0
	Min, Max	-27, 34	-58, 34	-58, 34	4, 42	-58, 42	-32, 17
Change from Ext BL	n	8	8	16	6	22	9
	Ext BL Mean (SD)	411.5 (23.8)	426.9 (18.3)	419.2 (22.0)	424.8 (29.9)	420.7 (23.7)	430.7 (14.7)
	Mean (SD)	12.3 (26.8)	-0.6 (14.2)	5.8 (21.8)	3.3 (6.4)	5.1 (18.7)	-2.4 (24.6)
	Median	12.5	1.0	1.0	5.5	2.5	-1.0
	Min, Max	-20, 53	-21, 23	-21, 53	-5, 11	-21, 53	-45, 36

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. For subjects in the ECG Subgroup, Core Baseline is the average of up to three measurements. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older and subjects with known cardiovascular disease.
Source Data: Listing 16.2.9.1 Electrocardiograms.

Abbildung 379: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie – Teil 2

Table 14.3.5.2.2
Overall Electrocardiogram (ECG) Assessment - Shift from Baseline
ECG Subgroup - Safety Population

		Value at Post-Baseline								
		PBO-LUR (N=7)			ALL-LUR (N=26)			QXR-QXR (N=9)		
Visit/ Value at Baseline	Statistic	n	Normal	Abnormal	n	Normal	Abnormal	n	Normal	Abnormal
LOCF Endpoint										
Value at Core BL	n	6			22			9		
Normal	n (%)		4 (66.7%)	0		14 (63.6%)	5 (22.7%)		6 (66.7%)	0
Abnormal	n (%)		1 (16.7%)	1 (16.7%)		2 (9.1%)	1 (4.5%)		3 (33.3%)	0
Value at Ext BL	n	6			22			9		
Normal	n (%)		4 (66.7%)	0		13 (59.1%)	1 (4.5%)		6 (66.7%)	0
Abnormal	n (%)		1 (16.7%)	1 (16.7%)		3 (13.6%)	5 (22.7%)		3 (33.3%)	0

Abbreviations: Core BL = Core Baseline; Ext BL = Extension Baseline.
Note: Percentages are based on the number of subjects with a Core Baseline/Extension Baseline and post-Baseline value at the specified visit in the present study.
Note: Normal and Abnormal are overall assessments by the central ECG reading.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator,

Abbildung 380: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.3.5.3.2
Number and Percentage of Subjects with Abnormal Electrocardiogram Values
ECG Subgroup - Safety Population

ECG Parameter (unit)/ Range/ Visit	Statistic	Treatment Group					
		L80-LUR (N=9)	L160-LUR (N=10)	LUR-LUR (N=19)	PBO-LUR (N=7)	ALL-LUR (N=26)	QXR-QXR (N=9)
Heart Rate (bpm)							
Abnormal (>= 100 bpm)							
Core Baseline	n/m (%)	1/ 9 (11.1%)	0/ 10	1/ 19 (5.3%)	0/ 7	1/ 26 (3.8%)	2/ 9 (22.2%)
Extension Baseline	n/m (%)	0/ 9	3/ 10 (30.0%)	3/ 19 (15.8%)	0/ 7	3/ 26 (11.5%)	2/ 9 (22.2%)
Month 3	n/m (%)	0/ 6	1/ 8 (12.5%)	1/ 14 (7.1%)	0/ 5	1/ 19 (5.3%)	1/ 9 (11.1%)
Month 6	n/m (%)	0/ 6	1/ 7 (14.3%)	1/ 13 (7.7%)	0/ 4	1/ 17 (5.9%)	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 3	2/ 6 (33.3%)	2/ 9 (22.2%)	0/ 1	2/ 10 (20.0%)	1/ 5 (20.0%)
Month 12	n/m (%)	1/ 4 (25.0%)	1/ 6 (16.7%)	2/ 10 (20.0%)	0/ 1	2/ 11 (18.2%)	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	1/ 8 (12.5%)	1/ 8 (12.5%)	2/ 16 (12.5%)	0/ 6	2/ 22 (9.1%)	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	1/ 8 (12.5%)	3/ 8 (37.5%)	4/ 16 (25.0%)	0/ 6	4/ 22 (18.2%)	1/ 9 (11.1%)
PR Interval (msec)							
Abnormal (>= 210 msec)							
Core Baseline	n/m (%)	0/ 9	0/ 10	0/ 19	0/ 7	0/ 26	0/ 9
Extension Baseline	n/m (%)	0/ 9	0/ 10	0/ 19	0/ 7	0/ 26	0/ 9
Month 3	n/m (%)	0/ 6	0/ 8	0/ 14	0/ 5	0/ 19	0/ 9
Month 6	n/m (%)	0/ 6	0/ 7	0/ 13	0/ 4	0/ 17	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 3	0/ 6	0/ 9	0/ 1	0/ 10	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 4	0/ 6	0/ 10	0/ 1	0/ 11	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 8	0/ 8	0/ 16	0/ 6	0/ 22	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	0/ 8	0/ 8	0/ 16	0/ 6	0/ 22	0/ 9
QRS Interval (msec)							
Abnormal (>= 120 msec)							
Core Baseline	n/m (%)	0/ 9	0/ 10	0/ 19	1/ 7 (14.3%)	1/ 26 (3.8%)	0/ 9
Extension Baseline	n/m (%)	0/ 9	0/ 10	0/ 19	1/ 7 (14.3%)	1/ 26 (3.8%)	0/ 9
Month 3	n/m (%)	0/ 6	0/ 8	0/ 14	1/ 5 (20.0%)	1/ 19 (5.3%)	0/ 9
Month 6	n/m (%)	0/ 6	0/ 7	0/ 13	1/ 4 (25.0%)	1/ 17 (5.9%)	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 3	0/ 6	0/ 9	0/ 1	0/ 10	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 4	0/ 6	0/ 10	0/ 1	0/ 11	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 8	0/ 8	0/ 16	1/ 6 (16.7%)	1/ 22 (4.5%)	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	0/ 8	0/ 8	0/ 16	1/ 6 (16.7%)	1/ 22 (4.5%)	0/ 9
QT Interval (msec)							
Abnormal (> 500 msec)							
Core Baseline	n/m (%)	0/ 9	0/ 10	0/ 19	0/ 7	0/ 26	0/ 9
Extension Baseline	n/m (%)	0/ 9	0/ 10	0/ 19	0/ 7	0/ 26	0/ 9
Month 3	n/m (%)	0/ 6	0/ 8	0/ 14	0/ 5	0/ 19	0/ 9
Month 6	n/m (%)	0/ 6	0/ 7	0/ 13	0/ 4	0/ 17	0/ 9
Month 9	n/m (%)	0/ 3	0/ 6	0/ 9	0/ 1	0/ 10	0/ 5
Month 12	n/m (%)	0/ 4	0/ 6	0/ 10	0/ 1	0/ 11	0/ 5
LOCF Endpoint	n/m (%)	0/ 8	0/ 8	0/ 16	0/ 6	0/ 22	0/ 9
Any Post Extension Baseline	n/m (%)	0/ 8	0/ 8	0/ 16	0/ 6	0/ 22	0/ 9

Note: m = Number of subjects with a non-missing measurement in the present study, n = Number of subjects satisfying the predefined criteria in the present study, % = Percentage of subjects meeting the predefined criteria in the present study.
Note: Core Baseline is the last measurement on or before the date of randomization in Study D1050233. Extension Baseline is the last measurement collected in Study D1050233. For subjects in the ECG Subgroup, Core Baseline is the average of up to three measurements. LOCF Endpoint is the last post-Baseline measurement in the present study through 7 days after treatment completion or discontinuation.
Note: Subjects in the ECG Subgroup are designated by the PI and are considered at risk for cardiac events by the investigator, including subjects aged 55 and older and subjects with known cardiovascular disease.
Note: 'Any Post Extension Baseline' percentages are based on a subject's maximum post Extension Baseline assessment value through LOCF Endpoint.
Source Data: Listing 16.2.9.1 Electrocardiograms.

Abbildung 381: Patienten mit anormalen EKG-Werten Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.2.13.5 Studie D1050237

Table 14.1.3.5.1.1
Electrocardiogram (ECG) Results - Change from Baseline
Safety Population

ECG Parameter (unit) Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=419)	Treatment Group: Risperidone (N=202)
eart Rate (bpm):			
LOC Endpoint	n	407	194
	Baseline Mean (SD)	69.6 (12.0)	69.4 (11.1)
	Mean (SD)	0.7 (12.7)	2.9 (14.2)
	Median	0.0	2.5
	Min, Ma	-58, 41	-45, 51
	95% CI	(-0.5, 2.0)	(0.9, 5.0)
RR Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	407	194
	Baseline Mean (SD)	888.1 (152.1)	887.2 (146.0)
	Mean (SD)	-4.1 (158.3)	-28.5 (160.0)
	Median	-7.0	-37.5
	Min, Ma	-386, 680	-428, 422
	95% CI	(-19.5. 11.3)	(-51.1. -5.8)
PR Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	407	194
	Baseline Mean (SD)	160.5 (21.9)	159.3 (21.0)
	Mean (SD)	-2.6 (14.9)	-1.2 (13.3)
	Median	-3.0	-2.0
	Min, Ma	-53, 59	-41, 32
	95% CI	(-4.0, -1.1)	(-3.1, 0.7)
QRS Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	407	194
	Baseline Mean (SD)	90.8 (8.1)	91.6 (8.6)
	Mean (SD)	0.5 (7.9)	0.6 (8.4)
	Median	1.0	0.0
	Min, Ma	-23, 25	-21, 24
	95% CI	(-0.3, 1.3)	(-0.6, 1.7)
QT Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	407	194
	Baseline Mean (SD)	384.9 (30.9)	385.3 (28.1)
	Mean (SD)	0.9 (27.1)	-1.4 (30.8)
	Median	2.0	0.5
	Min, Ma	-71, 95	-78, 105
	95% CI	(-1.8, 3.5)	(-5.8, 3.0)
QTcB Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	407	194
	Baseline Mean (SD)	410.7 (22.9)	411.4 (25.4)
	Mean (SD)	2.4 (21.4)	5.9 (21.6)
	Median	1.0	4.5
	Min, Ma	-61, 75	-53, 65
	95% CI	(0.4, 4.5)	(2.8, 9.0)
QTc Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	407	194
	Baseline Mean (SD)	401.6 (20.5)	402.3 (21.7)
	Mean (SD)	1.8 (16.6)	3.2 (18.2)
	Median	1.0	2.5
	Min, Ma	-44, 52	-46, 58
	95% CI	(0.2, 3.4)	(0.7, 5.8)

Abbildung 382: EKG Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 14.1.3.5.1.2
Electrocardiogram (ECG) Results - Change from Baseline
ECG Subgroup - Safety Population

ECG Parameter (unit) / Visit	Statistic	Treatment Group: Lurasidone (N=60)	Treatment Group: Risperidone (N=23)
eart Rate (bpm):			
LOC Endpoint	n	58	22
	Baseline Mean (SD)	69.1 (12.6)	71.9 (11.7)
	Mean (SD)	1.0 (13.5)	2.4 (14.5)
	Median	0.5	-1.0
	Min, Ma	-41, 41	-27, 28
	95% CI	(-2.5, 4.6)	(-4.1, 8.8)
RR Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	58	22
	Baseline Mean (SD)	895.8 (156.0)	856.9 (129.8)
	Mean (SD)	-6.9 (151.4)	-12.9 (144.4)
	Median	-9.5	25.5
	Min, Ma	-348, 428	-293, 214
	95% CI	(-46.8, 32.9)	(-77.0, 51.1)
PR Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	58	22
	Baseline Mean (SD)	159.9 (19.3)	166.3 (26.6)
	Mean (SD)	-1.5 (15.6)	-1.7 (12.5)
	Median	-2.0	-2.5
	Min, Ma	-53, 36	-33, 17
	95% CI	(-5.6, 2.6)	(-7.3, 3.8)
QRS Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	58	22
	Baseline Mean (SD)	90.8 (9.2)	93.3 (7.7)
	Mean (SD)	0.9 (8.6)	-0.7 (10.2)
	Median	1.0	1.0
	Min, Ma	-23, 22	-21, 20
	95% CI	(-1.3, 3.2)	(-5.3, 3.8)
QT Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	58	22
	Baseline Mean (SD)	387.1 (27.3)	389.9 (29.5)
	Mean (SD)	2.2 (27.4)	-3.9 (28.9)
	Median	1.5	-8.0
	Min, Ma	-53, 78	-59, 41
	95% CI	(-5.0, 9.4)	(-16.7, 8.9)
QTcB Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	58	22
	Baseline Mean (SD)	411.6 (23.1)	423.4 (25.9)
	Mean (SD)	4.5 (17.9)	1.1 (18.0)
	Median	3.0	5.5
	Min, Ma	-27, 49	-46, 24
	95% CI	(-0.2, 9.2)	(-6.9, 9.1)
QTc Interval (msec):			
LOC Endpoint	n	58	22
	Baseline Mean (SD)	403.0 (18.7)	411.6 (22.9)
	Mean (SD)	3.6 (13.8)	-0.8 (14.2)
	Median	2.0	-1.0
	Min, Ma	-30, 37	-44, 20
	95% CI	(-0.1, 7.2)	(-7.1, 5.5)

Abbildung 383: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 40: Electrocardiogram Shift from Baseline to Last Observation Carried Forward (LOCF) Endpoint (Safety Population)

Shift from Baseline[b]	Number of Subjects (%)[a] Lurasidone (N = 419)	Risperidone (N = 202)
Safety Population		
LOCF Endpoint, n	406	194
Normal to abnormal[c]	39 (9.6)	28 (14.4)
Abnormal to normal	34 (8.4)	16 (8.2)
ECG Subgroup		
LOCF Endpoint, n	58	22
Normal to abnormal[c]	6 (10.3)	3 (13.6)
Abnormal to normal	6 (10.3)	4 (18.2)

[a] Percentages are based on the number within each treatment group with a Baseline and LOCF Endpoint value for the overall electrocardiogram assessment.
[b] Baseline was defined as the last measurement collected prior to or on the date of randomization. LOCF Endpoint was defined as the last post-Baseline measurement collected through Month 12 visit day (for subjects entering into the open-label phase) or within 7 days after discontinuation (for discontinued subjects not entering into the open-label phase).
[c] Normal and abnormal are overall assessments by the central ECG reading.
Abbreviations: ECG = electrocardiogram; N, n = number of subjects.
Source: Table 14.1.3.5.2.1 and Table 14.1.3.5.2.2.

Abbildung 384: EKG (Gesamt) Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

Table 42: Number and Percentage of Subjects with Abnormal Electrocardiogram Values (Safety Population)

ECG Parameter	Lurasidone n/m[a] (%)[b]	Risperidone n/m[a] (%)[b]
Heart rate (bpm)/Abnormal (≥ 100 bpm)		
Baseline[c]	7/419 (1.7)	2/202 (1.0)
Overall[d]	23/407 (5.7)	22/194 (11.3)
PR interval (msec)/Abnormal (≥ 210 msec)		
Baseline[c]	8/419 (1.9)	3/202 (1.5)
Overall[d]	17/407 (4.2)	4/194 (2.1)
QRS interval (msec)/Abnormal (≥ 120 msec)		
Baseline[c]	2/419 (0.5)	1/202 (0.5)
Overall[d]	3/407 (0.7)	5/194 (2.6)
QT interval (msec)/Abnormal (> 500 msec)		
Baseline[c]	1/419 (0.2)	0/202
Overall[d]	2/407 (0.5)	0/194
ECG Subgroup		
Heart rate (bpm)/Abnormal (≥ 100 bpm)		
Baseline[c]	2/60 (3.3)	1/23 (4.3)
Overall[d]	6/58 (10.3)	2/22 (9.1)
PR interval (msec)/Abnormal (≥ 210 msec)		
Baseline[c]	0/60	2/23 (8.7)
Overall[d]	2/58 (3.4)	3/22 (13.6)
QRS interval (msec)/Abnormal (≥ 120 msec)		
Baseline[c]	1/60 (1.7)	0/23
Overall[d]	1/58 (1.7)	1/22 (4.5)
QT interval (msec)/Abnormal (> 500 msec)		
Baseline[c]	0/60	0/23
Overall[d]	0/58	0/22

[a] m = Number of subjects with a non-missing measurement; n = number of subjects satisfying the predefined criteria.

[b] % = percentage of subjects meeting predefined criteria.

[c] Baseline was defined as the last measurement collected prior to or on the date of randomization. For subjects in the ECG subgroup, Baseline is the average of up to 3 measurements; LOCF Endpoint was defined as the last post-Baseline measurement collected through Month 12 visit day (for subjects entering into the open-label phase) or within 7 days after discontinuation (for discontinued subjects not entering into the open-label phase).

[d] Overall percentages are based on a subject's maximum increase from Baseline through LOCF Endpoint.

Abbreviations: ECG = electrocardiogram; LOCF = last observation carried forward.

Source: Table 14.1.3.5.3.1 and Table 14.1.3.5.3.2.

Abbildung 385: Patienten mit anormalen EKG-Werten Analyse EKG-Subgruppe aus RCT; Lurasidon versus Vergleichstherapie

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT

Wie bereits oben in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden bei Hinweisen auf oder Belegen für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen. (14)

Tabelle 4-214, Tabelle 4-215 und Tabelle 4-216 zeigen die Ergebnisse für alle Endpunkte des Vergleiches von Lurasidon gegenüber Risperidon, Olanzapin und Quetiapin, bei denen ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion vorlag. (Sämtliche statistischen Analysen zur Untersuchung der Effektmodifikatoren sind vollständig im Modul 5 im Ordner Studienberichte abgelegt). Diese werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

Ergebnisse der post hoc definierten Subgruppenanalysen

Schlussfolgerungen aus beobachteten Hinweisen/Belegen unterliegen den bekannten Einschränkungen für *post hoc*-Analysen und multiplem Testen. Zudem war die Fallzahl der Studie nicht darauf ausgerichtet, Effekte in Subgruppen zu zeigen.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Subgruppenmerkmale „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre)“ sowie der Schweregrad der Erkrankung „PANSS (≤ 95 vs. > 95; ≤ 75 vs. > 75) *per se* einen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben.

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen waren eher zufällige und eher systematisch auftretende Effekte zu erkennen.

Die zufälligen Effekte traten in den jeweiligen Vergleichen mit den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin nur in einzelnen Subgruppen auf. Zudem waren sie gekennzeichnet durch mehrheitlich gleichgerichtete Effekte oder vereinzelte Interaktionen, die nicht über alle Schätzer hinweg auftraten, weshalb bei diesen Effekten von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen wird.

Für den Vergleich von Lurasidon gegenüber Risperidon zeigten sich systematisch auftretende Effekte für die Subgruppen „Alter“ und „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95). Während die Subgruppe der ≥ 55-Jährigen unter Lurasidon einen Trend zeigte besser abzuschneiden als die Subgruppe der < 55-Jährigen, konnte für die Subgruppen PANSS ≤ 95 und PANSS > 95 kein Unterschied festgestellt werden.

Beim Vergleich von Lurasidon und Quetiapin zeigte sich eine Systematik in den Interaktionen bei der Subgruppe „Region“ und „Dauer der Erkrankung“. So schnitten die Lurasidon-Patienten in den Subgruppen Nicht-Europa und Dauer der Erkrankung < 5 Jahre tendenziell besser ab als in den Subgruppen Europa und Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre.

Da sich die Interaktionen nicht bei allen Vergleichen der Wirkstoffe beobachten ließen, wird auch hier von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen.

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Risperidon (D1001002 und D1050237), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 3,11 [0,41; 5,81], p = 0,02 MD = -5,45 [-12,20; 1,29], p = 0,11	p = 0,02 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 2,76 [0,76; 4,77], p = 0,007 MD = -4,50 [-10,75; 1,75], p = 0,16	p = 0,03 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 4,96 [-2,09; 12,02], p = 0,17 LS-MD = -6,92 [-18,93; 5,09], p = 0,26	p = 0,09 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 5,12 [-1,16; 11,41], p = 0,11 LS-MD = -5,74 [-16,11; 4,62], p = 0,28	p = 0,08 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Positivskala			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 1,11 [-0,22; 2,43], p = 0,10 MD = -2,45 [-4,62; -0,28], p = 0,03	p = 0,006 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,97 [-0,02; 1,96], p = 0,05 MD = -1,40 [-3,49; 0,68], p = 0,16	p = 0,04 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 2,22 [-0,00; 4,44], p = 0,05 LS-MD = -1,67 [-5,44; 2,10], p = 0,38	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 2,16 [0,18; 4,14], p = 0,03 LS-MD = -1,46 [-4,71; 1,80], p = 0,38	p = 0,06 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,50 [-0,39; 1,38], p = 0,27 MD = -2,06 [-4,09; -0,03], p = 0,05	p = 0,02 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,73 [0,06; 1,39], p = 0,03 MD = -1,88 [-3,81; 0,06], p = 0,06	p = 0,01 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,63 [-1,13; 2,39], p = 0,48 LS-MD = -1,97 [-4,98; 1,04], p = 0,20	p = 0,14 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,70 [-0,97; 2,38], p = 0,41 LS-MD = -1,49 [-4,25; 1,27], p = 0,29	p = 0,18 (Hinweis)
CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*			
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,24 [-0,15; 0,62], p = 0,22 LS-MD = -0,44 [-1,10; 0,21], p = 0,19	p = 0,07 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,29 [-0,06; 0,65], p = 0,11 LS-MD = -0,49 [-1,08; 0,09], p = 0,10	p = 0,03 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,12 [-0,01; 0,25], p = 0,07 MD = -0,20 [-0,57; 0,18], p = 0,30	p = 0,12 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	MD = 0,33 [0,01; 0,64], p = 0,04 MD = 0,02 [-0,11; 0,14], p = 0,81	p = 0,07 (Hinweis)
Rückfallrate			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	HR = 1,52 [0,98; 2,36], p = 0,06 HR = 0,36 [0,11; 1,23], p = 0,10	p = 0,03 (Beleg)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	HR = 1,06 [0,61; 1,86], p = 0,84 HR = 1,88 [1,00; 3,53], p = 0,05	p = 0,19 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	HR = 2,74 [0,79; 9,50], p = 0,11 HR = 1,16 [0,75; 1,79], p = 0,51	p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose			
Geschlecht	Männer Frauen	HR = 1,56 [0,63; 3,89], p = 0,34 HR = 0,33 [0,08; 1,32], p = 0,12	p = 0,07 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	HR = 0,49 [0,19; 1,25], p = 0,14 HR = 2,59 [0,76; 8,82], p = 0,13	p = 0,03 (Beleg)
Unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,97 [0,89; 1,04], p = 0,38 OR = 0,83 [0,54; 1,30], p = 0,42 ARR = -0,03 [-0,09; 0,04], p = 0,38 RR = 1,16 [0,92; 1,45], p = 0,21 OR = 2,01 [0,87; 4,67], p = 0,10 ARR = 0,12 [-0,04; 0,28], p = 0,16	RR: p = 0,14 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 1,05 [0,96; 1,14], p = 0,31 OR = 1,33 [0,79; 2,24], p = 0,29 ARR = 0,04 [-0,04; 0,11], p = 0,37 RR = 0,86 [0,75; 0,98], p = 0,03 OR = 0,33 [0,11; 1,03], p = 0,06 ARR = -0,13 [-0,26; -0,00], p = 0,05	RR: p = 0,01 (Beleg) OR: p = 0,03 (Beleg) ARR: p = 0,01 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	RR = 0,92 [0,79; 1,08], p = 0,31 OR = 0,68 [0,30; 1,52], p = 0,35 ARR = -0,07 [-0,21; 0,08], p = 0,43 RR = 1,11 [0,87; 1,42], p = 0,40 OR = 2,15 [0,52; 9,01], p = 0,29 ARR = 0,09 [-0,15; 0,33], p = 0,60	RR: p = 0,21 OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Ethnizität	Weiß	RR = 0,67 [0,34; 1,35], p = 0,26 OR = 0,64 [0,29; 1,41], p = 0,26 ARR = -0,05 [-0,14; 0,04], p = 0,28	RR: p = 0,04 (Beleg) OR: p = 0,04 (Beleg) ARR: p = 0,07 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	RR = 1,89 [0,94; 3,77], p = 0,07 OR = 1,99 [0,95; 4,16], p = 0,07 ARR = 0,04 [0,00; 0,08], p = 0,05	
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 2,24 [0,59; 8,41], p = 0,23 OR = 2,40 [0,58; 9,87], p = 0,23 ARR = 0,07 [-0,01; 0,16], p = 0,09	RR: p = 0,29 OR: p = 0,28 ARR: p = 0,16 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 1,03 [0,63; 1,70], p = 0,90 OR = 1,04 [0,60; 1,81], p = 0,89 ARR = 0,01 [-0,04; 0,05], p = 0,76	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	RR = 1,77 [1,12; 2,79], p = 0,01 OR = 2,00 [1,17; 3,42], p = 0,01 ARR = 0,10 [0,03; 0,18], p = 0,008	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
	> 75	RR = 0,86 [0,41; 1,82], p = 0,69 OR = 0,83 [0,34; 2,07], p = 0,70 ARR = -0,03 [-0,18; 0,12], p = 0,88	

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 2,58 [0,87; 7.67], p = 0,09 OR = 2,97 [0,89; 9,93], p = 0,08 ARR = 0,12 [0,02; 0,22], p = 0,01	RR: p = 0,25 OR: p = 0,24 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 1,31 [0,92; 1,88], p = 0,14 OR = 1,39 [0,90; 2,13], p = 0,13 ARR = 0,05 [-0,01; 0,10], p = 0,13	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre	RR = 0,44 [0,2; 0,72], p = 0,0009 OR = 0,40 [0,24; 0,69], p = 0,0009 ARR = -0,07 [-0,12; -0,02], p = 0,003	RR: p = 0,21 OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,03 (Beleg)
	≥ 55 Jahre	RR = 1,41 [0,25; 8,04], p = 0,70 OR = 1,43 [0,23; 8,92], p = 0,70 ARR = 0,02 [-0,05; 0,09], p = 0,51	

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Geschlecht	Männer	RR = 0,61 [0,33; 1,11], p = 0,10 OR = 0,58 [0,30; 1,13], p = 0,11 ARR = -0,03 [-0,08; 0,03], p = 0,37	RR: p = 0,38 OR: p = 0,36 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
	Frauen	RR = 0,31 [0,08; 1,24], p = 0,10 OR = 0,28 [0,07; 1,13], p = 0,07 ARR = -0,09 [-0,16; -0,01], p = 0,02	
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	RR = 0,43 [0,25; 0,74], p = 0,002 OR = 0,39 [0,21; 0,71], p = 0,002 ARR = -0,09 [-0,16; -0,02], p = 0,009	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,09 (Hinweis) ARR: p = 0,04 (Beleg)
	> 75	RR = 1,41 [0,39; 5,06], p = 0,60 OR = 1,45 [0,37; 5,72], p = 0,60 ARR = 0,03 [-0,08; 0,13], p = 0,84	
Veränderung des Köpergewichts gegenüber Studienbeginn			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	SMD = -0,55 [-0,75; -0,35], p < 0,00001	p = 0,19 (Hinweis)
	> 75	SMD = -0,27 [-0,63; 0,08], p = 0,13	
Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})			
Geschlecht	Männer	SMD = 0,07 [-0,23; 0,38], p = 0,64	p = 0,13 (Hinweis)
	Frauen	SMD = -0,23 [-0,48; 0,02], p = 0,07	
Nüchternglukose			
Ethnizität	Weiß	SMD = -0,32 [-0,63; -0,01], p = 0,04	p = 0,09 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	SMD = -0,01 [-0,20; 0,17], p = 0,88	
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95	LS-MD = 2,50 [-2,75; 7,75], p = 0,35	p = 0,16 (Hinweis)
	> 95	LS-MD = -1,50 [-7,20; 4,20], p = 0,60	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,29 [0,08; 1,04], p = 0,06 OR = 0,27 [0,07; 1,04], p = 0,06 ARR = -0,06 [-0,12; 0,00], p = 0,07 RR = 0,68 [0,03; 16,10], p = 0,81 OR = 0,68 [0,03; 17,34], p = 0,81 ARR = 0,01 [-0,05; 0,06], p = 0,84	RR: p = 0,63 OR: p = 0,61 ARR: p = 0,12 (Hinweis)
Geschlecht	Männer Frauen	RR = 0,50 [0,16; 1,58], p = 0,24 OR = 0,50 [0,15; 1,60], p = 0,24 ARR = -0,02 [-0,04; 0,01], p = 0,30 RR = 0,30 [0,06; 1,42], p = 0,13 OR = 0,27 [0,05; 1,42], p = 0,12 ARR = -0,09 [-0,18; 0,00], p = 0,06	RR: p = 0,60 OR: p = 0,56 ARR: p = 0,13 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,15 [0,01; 2,58], p = 0,19 OR = 0,09 [0,00; 2,51], p = 0,16 ARR = -0,40 [-0,83; 0,03], p = 0,07 RR = 0,34 [0,11; 1,08], p = 0,07 OR = 0,32 [0,10; 1,09], p = 0,07 ARR = -0,04 [-0,09; 0,00], p = 0,07	RR: p = 0,60 OR: p = 0,49 ARR: p = 0,10 (Hinweis)
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = 0,04 [-0,15; 0,24], p = 0,66 LS-MD = -0,52 [-1,12; 0,08], p = 0,09	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	LS-MD = -0,05 [-0,26; 0,15], p = 0,61 LS-MD = 0,24 [-0,17; 0,64], p = 0,25	p = 0,19 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = 0,32 [-0,16; 0,80], p = 0,19 LS-MD = -0,10 [-0,30; 0,10], p = 0,33	p = 0,11 (Hinweis)
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = -0,02 [-0,08; 0,04], p = 0,55 LS-MD = 0,04 [0,00; 0,07], p = 0,03	p = 0,10 (Hinweis)
QT-Intervall-Verlängerung			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,63 [0,41; 0,96], p = 0,03 OR = 0,58 [0,36; 0,95], p = 0,03 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,04 RR = 5,77 [0,35; 96,39], p = 0,22 OR = 6,57 [0,36; 120,87], p = 0,20 ARR = 0,06 [-0,08; 0,21], p = 0,40	RR: p = 0,13 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 1,07 [0,50; 2,30], p = 0,86 OR = 1,08 [0,46; 2,55], p = 0,86 ARR = 0,01 [-0,08; 0,09], p = 0,86 RR = 0,58 [0,35; 0,94], p = 0,03 OR = 0,53 [0,30; 0,93], p = 0,03 ARR = -0,04 [-0,09; 0,00], p = 0,06	RR: p = 0,18 (Hinweis) OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,30 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 0,31 [0,11; 0,93], p = 0,04 OR = 0,27 [0,08; 0,92], p = 0,04 ARR = -0,10 [-0,21; 0,01], p = 0,08 RR = 0,86 [0,54; 1,37], p = 0,54 OR = 0,85 [0,50; 1,44], p = 0,54 ARR = -0,01 [-0,04; 0,03], p = 0,62	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,13 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, MD = *Mean Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko, SMD = *Standardized Mean Difference* n.b. = nicht berechenbar Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet			

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Olanzapin (D1050231), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 5,67 [0,35; 10,99], p = 0,04 LS-MD = -2,61 [-13,15; 7,92], p = 0,63	p = 0,17 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,16 [-3,73; 1,41], p = 0,37 LS-MD = 1,15 [-0,31; 2,62], p = 0,12	p = 0,13 (Hinweis)
Geschlecht (ANCOVA-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 1,03 [-0,15; 2,21], p = 0,09 LS-MD = -1,01 [-3,69; 1,67], p = 0,46	p = 0,17 (Beleg)
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 3,65 [-0,68; 7,98], p = 0,10 LS-MD = 0,69 [-0,39; 1,76], p = 0,21	p = 0,19 (Hinweis)
CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,22 [-0,04; 0,49], p = 0,10 LS-MD = -0,25 [-0,78; 0,28], p = 0,35	p = 0,12 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,30 [-0,77; 0,17], p = 0,21 LS-MD = 0,24 [-0,03; 0,51], p = 0,08	p = 0,05 (Beleg)
Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,91 [0,64; 1,31], p = 0,62 OR = 0,88 [0,53; 1,46], p = 0,62 ARR = -0,03 [-0,14; 0,08], p = 0,72 RR = 0,40 [0,15; 1,10], p = 0,08 OR = 0,18 [0,02; 1,41], p = 0,10 ARR = -0,40 [-0,96; 0,16], p = 0,21	RR: p = 0,13 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 1,58 [0,45; 5,48], p = 0,47 OR = 1,69 [0,41; 6,96], p = 0,47 ARR = 0,06 [-0,12; 0,24], p = 0,68	RR: p = 0,29 OR: p = 0,25 ARR: p = 0,15 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,78 [0,56; 1,11], p = 0,16 OR = 0,69 [0,41; 1,17], p = 0,17 ARR = -0,08 [-0,21; 0,05], p = 0,23	
Unerwünschte Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 1,25 [0,95; 1,63], p = 0,11 OR = 2,76 [0,90; 8,48], p = 0,08 ARR = 0,17 [-0,05; 0,39], p = 0,15	RR: p = 0,03 (Beleg) OR: p = 0,02 (Beleg) ARR: p = 0,02 (Beleg)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,90 [0,80; 1,00], p = 0,06 OR = 0,54 [0,28; 1,07], p = 0,08 ARR = -0,09 [-0,19; 0,01], p = 0,08	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,19 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,50 [0,15; 1,68], p = 0,26 OR = 0,48 [0,14; 1,71], p = 0,26 ARR = -0,03 [-0,09; 0,03], p = 0,47	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre	RR = 1,00 [0,50; 2,01], p = 1,00 OR = 1,00 [0,47; 2,19], p = 1,00 ARR = 0,00 [-0,07; 0,07], p = 0,85	RR: p = 0,48 OR: p = 0,46 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
	≥ 55 Jahre	RR = n. b. OR = n. b.	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
		ARR = n. b.	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre	RR = 0,16 [0,09; 0,29], p < 0,001 OR = 0,11 [0,06; 0,22], p < 0,001 ARR = -0,30 [-0,40; -0,20], p < 0,001	RR: p = 0,20 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,004 (Beleg)
	≥ 55 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Geschlecht	Männer	RR = 0,15 [0,08; 0,28], p < 0,001 OR = 0,09 [0,05; 0,20], p < 0,001 ARR = -0,34 [-0,45; -0,23], p < 0,001	RR: p = 0,21 OR: p = 0,13 (Hinweis) ARR: p = 0,007 (Beleg)
	Frauen	RR = 0,40 [0,10; 1,65], p = 0,20 OR = 0,36 [0,07; 1,74], p = 0,20 ARR = -0,09 [-0,27; 0,09], p = 0,42	
Region	Europa	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,005 (Beleg)
	Nicht-Europa	RR = 0,17 [0,10; 0,30], p < 0,001 OR = 0,12 [0,06; 0,23], p < 0,001 ARR = -0,30 [-0,40; -0,20], p < 0,001	
Ethnizität	Weiß	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,05 (Beleg) OR: p = 0,05 (Beleg) ARR: p = 0,33
	Nicht-Weiß	RR = 0,28 [0,16; 0,50], p < 0,001 OR = 0,20 [0,10; 0,41], p < 0,001 ARR = -0,25 [-0,37; -0,13], p < 0,001	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 0,29 [0,06; 1,49], p = 0,14 OR = 0,26 [0,05; 1,52], p = 0,14 ARR = -0,10 [-0,26; 0,07], p = 0,31 RR = 0,16 [0,09;0,29], p < 0,001 OR = 0,10 [0,05; 0,20], p < 0,001 ARR = -0,34 [-0,46; -0,23], p < 0,001	RR: p = 0,49 OR: p = 0,32 ARR: p = 0,005 (Beleg)
Veränderung des Köpergewichts (gegenüber Studienbeginn)			
Geschlecht	Männer Frauen	LS-MD = n. b., p < 0,001 LS-MD = n. b., p = 0,01	p = 0,08 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = n. b., p < 0,001 LS-MD = n. b., p < 0,001	p = 0,10 (Hinweis)
Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})			
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = n. b., p = 0,70 LS-MD = n. b., p = 0,007	p = 0,10 (Hinweis)
Nüchternglukose			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = n. b., p = 0,009 LS-MD = n. b., p = 0,10	p = 0,15 (Hinweis)
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 1,83 [1,22; 2,74], p = 0,004 OR = 2,29 [1,35; 3,91], p = 0,002 ARR = 0,16 [0,06; 0,27], p = 0,001 RR = 0,50 [0,16; 1,61], p = 0,24 OR = 0,33 [0,05; 2,37], p = 0,27	RR: p = 0,04 (Beleg) OR: p = 0,06 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
		ARR = -0,25 [-0,82; 0,32], p = 0,56	
Region	Europa	RR = 0,50 [0,04; 6,86], p = 0,60 OR = 0,46 [0,03; 8,69], p = 0,61 ARR = -0,07 [-0,47; 0,33], p = 0,81	RR: p = 0,36 OR: p = 0,31 ARR: p = 0,15 (Hinweis)
	Nicht-Europa	RR = 1,71 [1,16; 2,52], p = 0,006 OR = 2,13 [1,27; 3,59], p = 0,004 ARR = 0,16 [0,05; 0,26], p = 0,003	
Ethnizität	Weiß	RR = 1,09 [0,60; 1,99], p = 0,77 OR = 1,13 [0,50; 2,58], p = 0,77 ARR = 0,03 [-0,16; 0,21], p = 0,93	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,09 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	RR = 2,12 [1,29; 3,50], p = 0,003 OR = 2,85 [1,49; 5,47], p = 0,002 ARR = 0,21 [0,08; 0,33], p < 0,001	
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Geschlecht	Männer	LS-MD = 0,08 [-0,08; 0,25], p = 0,33	p = 0,14 (Hinweis)
	Frauen	LS-MD = 0,36 [0,02; 0,70], p = 0,04	
Region	Europa	LS-MD = -0,33 [-0,82; 0,16], p = 0,18	p = 0,05 (Beleg)
	Nicht-Europa	LS-MD = 0,17 [0,02; 0,32], p = 0,02	
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95	LS-MD = 0,18 [-0,06; 0,42], p = 0,15	p = 0,19 (Hinweis)
	> 95	LS-MD = -0,24 [-0,83; 0,35], p = 0,43	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = -0,02 [-0,10; 0,07], p = 0,68 LS-MD = 0,04 [0,00; 0,08], p = 0,08	p = 0,18 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	LS-MD = -0,02 [-0,08; 0,04], p = 0,48 LS-MD = 0,09 [0,02; 0,16], p = 0,01	p = 0,03 (Beleg)

ARR = Absolute Risikoreduktion, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko

n.b. = nicht berechenbar

Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet

Tabelle 4-216: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050233), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,76 [-4,47; 5,99], p = 0,78 LS-MD = 8,41 [0,91; 15,91], p = 0,03	p = 0,10 (Hinweis)
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 7,01 [0,73; 13,29], p = 0,03 LS-MD = 0,54 [-5,35; 6,42], p = 0,86	p = 0,14 (Hinweis)
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 6,97 [1,11; 12,83], p = 0,02 LS-MD = 0,91 [-4,39; 6,22], p = 0,74	p = 0,13 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -3,28 [-11,35; 4,80], p = 0,43 LS-MD = 6,15 [1,13; 11,18], p = 0,02	p = 0,05 (Beleg)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -5,19 [-13,14; 2,76], p = 0,20 LS-MD = 6,76 [2,12; 11,41], p = 0,004	p = 0,01 (Beleg)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Positivskala			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,42 [-1,34; 2,18], p = 0,64 LS-MD = 2,61 [0,09; 5,13], p = 0,04	p = 0,16 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,16 [-3,87; 1,54], p = 0,40 LS-MD = 2,17 [0,49; 3,85], p = 0,01	p = 0,04 (Beleg)
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 2,40 [0,40; 4,41], p = 0,02 LS-MD = 0,38 [-1,44; 2,20], p = 0,68	p = 0,14 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 2,35 [0,55; 4,15], p = 0,01 LS-MD = 0,02 [-2,11; 2,14], p = 0,99	p = 0,10 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -2,36 [-5,06; 0,35], p = 0,09 LS-MD = 2,48 [0,89; 4,06], p = 0,002	p = 0,002 (Beleg)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,93 [-0,63; 2,49], p = 0,24 LS-MD = -0,51 [-1,97; 0,96], p = 0,50	p = 0,19 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,46 [-3,49; 0,57], p = 0,16 LS-MD = 0,75 [-0,52; 2,01], p = 0,25	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,80 [-3,65; 0,06], p = 0,06 LS-MD = 1,18 [0,10; 2,26], p = 0,03	p = 0,006 (Beleg)
CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = 0,06 [-0,13; 0,25], p = 0,53 LS-MD = 0,69 [-0,03; 1,40], p = 0,06	p = 0,09 (Hinweis)
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = -0,03 [-0,32; 0,26], p = 0,83 LS-MD = 0,36 [-0,05; 0,77], p = 0,08	p = 0,13 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,33 [-0,01; 0,66], p = 0,06 LS-MD = -0,10 [-0,42; 0,22], p = 0,53	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,23 [-0,66; 0,21], p = 0,30 LS-MD = 0,23 [-0,04; 0,50], p = 0,09	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,41 [0,07; 0,74], p = 0,02 LS-MD = -0,04 [-0,36; 0,28], p = 0,80	p = 0,05 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,41 [-0,87; 0,05], p = 0,08 LS-MD = 0,36 [0,09; 0,63], p = 0,008	p = 0,004 (Beleg)
Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,81 [0,54; 1,22], p = 0,32 OR = 0,76 [0,45; 1,31], p = 0,32 ARR = -0,05 [-0,15; 0,06], p = 0,41 RR = 2,95 [0,45; 19,50], p = 0,26 OR = 4,36 [0,44; 43,72], p = 0,21 ARR = 0,28 [-0,16; 0,72], p = 0,30	RR: p = 0,19 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,07 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,67 [0,40; 1,11], p = 0,12 OR = 0,57 [0,27; 1,18], p = 0,13 ARR = -0,12 [-0,28; 0,05], p = 0,20 RR = 1,29 [0,69; 2,39], p = 0,43 OR = 1,37 [0,64; 2,94], p = 0,42 ARR = 0,05 [-0,08; 0,18], p = 0,52	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,09 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 1,59 [0,55; 4,57], p = 0,39 OR = 1,72 [0,51; 5,80], p = 0,38 ARR = 0,07 [-0,10; 0,23], p = 0,52 RR = 0,78 [0,52; 1,19], p = 0,25 OR = 0,71 [0,40; 1,28], p = 0,25 ARR = -0,07 [-0,20; 0,06], p = 0,33	RR: p = 0,22 OR: p = 0,20 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Geschlecht	Männer	RR = 0,43 [0,09; 2,10], p = 0,30 OR = 0,42 [0,08; 2,14], p = 0,30 ARR = -0,02 [-0,08; 0,03], p = 0,608	RR: p = 0,26 OR: p = 0,25 ARR: p = 0,16 (Hinweis)
	Frauen	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 0,65 [0,19; 2,28], p = 0,50 OR = 0,63 [0,16; 2,49], p = 0,51 ARR = -0,04 [-0,18; 0,11], p = 0,78	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,20 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Region	Europa	RR = 0,25 [0,02; 2,72], p = 0,26 OR = 0,25 [0,02; 2,77], p = 0,26 ARR = -0,03 [-0,10; 0,04], p = 0,62	RR: p = 0,93 OR: p = 0,95 ARR: p = 0,02 (Beleg)
	Nicht-Europa	RR = 0,28 [0,13; 0,61], p = 0,001 OR = 0,23 [0,09; 0,55], p = 0,001 ARR = -0,18 [-032; -0,05], p = 0,005	
Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})			
Geschlecht	Männer	LS-MD = n. b., p = 0,41	p = 0,18 (Hinweis)
	Frauen	LS-MD = n. b., p = 0,27	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Nüchternglukose			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = n. b., p = 0,03 LS-MD = n. b., p = 0,69	p = 0,06 (Hinweis)
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 1,38 [0,45; 4,16], p = 0,57 OR = 1,41 [0,43; 4,59], p = 0,57 ARR = 0,02 [-0,06; 0,10], p = 0,77 RR = 2,93 [0,91; 9,45], p = 0,07 OR = 3,35 [0,94; 11,89], p = 0,06 ARR = 0,12 [0,00; 0,23], p = 0,04	RR: p = 0,36 OR: p = 0,33 ARR: p = 0,13 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	RR = 1,08 [0,40; 2,92], p = 0,88 OR = 1,09 [0,37; 3,26], p = 0,88 ARR = 0,01 [-0,10; 0,11], p = 0,90 RR = 4,65 [1,11; 19,40], p = 0,04 OR = 5,26 [1,18; 23,45], p = 0,03 ARR = 0,11 [0,03; 0,20], p = 0,008	RR: p = 0,10 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Geschlecht	Männer Frauen	LS-MD = 0,02 [-0,12; 0,16], p = 0,77 LS-MD = 0,20 [-0,01; 0,42], p = 0,07	p = 0,17 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,17 [-0,02; 0,35], p = 0,08 LS-MD = 0,00 [-0,14; 0,13], p = 0,97	p = 0,14 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,17 [0,01; 0,33], p = 0,04 LS-MD = 0,01 [-0,15; 0,17], p = 0,90	p = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,01 [-0,05; 0,03], p = 0,66 LS-MD = 0,05 [0,01; 0,09], p = 0,03	p = 0,03 (Beleg)
QT-Intervall-Verlängerung			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b. RR = 0,66 [0,22; 1,98], p = 0,45 OR = 0,64 [0,19; 2,09], p = 0,46 ARR = -0,03 [-0,12; 0,07], p = 0,69	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)

ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko

n.b. = nicht berechenbar

Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet

Tabelle 4-217: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050234; Rückfallpräventionsstudie), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Ethnizität (MMRM-Modell)	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = -5,83 [-11,78; 0,12], p = 0,06 LS-MD = -6,45 [-15,42; 2,52], p = 0,16	p = 0,15 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,30 [-1,00; 1,60], p = 0,65 LS-MD = -1,22 [-2,69; 0,25], p = 0,10	p = 0,13 (Hinweis)
Ethnizität (ANCOVA-Modell)	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,23 [-0,97; 1,44], p = 0,70 LS-MD = -1,37 [-3,14; 0,41], p = 0,13	p = 0,14 (Hinweis)
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,04 [-0,33; 0,40], p = 0,84 LS-MD = -0,53 [-1,02; -0,03], p = 0,04	p = 0,06 (Hinweis)
Geschlecht (ANCOVA-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = -0,04 [-0,37; 0,28], p = 0,80 LS-MD = -0,54 [-1,01; -0,06], p = 0,03	p = 0,08 (Hinweis)
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,01 [-0,35; 0,37], p = 0,95 LS-MD = -0,38 [-0,82; 0,07], p = 0,10	p = 0,17 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,54 [-1,06; -0,01], p = 0,04 LS-MD = 0,01 [-0,32; 0,34], p = 0,95	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,55 [-1,05; -0,05], p = 0,03 LS-MD = -0,08 [-0,38; 0,23], p = 0,63	p = 0,008 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	HR = 0,08 [0,01; 0,76], p = 0,03 HR = 0,58 [0,22; 1,53], p = 0,27	*p = 0,11 (Hinweis)*
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 0,50 [0,23; 1,05], p = 0,07 OR = 0,43 [0,17; 1,06], p = 0,07 ARR = -0,12 [-0,26; 0,03], p = 0,12 RR = 0,57 [0,16; 1,96], p = 0,37 OR = 0,53 [0,13; 2,14], p = 0,37 ARR = -0,06 [-0,23; 0,11], p = 0,63	*RR: p < 0,0001 (Beleg)* *OR: p < 0,001 (Beleg)* *ARR: p < 0,00001 (Beleg)*
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 0,66 [0,32; 1,33], p = 0,24 OR = 0,61 [0,26; 1,41], p = 0,25 ARR = -0,07 [-0,19; 0,06], p = 0,36 RR = 0,35 [0,13; 0,95], p = 0,04 OR = 0,26 [0,07; 0,93], p = 0,04 ARR = -0,24 [-0,50; 0,03], p = 0,08	*RR: p = 0,32* *OR: p = 0,27* *ARR: p = 0,19 (Hinweis)*
Suizidalität			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b. RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	*RR: p = n. b.* *OR: p = n. b.* *ARR: p = 0,04 (Beleg)*

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 1,46 [0,55; 3,93], p = 0,45 OR = 1,52 [0,52; 4,47], p = 0,45 ARR = 0,04 [-0,06; 0,13], p = 0,59 RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	*RR: p = 0,20 (Hinweis)* *OR: p = 0,19 (Hinweis)* *ARR: p = 0,24*
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 0,82 [0,31; 2,18], p = 0,69 OR = 0,80 [0,27; 2,38], p = 0,69 ARR = -0,02 [-0,14; 0,10], p = 0,91 RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	*RR: p = 0,47* *OR: p = 0,38* *ARR: p = 0,02 (Beleg)*
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 1,93 [0,40; 9,23], p = 0,41 OR = 2,00 [0,39; 10,28], p = 0,41 ARR = 0,03 [-0,05; 0,12], p = 0,61 RR = 5,44 [0,74; 39,87], p = 0,10 OR = 6,46 [0,80; 52,30], p = 0,08 ARR = 0,15 [0,01; 0,29], p = 0,03	*RR: p = 0,42* *OR: p = 0,39* *ARR: p = 0,09 (Hinweis)*
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 1,88 [0,54; 6,56], p = 0,33 OR = 1,96 [0,52; 7,41], p = 0,32 ARR = 0,04 [-0,05; 0,13], p = 0,44 RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	*RR: p = 0,29* *OR: p = 0,26* *ARR: p = 0,04 (Beleg)*

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,00 [-0,19; 0,19], p = 0,97 LS-MD = 0,19 [-0,03; 0,41], p = 0,10	*p = 0,20 (Hinweis)*
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,10 [-0,36; 0,17], p = 0,46 LS-MD = 0,13 [-0,05; 0,31], p = 0,16	*p = 0,15 (Hinweis)*

ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko

n.b. = nicht berechenbar

Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet

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 medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lurasidon zur Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren werden fünf randomisiert-kontrollierte Studien herangezogen. Für die Vergleiche zwischen Lurasidon und Risperidon (D1001002 (Dauer 6 Wochen) und D1050237 (Dauer 12 Monate), Olanzapin (D1050231 Dauer 6 Wochen) und Quetiapin (D1050233 (Dauer 6 Wochen) und D1050234 (Dauer 12 Monate) wurden die Daten von insgesamt 1.851 schizophrenen Patienten ausgewertet.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Lurasidon und den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin ergaben sich bei den Endpunkten „Schizophreniesymptomatik (PANSS)“, „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, „Veränderung des Körpergewichts“, „Glukosestoffwechsel (HbA1c)“, „Nüchternglukose“, „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“, „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ sowie bei der „*Simpson-Angus Scale* (SAS)“. Bei den verbleibenden Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Lurasidon und der Vergleichstherapie.

- „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“

Insgesamt verstarben fünf Patienten im Verlauf der Behandlung innerhalb der fünf Studien; vier der Patienten verstarben in den Lurasidon-Behandlungsarmen und ein Patient unter der Behandlung mit Olanzapin (siehe Tabelle 4-34).

Die Todesfälle in den Lurasidon-Behandlungsarmen waren in einem Fall auf eine kardiovaskuläre Erkrankung, zwei plötzliche Todesfälle und einen Suizid zurückzuführen. Der Patient im Olanzapin-Behandlungsarm verstarb an einer Bronchopneumonie.

- „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“

Die Auswertung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ erfolgte anhand der Modelle MMRM und ANCOVA. Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Schizophrenie-symptomatik (PANSS Gesamt)“ in den Studien D1001002 und D1050237 im MMRM-Modell kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu einer Behandlung mit Risperidon. Zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon und dem Vergleichstherapie-Arm mit Risperidon ergab sich in den Studien D1001002 und D1050237 eine LS-MD von 1,62, 95 %-KI [-4,49; 7,73] mit p = 0,60 bzw. 1,9, 95 %-KI [-0,9; 4,6] mit p = 0,18 (siehe Tabelle 4-37). Auch im

Rahmen der aggregierten Meta-Analyse mit p = 0,15 und einer MD von 1,85, 95 %-KI [-0,65; 4,35] bestätigte sich dieses Ergebnis.

Die Auswertung anhand des ANCOVA-Modells bestätigte die Ergebnisse des MMRM-Modells. Die aggregierte Meta-Analyse der Studien D1001002 und D1050237 zeigte mit p = 0,07 und einer MD von 1,76, 95 %-KI [-0,11; 3,63] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon. Die Auswertung der Einzelstudien (D1001002 und D1050237) ergab im ANCOVA-Modell ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit Lurasidon und der Vergleichstherapie Risperidon (LS-MD = 1,98, 95 %-KI [-3,39; 7,34], p = 0,47 bzw. 1,73, 95 %-KI [-0,26; 3,72], p = 0,09; siehe Tabelle 4-38).

Im Vergleich zu der Behandlung mit Olanzapin zeigte sich in der Studie D1050231 im MMRM-Modell mit p = 0,10 kein signifikanter Unterschied zu Lurasidon mit einer LS-MD von 3,99, 95 %-KI [-0,75; 8,73] (siehe Tabelle 4-37). Im ANCOVA-Modell hingegen ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Olanzapin mit einer LS-MD von 5,10, 95 %-KI [1,03; 9,17], p = 0,01 (siehe Tabelle 4-38).

In der Studie D1050233 ergab sich im MMRM-Modell aus dem Vergleich der Behandlung zwischen Lurasidon und Quetiapin XR mit einer LS-MD von 3,38, 95 %-KI [-0,92; 7,68] kein signifikanter Unterschied (p = 0,12). Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich zwischen Quetiapin XR und Lurasidon in der Studie D1050234 einen signifikanten Unterschied mit einer LS-MD von -6,69, 95 %-KI [-11,69; -1,69], p = 0,01 zugunsten von Lurasidon (siehe Tabelle 4-37). Anhand der Auswertung mittels ANCOVA-Modell konnte in der Studie D1050233 kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Quetiapin XR mit einer LS-MD von 3,66, 95 %-KI [-0,27; 7,60], p = 0,07 nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich zwischen Quetiapin XR und Lurasidon in der Studie D1050234 - wie bereits mittels des MMRM-Modells - einen signifikanten Unterschied mit einer LS-MD von -5,30, 95 %-KI [-9,28; -1,32], p = 0,009 zugunsten von Lurasidon (siehe Tabelle 4-38).

- „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“

Die Auswertung des Endpunktes „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ erfolgte ebenfalls anhand der zwei Modelle MMRM und ANCOVA. Im MMRM zeigten sich in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002 und D1050237) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon und Risperidon (LS-MD = 1,19, 95 %-KI [-0,73; 3,11], p = 0,22 bzw. 0,3, 95 %-KI [-0,5; 1,1], p = 0,49; siehe Tabelle 4-41). Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden im Rahmen der aggregierten Meta-Analyse bestätigt und zeigten mit p = 0,25 und einer MD von 0,43, 95 %-KI [-0,30; 1,15] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon.

Die Auswertung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ anhand des ANCOVA-Modells bestätigte die Ergebnisse aus dem MMRM-Modell. Die Unterschiede waren in der Studie D1001002 mit p = 0,18 (LS-MD = 1,17, 95 %-KI [-0,52; 2,85]) und der Studie D1050237 mit p = 0,29 (LS-MD = 0,36, 95 %-KI [-0,32; 1,05]) nicht signifikant. Die aggregierte Meta-Analyse im ANCOVA-Modell bestätigte die Ergebnisse aus den

Einzelstudien und zeigte mit p = 0,14 und einer MD von 0,48, 95 %-KI [-0,16; 1,11] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-42).

In der Studie D1050231 zeigte sich ein signifikanter Vorteil durch eine Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Lurasidon mit einer LS-MD von 1,66, 95 %-KI [0,03; 3,29], p = 0,05 (siehe Tabelle 4-41). Dieses Ergebnis wurde anhand des ANCOVA-Modells bestätigt (LS-MD = 1,98, 95 %-KI [0,58; 3,38], p = 0,006).

In der Studie D1050233 ergab sich im MMRM-Modell aus dem Vergleich zwischen Lurasidon und Quetiapin XR mit einer LS-MD von 1,21, 95 %-KI [-0,22; 2,65] kein signifikanter Unterschied (p = 0,10). Im Gegensatz dazu zeigte der Vergleich zwischen Quetiapin XR und Lurasidon in der Studie D1050234 einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Lurasidon mit einer LS-MD von -2,19, 95 %-KI [-3,57; -0,81], p = 0,002 (siehe Tabelle 4-41). Diese Ergebnisse konnten mit dem ANCOVA-Modell bestätigt werden. Hier zeigte sich in der Studie D1050233 ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Quetiapin XR mit einer LS-MD von 1,30, 95 %-KI [-0,05; 2,65], p = 0,06. In der Studie D1050234 bestätigte sich der signifikante Unterschied zugunsten von Lurasidon mit einer LS-MD von -2,10, 95 %-KI [-3,47; -0,73], p = 0,003 (siehe Tabelle 4-42).

- „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“

Die Auswertung des Endpunktes „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ erfolgte ebenfalls anhand der zwei Modelle MMRM und ANCOVA. Im MMRM zeigten sich in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002 und D1050237) keine signifikanten Unterschiede (p = 0,91 bzw. p = 0,95) zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (LS-MD = -0,09, 95 %-KI [-1,61; 1,44] bzw. 0,0, 95 %-KI [-0,9; 1,0]). Die Meta-Analyse bestätigte die Ergebnisse des MMRM-Modells der Einzelstudien und ergab mit p = 0,95 und einer MD von -0,03, 95 %-KI [-0,85; 0,80] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-45).

Diese Ergebnisse bestätigten sich auch im ANCOVA-Modell (D1001002: LS-MD = 0,03, 95 %-KI [-1,40; 1,46], p = 0,97 und D1050237: LS-MD = 0,10, 95 %-KI [-0,49; 0,69], p = 0,73). Im ANCOVA-Modell zeigte die Meta-Analyse mit p = 0,75 und einer MD von 0,09, 95 %-KI [-0,45; 0,63] ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-46).

Im Vergleich zu Olanzapin in der Studie D1050231 zeigte sich im MMRM-Modell kein signifikanter Unterschied (p = 0,31) zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (LS-MD = 0,65, 95 %-KI [-0,60; 1,89]; siehe Tabelle 4-45). Das Ergebnis wurde mittels des ANCOVA-Modells bestätigt (LS-MD = 0,86, 95 %-KI [-0,18; 1,90], p = 0,11).

Bei der Behandlung mit Quetiapin XR zeigten sich in den Studien D1050233 und D1050234 im MMRM-Modell ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (p = 0,85 bzw. p = 0,79) gegenüber der Behandlung mit Lurasidon mit einer LS-MD von 0,10, 95 %-KI [-0,95; 1,16] bzw. -0,17, 95 %-KI [-1,43; 1,10]). Im ANCOVA-Modell bestätigten sich die Ergebnisse aus

dem MMRM-Modell mit einer LS-MD von 0,30, 95 %-KI [-0,63; 1,24], p = 0,52 bzw. -0,36, 95 %-KI [-1,34; 0,62], p = 0,47 (siehe Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46).

- „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“

Die CGI-S wurde mittels der Modelle MMRM und ANCOVA bewertet. Im MMRM zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Behandlungsarm Lurasidon und Risperidon in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002: LS-MD = 0,08, 95 %-KI [-0,25; 0,41], p = 0,65 und D1050237: LS-MD = -0,06, 95 %-KI [-0,22; 0,10], p = 0,47). Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden im Rahmen der aggregierten Meta-Analyse bestätigt und zeigten mit p = 0,63 und einer MD von -0,03, 95 %-KI [-0,18; 0,11] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-49).

Im ANCOVA-Modell zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Vergleichsstudien mit Risperidon (D1001002: LS-MD = 0,09, 95 %-KI [-0,22; 0,39], p = 0,57 und D1050237: LS-MD = 0,06, 95 %-KI [-0,06; 0,19], p = 0,32). Die Meta-Analyse bestätigte die Ergebnisse der Einzelstudien und zeigte mit p = 0,25 und einer MD von 0,06, 95 %-KI [-0,05; 0,17] keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Risperidon (siehe Tabelle 4-50).

Auch im Vergleich zu Olanzapin (Studie D1050231) zeigte sich im MMRM-Modell kein signifikanter Unterschied (p = 0,28) zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin (LS-MD = 0,13, 95 %-KI [-0,11; 0,37]; siehe Tabelle 4-49). Im Gegensatz dazu ergab die Auswertung anhand des ANCOVA-Modells einen signifikanten Vorteil (p = 0,04) zugunsten von Olanzapin (LS-MD = 0,24, 95 %-KI [0,02; 0,46]; siehe Tabelle 4-50).

Im Vergleich zu einer Behandlung mit Quetiapin XR zeigten sich im MMRM in den Studien D1050233 und D1050234 keine signifikanten Unterschiede (p = 0,39 bzw. p = 0,27) gegenüber der Behandlung mit Lurasidon mit einer LS-MD von 0,10, 95 %-KI [-0,13; 0,33] bzw. -0,16, 95 %-KI [-0,44; 0,12]. Diese Ergebnisse bestätigten sich im ANCOVA-Modell (LS-MD = 0,19, 95 %-KI [-0,04; 0,42], p = 0,10 bzw. -0,19, 95 %-KI [-0,44; 0,06], p = 0,14; siehe Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50).

- „Rückfallrate“

Der Endpunkt „Rückfallrate“ wurde ausschließlich für die beiden Langzeitstudien D1050237 und D1050234 erhoben (siehe Tabelle 4-53). In Bezug auf das Risiko, einen psychotischen Rückfall zu erleiden, ergab sich in der Studie D1050237 kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Lurasidon versus Risperidon (HR = 1,31, 95 %-KI [0,87; 1,97], p = 0,19). Auch in der Studie D1050234 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin bezüglich des Risikos, einen psychotischen Rückfall zu erleiden (HR = 0,73, 95 %-KI [0,41; 1,29], p = 0,28).

- „Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus“

Der Endpunkt „Re-Hospitalisierung / Entlassung aus dem Krankenhaus“ gliedert sich in „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“ für die Kurzzeitstudien D1050231 und

D1050233 und „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ für die Langzeitstudien D1050237 und D1050234.

„Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“

In der Studie D1050231 wurden 27,2 % (62/228) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 31,7 % (38/120) der Patienten unter der Behandlung mit Olanzapin nach ≥ 6 Wochen aus dem Krankenhaus entlassen (siehe Tabelle 4-56). Die Effektmaße RR (0,86, 95 %-KI [0,61; 1,20], p = 0,38), OR (0,81, 95 %-KI [0,50; 1,31], p = 0,38) und ARR (-0,05, 95 %-KI [-0,15; 0,06], p = 0,46) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Olanzapin.

In der Studie D1050233 wurden 22,7 % (55/242) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 25,2 % (29/115) der Patienten unter der Behandlung mit Quetiapin XR nach ≥ 6 Wochen aus dem Krankenhaus entlassen (siehe Tabelle 4-56). Die Effektmaße RR (0,90, 95 %-KI [0,61; 1,33], p = 0,60), OR (0,87, 95 %-KI [0,52; 1,46], p = 0,60) und ARR (-0,03, 95 %-KI [-0,13; 0,08], p = 0,70) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und Quetiapin.

„Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“

Das Risiko der Re-Hospitalisierung war in der Studie D1050237 zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon und Risperidon vergleichbar hoch (HR = 0,97 [0,50; 1,89], p = 0,92). In der Studie D1050234 zeigte sich hinsichtlich der Re-Hospitalisierung mit einer *Hazard Ratio* von 0,43 (95 %-KI [0,188; 0,995]), p = 0,049) unter der Behandlung mit Lurasidon ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Behandlung mit Quetiapin; siehe Tabelle 4-59).

- „Lebensqualität nach QWB-SA“

Die Auswertung der Lebensqualität erfolgte in Studie D1050233 anhand einer ANCOVA-Analyse, während die Auswertung in Studie D1050234 anhand eines MMRM erfolgte (siehe Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63).

In Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,28) zwischen den Behandlungsarmen Lurasidon und dem Vergleichstherapie-Arm Quetiapin XR (LS-MD = -0,02, 95 %-KI [-0,06; 0,02]). Die Veränderung der „Lebensqualität nach QWB-SA“ zeigte auch in Studie D1050234 keinen signifikanten Unterschied (p = 0,31) zwischen den Therapiearmen Lurasidon und Quetiapin XR (LS-MD = 0,03, 95 %-KI [-0,03; 0,08]).

- „Unerwünschte Ereignisse“

Die Effektmaße RR, OR und ARR aller eingeschlossenen Studien zeigten für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und der jeweiligen Vergleichstherapie. In der aggregierten Meta-Analyse der Studien D1001002 (Dauer 12 Monte) und D1050237 (Dauer 12 Monate) fand sich ebenfalls kein klinisch bedeutsamer Unterschied zwischen Lurasidon und Risperidon (RR: 1,00 (95 %-

KI [0,94; 1,06], p = 0,90; OR: 0,97 (95 %-KI [0,66; 1,43], p = 0,89; ARR: 0,00 (95 %-KI [-0,06; 0,05], p = 0,90).

- „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)“

Somnolenz: In der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) war das Risiko einer Somnolenz unter Risperidon geringer als unter Lurasidon Die absolute Risikoreduktion zeigte mit 0,04, 95 %-KI [0,01; 0,07], p = 0,02 einen signifikanten Unterschied. Ein umgekehrtes Ergebnis zeigte sich in der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen). Hier ergab sich ein relatives Risiko von 0,39, 95 %-KI [0,20; 0,79], p = 0,009, eine *Odds Ratio* von 0,36, 95 %-KI [0,17; 0,77], p = 0,009 und eine absolute Risikoreduktion von -0,08, 95 %-KI [-0,16; -0,01], p = 0,03.

In den übrigen Studien (D1050231 [Dauer 6 Wochen], D1050234 [Dauer 12 Monate] und D1050237 [Dauer 12Monate]) ergaben sich keine signifikanten Behandlungseffekte.

Insomnia: In der Studie D1001002 erlitten 16,7 % (43/258) der Patienten unter der Therapie mit Lurasidon versus 6,2 % (4/65) der Patienten im Risperidon-Arm das unerwünschte Ereignis „Insomnia“ nach SMQs. Alle drei Effektmaße zeigten signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Risperidon: 2,71, 95 %-KI [1,01; 7,27], p = 0,05; OR: 3,05 95 %-KI [1,05; 8,83], p = 0,04; ARR: 0,11 95 %-KI [0,02; 0,19], p = 0,01.

Für die übrigen Studien (D1050231 [Dauer 6 Wochen8, D1050233 [Dauer 6 Wochen], D1050234 [Dauer 12 Monate] und D1050237 [Dauer 12 Monate]) waren in Bezug auf den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Insomnia“ keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und der Vergleichstherapie nachweisbar.

Agitation: Für keinen Therapievergleich ließen sich signifikante Behandlungseffekte ableiten.

Angststörung: Ein Therapieeffekt zeigte sich für den Vergleich Lurasidon und Quetiapin in Woche 6 zugunsten der Vergleichstherapie (ARR: 0,04, 95 %-KI [0,01; 0,08], p = 0,02). In den anderen Studien (D1050231 [Dauer 6 Wochen], D1050233 [Dauer 6 Wochen], D1050234 [Dauer 12 Monate] und D1050237 [Dauer 12 Monate]) war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen nachweisbar.

Schwindel: Für keinen Therapievergleich ließen sich signifikante Behandlungseffekte ableiten.

Gastrointestinale Störungen: Die Auswertung der Daten zeigte in keiner der Studien signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lurasidon und der jeweiligen Vergleichstherapie.

Kardiale Störungen: In der Studie D1050233 traten bei 0,8 % (2/246) der Lurasidon-Patienten verglichen mit 4,2 % (5/119) der Quetiapin-Patienten kardiale Störungen auf. Der Unterschied war signifikant zugunsten der Behandlung mit Lurasidon (RR: 0,19, 95 %-KI [0,04; 0,98], p = 0,05, OR: 0,19, 95 %-KI [0,04; 0,98], p = 0,05, ARR: -0,03 [-0,08; 0,01],

p = 0,15). Das Ergebnis wird gestützt durch die Auswertung in der Studie D1050234 (12 Wochen). Auch dort traten im Vergleich zu Quetiapin unter Lurasidon statistisch signifikant weniger kardiale Ereignisse auf, wobei die Studie aufgrund ihres Studiendesigns nicht repräsentativ ist.

- „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Für den Vergleich zwischen Lurasidon und Risperidon, Olanzapin und Quetiapin (D1050233, Dauer 6 Wochen) zeigten sich hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse keine signifikanten Unterschiede. Lediglich in Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) Lurasidon vs. Quetiapin trat ein signifikanter Vorteil zugunsten von Lurasidon auf (RR: 0,50, 95 %-KI [0,26; 0,94], p = 0,03; OR: 0,44, 95 % KI [0,21; 0,94], p = 0,03; ARR: -0,10, 95 % KI [-0,21; 0,01], p = 0,07). Aufgrund ihres besonderen Studiendesigns sind die Ergebnisse der Studie jedoch nicht repräsentativ.

Das Pooling der Studien D1001002 (Dauer 12 Monte) und D1050237 (Dauer 12 Monate) zeigte ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Vergleichstherapien (RR: 1,17, 95 %-KI [0,73; 1,88], p = 0,51; OR: 1,20, 95 %-KI [0,71; 2,02], p = 0,49; ARR: 0,02, 95 %-KI [-0,02; 0,06], p = 0,30).

- „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Beim Vergleich zwischen Lurasidon und Olanzapin brachen unter Lurasidon 10,1 % (24/237) der Patienten und unter Olanzapin 9,0 % (11/122) der Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. In der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) beendeten 5,3 % (13/246) der Lurasidon-Patienten im Vergleich zu 3,4 % (4/119) der Quetiapin-Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse. Die Unterschiede zwischen den Vergleichstherapien waren dabei nicht signifikant.

In der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) zeigten die drei Effektmaße dahingegen signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin, wobei in der Lurasidongruppe 12,6 % (19/151) der Patienten und in der Quetiapingruppe 23,5 % (20/85) der Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen (RR: 0,54, 95 %-KI [0,30; 0,95], p = 0,03; OR: 0,47, 95 %-KI [0,23; 0,94], p = 0,03; ARR: -0,11, 95 %-KI [-0,22; 0,00], p = 0,06). Aufgrund ihres besonderen Studiendesigns sind die Ergebnisse der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate) jedoch nicht repräsentativ.

Beim Vergleich zu Risperidon zeigte sich in der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Risperidon. Während in der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) insgesamt 14,0 % (36/258) der Patienten in der Lurasidongruppe und 10,8 % (7/65) der Patienten in der Risperidongruppe die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen, waren es in der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) 21,5 % (90/419) Patienten unter Lurasidon und 14,4 % (29/202) unter Risperidon (RR: 1,50, 95 %-KI [1,02; 2,20], p = 0,04; OR: 1,63, 95 %-KI [1,03; 2,58], p = 0,04; ARR: 0,07, 95 %-

KI [0,01; 0,14], p = 0,03). Dieser Trend zeigte sich auch in der Meta-Analyse der Studien D1001002 (Dauer 6 Wochen) und D1050237 (Dauer 12 Monate). Das relative Risiko lag bei 1,45, 95 %-KI [1,03; 2,05] mit einem p-Wert von 0,03. Das *Odds Ratio* betrug 1,56, 95 %-KI [1,04; 2,34], p = 0,03 und die ARR lag bei 0,06, 95 %-KI [0,01; 0,11], p = 0,03.

- „Suizidalität“

Für den Endpunkt „Suizidalität“ zeigte sich in allen Therapievergleichen mit Lurasidon eine Gleichwertigkeit der Behandlungen. Auch das Pooling der Daten aus den Studien D1001002 (Dauer 6 Wochen) und D1050237 (Dauer 12 Monate) ergab keinen Unterschied zwischen den Vergleichstherapien (RR: 0,84, 95 %-KI [0,25; 2,85], p = 0,78; OR: 0,84, 95 %-KI [0,24; 2,91], p = 0,78; ARR: -0,00, 95 %-KI [-0,02; 0,01], p = 0,85).

- „Veränderung des Körpergewichts“

Hinsichtlich einer Gewichtszunahme um ≥ 7 % profitierten Patienten in allen Therapievergleichen (Lurasidon vs. Risperidon, Olanzapin, Quetiapin) signifikant von einer Lurasidontherapie. Das Risiko einer Gewichtszunahme ≥ 7 % konnte dabei um 4 % (Vergleich mit Risperidon ARR: -0,04, 95 %-KI [-0,11; 0,03], p = 0,30) bis 29 % (Vergleich mit Olanzapin ARR: -0,29, 95 %-KI [-0,38; -0,19], p < 0,001) gesenkt werden.

In den übrigen Studien (D1001002 [Dauer 6 Wochen] und D1050234 [Dauer 12 Monate]) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichstherapien.

In der Meta-Analyse der Risperidon-Studien ergab sich entsprechend ein signifikanter Vorteil zugunsten von Lurasidon mit einem relativen Risiko von 0,50, 95 %-KI [0,32; 0,79] und einem p-Wert von 0,003, eine *Odds Ratio* von 0,46, 95 %-KI [0,28; 0,77], p = 0,003 und einer absoluten Risikoreduktion von -0,05, 95 %-KI [-0,09; -0,01], p = 0,009.

In der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) veränderte sich das Körpergewicht zwischen Studienbeginn und Studienende um -0,94 kg (SE = 0,14) bei den Patienten in der Lurasidongruppe und um 0,23 (SE = 0,28) kg bei den Patienten in der Risperidongruppe. Die Veränderung des Körpergewichts war mit einer LS-MD von -1,17 [-1,79; -0,55], p < 0,001 unter der Behandlung mit Risperidon weniger deutlich als unter der Behandlung mit Lurasidon. Ein umgekehrtes Ergebnis zeigte sich in der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate), wobei sich das Gewicht bei den Patienten unter Risperidon signifikant stärker (p < 0,001) veränderte als bei den Patienten unter Therapie mit Lurasidon. Das Ergebnis wird von der Meta-Analyse unterstützt: Hier ergab sich eine SMD von -0,49, 95 %-KI [-0,64; -0,35], p < 0,00001.

Auch in den Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen) und D1050233 (Dauer 6 Wochen) veränderte sich das Körpergewicht bei den Patienten unter der Vergleichstherapie jeweils signifikant stärker (p < 0,001) im Vergleich zur Therapie mit Lurasidon. Der Unterschied quantifizierte sich für den Vergleich mit Olanzapin mit einer SMD von -0,97, 95 %-KI [-1,20; -0,74], p < 0,001 und für den Vergleich mit Quetiapin mit einer SMD von -0,43, 95 %-KI [-

0,72; -0,26], p < 0,001. Keine Unterschiede zeigten sich dagegen zwischen den Behandlungsarmen in der Studie D1050234 (Dauer 12 Monate).

- „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“

Im Vergleich zu Olanzapin (D1050231, Dauer 6 Wochen) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Lurasidontherapie (LS-MD: n. b., p = 0,02). Dieser Unterschied lässt sich durch eine SMD von -0,43, 95 %-KI [-0,66; -0,19] und einem p-Wert von 0,0003 quantifizieren. In allen anderen Studien sowie in der Meta-Analyse der Risperidon-Studien ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

- „Nüchternblutglukose“

Signifikante Unterschiede für den Endpunkt Nüchternblutglukose zeigten sich für die Vergleiche mit Risperidon (p = 0,02) und Olanzapin (p = 0,005). Die Unterschiede lassen sich mit einer SMD von -0,06, 95 %-KI [-0,22; 0,10], p = 0,47 für die Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) sowie mit einer SMD von -0,33, 95 %-KI [-0,56; -0,09], p = 0,006 für die Studie D1050231 (Dauer 6 Wochen) quantifizieren. Der Vergleich mit Quetiapin zeigte im adjustierten Modell keinen signifikanten Unterschied, ergab für die Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen) mit einer SMD von -0,31, 95 %-KI [-0,55; -0,06], p = 0,01 jedoch einen signifikanten Unterschied zugunsten von Lurasidon.

In den übrigen Auswertungen sowie in der Meta-Analysen waren keine Behandlungseffekte zu verzeichnen.

- „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“

Der Vergleich mit Risperidon ergab sowohl in der Studie D1001002 (Dauer 6 Wochen) als auch in der Studie D1050237 (Dauer 12 Monate) eine Überlegenheit der Lurasidontherapie verglichen mit der Kontrolltherapie. Das Risiko eines Prolaktin-bezogenen Ereignisses reduzierte sich dabei unter Lurasidon zwischen 4 und 8 %. In der Meta-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit einer absoluten Risikoreduktion von -0,05, 95 %-KI [-0,08; -0,01], p = 0,01.

In den Studien D1050231 (Dauer 6 Wochen), D1050233 (Dauer 6 Wochen) und D1050234 (Dauer 12 Monate) zeigten sich keine Behandlungseffekte zugunsten einer Therapie.

- „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“

Die Auswertung des Endpunktes ergab für Patienten unter Lurasidonbehandlung gegenüber den Patienten unter Olanzapinbehandlung ein erhöhtes Risiko, eine EPS zu erleiden. Unter der Behandlung mit Lurasidon traten bei 35,4 % (84/237) der Patienten im Vergleich zu 21,3 % (26/122) der Patienten unter der Behandlung mit Olanzapin EPS auf (RR: 1,66, 95 %-KI [1,14; 2,44]), p = 0,009; OR: 2,03, 95 %-KI [1,22; 3,37], p = 0,006; ARR: 0,14, 95 %-KI [0,04; 0,24], p = 0,005).

Die anderen Therapievergleiche zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

- „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“

Der Score auf der BAS veränderte sich in der Studie D1050237 mit einer LS-MD von 0,06, 95 %-KI [-0,02; 0,15] ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Lurasidon und Risperidon (p = 0,13). Im Gegensatz dazu veränderte sich der Score auf der BAS mit einer LS-MD von 0,15, 95 %-KI [0,00; 0,29] in der Studie D1050231 signifikant (p = 0,05) zugunsten der Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Lurasidon (siehe Tabelle 4-103).

In den Studien D1050233 und D10502234 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (p = 0,10 bzw. p = 0,37) beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Quetiapin in Bezug auf den BAS-Score (D1050233 = 0,10, 95 %-KI [-0,02; 0,21] bzw. D1050234 = 0,06, 95 %-KI [-0,08; 0,21]; siehe Tabelle 4-103).

- „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)”

Der Score auf der AIMS veränderte sich in der Studie D1050237 mit einer LS-MD von -0,02, 95 %-KI [-0,20; 0,16] ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Lurasidon und Risperidon (p = 0,82). Auch in der Studie D1050231 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,85) in Bezug auf den AIMS-Score beim Vergleich der Behandlung mit Lurasidon versus Olanzapin (LS-MD = 0,03, 95 %-KI [-0,25; 0,31]). Vergleichbare Ergebnisse zeigten auch die Studien D1050233 und D1050234, wobei keine signifikanten Unterschiede (p = 0,19 bzw. p = 0,06) bezüglich des AIMS-Scores zwischen den Behandlungsgruppen mit Lurasidon und Quetiapin auftraten (D1050233 = 0,12, 95 %-KI [-0,06; 0,29] bzw. D1050234 = -0,16, 95 %-KI [-0,34; 0,01]; siehe Tabelle 4-106).

- „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“

Hinsichtlich des Endpunktes „SAS (*Simpson-Angus Scal*e)“ ergaben sich für die Auswertungen der Therapievergleiche Lurasidon vs. Risperidon sowie für Lurasidon vs. Olanzapin keine signifikanten Unterschiede.

In Woche 6 des Quetiapin-Vergleiches (Studie D1050233, Dauer 6 Wochen) zeigte die Auswertung der Ergebnisse einen signifikanten Vorteil zugunsten der Vergleichstherapie (LS-MD: 0,04, 95 %-KI [0,01; 0,07], p = 0,02. Die SMD betrug 0,34, 95 %-KI [0,12; 0,56], p = 0,003.

- „QT-Intervall-Verlängerung“

Die Auswertung des Endpunktes zeigte in keiner der eingeschlossenen Studien einen signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Lurasidon oder einer Vergleichstherapie.

Post hoc definierte Subgruppenanalysen

Schlussfolgerungen aus beobachteten Hinweisen/Belegen unterliegen den bekannten Einschränkungen für *post hoc*-Analysen und multiplem Testen. Die Fallzahl der Studien war nicht darauf ausgerichtet, Effekte in Subgruppen zu zeigen.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Subgruppenmerkmale „Dauer der Erkrankung (< 5 Jahre/≥ 5 Jahre)“ sowie der Schweregrad der Erkrankung „PANSS (≤ 95 vs. > 95; ≤ 75 vs. > 75) per se einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat.

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen, wurden die Therapieeffekte die sich mittels Interaktionstest ergaben, in zufällige und systematisch auftretende Effekte unterteilt.

Die zufälligen Effekte traten in den jeweiligen Vergleichen mit den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin nur in einzelnen Subgruppen auf. Zudem zeigten sich mehrheitlich gleichgerichtete Effekte oder vereinzelt Interaktionen, die nicht über alle Schätzer hinweg auftraten, weshalb von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppe ausgegangen wird.

Für den Vergleich von Lurasidon gegenüber Risperidon zeigten sich systematisch auftretende Effekte für die Subgruppen „Alter“ und „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95). Während die Subgruppe der ≥ 55-Jährigen unter Lurasidon einen Trend zeigte, besser abzuschneiden als die Subgruppe der < 55-Jährigen, konnte für die Subgruppen PANSS ≤ 95 und PANSS > 95 kein Unterschied festgestellt werden. Beim Vergleich von Lurasidon und Quetiapin zeigte sich eine Systematik in den Interaktionen bei der Subgruppe „Region“ und „Dauer der Erkrankung“. Hinsichtlich der Ergebnisse ergab sich, dass tendenziell die Patienten in der Lurasidongruppe in der Subgruppe Nicht-Europa und Dauer der Erkrankung < 5 Jahre besser abschnitten. Da sich die Interaktionen nicht über alle Vergleiche der Wirkstoffe beobachten ließen, wird auch hier von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen.

Tabelle 4-218: Lurasidon vs. Vergleichstherapie: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studien

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Mortalität					
Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	1 (0,4)	65	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Studie D1050237					
419	2 (0,5)	202	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Vergleich mit Olanzapin					
237	0 (0,0)	122	1 (1,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	0 (0,0)	119	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Studie D1050234					
151	1 (1,0)	85	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Morbidität					
Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference 95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
MMRM-Modell					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 92,35 (15,80) Mittelwert in Woche 6: 81,15 (19,85)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 87,30 (12,94) Mittelwert in Woche 6: 76,11 (20,38)	1,62 [-4,49; 7,73]	0,60
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 63,5 (13,2) Mittelwert in Monat 12: 55,7 (13,7)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 64,6 (12,5) Mittelwert in Monat 12: 56,4 (11,9)	1,9 [-0,9; 4,6]	0,18
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				1,85 [-0,65; 4,35]	0,15
ANCOVA-Modell					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 92,04 (16,01) Mittelwert in Woche 6: 86,87 (23,37)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 88,89 (13,67) Mittelwert in Woche 6: 81,75 (24,48)	1,98 [-3,39; 7,34]	0,47
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 65,01 (12,34) Mittelwert in Monat 12: 62,26 (15,32)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 65,25 (12,28) Mittelwert in Monat 12: 60,82 (14,38)	1,73 [-0,26; 3,72]	0,09
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Meta-Analyse				1,76 [-0,11; 3,63]	0,07
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference 95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
MMRM-Modell					
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,28 (10,72) Mittelwert in Woche 6: 67,57 (15,90)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 95,63 (11,12) Mittelwert in Woche 6: 64,79 (15,12)	3,99 [-0,75; 8,73]	0,10
ANCOVA-Modell					
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,15 (10,88) Mittelwert in Woche 6: 76,06 (19,39)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 96,32 (12,20) Mittelwert in Woche 6: 70,61 (18,50)	5,10 [1,03; 9,17]	0,01
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
MMRM-Modell					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,78 (10,45) Mittelwert in Woche 6: 69,21 (16,28)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,38 (10,27) Mittelwert in Woche 6: 67,52 (16,59)	3,38 [-0,92; 7,68]	0,12
ANCOVA-Modell					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,63 (10,74) Mittelwert in Woche 6: 75,39 (20,54)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,74 (10,22) Mittelwert in Woche 6: 71,69 (18,95)	3,66 [-0,27; 7,60]	0,07

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference 95 %-KI]**	**p-Wert**
Studie D1050234					
MMRM-Modell					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 64,19 (15,29) Mittelwert in Monat 12: 55,65 (15,74)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 64,80 (11,53) Mittelwert in Monat 12: 59,77 (12,54)	-6,69 [-11,69; -1,69]	0,01
ANCOVA-Modell					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 66,67 (15,45) Mittelwert in Monat 12: 62,66 (19,46)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 67,82 (14,16) Mittelwert in Monat 12: 70,68 (18,63)	-5,30 [-9,28; -1,32]	0,009

Lurasidon		**Vergleichstherapie**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
MMRM-Modell					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 21,42 (4,93) Mittelwert in Woche 6: 17,92 (5,82)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 20,74 (3,99) Mittelwert in Woche 6: 17,11 (5,59)	1,19 [-0,73; 3,11]	0,22
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 14,1 (4,3) Mittelwert in Monat 12: 11,9 (3,9)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 14,4 (4,2) Mittelwert in Monat 12: 12,1 (4,0)	0,3 [-0,5; 1,1]	0,49
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				0,43 [-0,30; 1,15]	0,25

Lurasidon		**Vergleichstherapie**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
ANCOVA-Modell					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 21,79 (5,04) Mittelwert in Woche 6: 20,10 (7,27)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 21,48 (4,51) Mittelwert in Woche 6: 18,63 (6,73)	1,17 [-0,52; 2,85]	0,18
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 15,09 (4,02) Mittelwert in Monat 12: 14,26 (5,02)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 15,04 (4,09) Mittelwert in Monat 12: 13,86 (4,95)	0,36 [-0,32; 1,05]	0,29
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				0,48 [-0,16; 1,11]	p = 0,14
Vergleich mit Olanzapin					
MMRM-Modell					
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,57 (3,77) Mittelwert in Woche 6: 16,35 (5,40)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,60 (3,88) Mittelwert in Woche 6: 15,18 (4,62)	1,66 [0,03; 3,29]	0,05
ANCOVA-Modell					
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,73 (3,75) Mittelwert in Woche 6: 19,13 (6,59)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,55 (4,16) Mittelwert in Woche 6: 17,13 (6,47)	1,98 [0,58; 3,38]	0,006

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Vergleich mit Quetiapin					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studie D1050233					
MMRM-Modell					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,75 (3,68) Mittelwert in Woche 6: 15,99 (5,30)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,70 (3,42)) Mittelwert in Woche 6: 15,25 (5,79)	1,21 [-0,22; 2,65]	0,10
ANCOVA-Modell					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,95 (3,71) Mittelwert in Woche 6: 18,26 (6,91)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 26,05 (3,49) Mittelwert in Woche 6: 16,98 (7,00)	1,30 [-0,05; 2,65]	0,06
Studie D1050234					
MMRM-Modell					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 14,03 (3,97) Mittelwert in Monat 12: 11,53 (3,65)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 13,51 (3,71) Mittelwert in Monat 12: 12,31 (3,76)	-2,19 [-3,57; -0,81]	0,002
ANCOVA-Modell					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 14,88 (4,63) Mittelwert in Monat 12: 13,82 (6,01)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 15,04 (5,30) Mittelwert in Monat 12: 16,42 (6,94)	-2,10 [-3,47; -0,73]	0,003

Lurasidon		**Vergleichstherapie**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
MMRM-Modell					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,81 (6,20) Mittelwert in Woche 6: 22,86 (6,55)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,30 (5,45) Mittelwert in Woche 6: 21,46 (6,68)	-0,09 [-1,61; 1,44]	0,91
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 18,9 (4,7) Mittelwert in Monat 12: 17,0 (4,9)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 19,3 (4,5) Mittelwert in Monat 12: 17,8 (4,8)	0,0 [-0,9; 1,0]	0,95
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				-0,03 [-0,85; 0,80]	0,95
ANCOVA-Modell					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,16 (6,19) Mittelwert in Woche 6: 23,52 (6,88)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,20 (5,53) Mittelwert in Woche 6: 22,53 (7,29)	0,03 [-1,40; 1,46]	0,97
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 18,80 (4,62) Mittelwert in Monat 12: 17,83 (4,92)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 19,04 (4,38) Mittelwert in Monat 12: 17,94 (4,66)	0,10 [-0,49; 0,69]	0,73

Lurasidon		**Vergleichstherapie**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				0,09 [-0,45; 0,63]	0,75
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
MMRM-Modell					
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,93 (5,11) Mittelwert in Woche 6: 18,41 (4,98)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,13 (5,65) Mittelwert in Woche 6: 17,74 (5,53)	0,65 [-0,60; 1,89]	0,31
ANCOVA-Modell					
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,33 (4,85) Mittelwert in Woche 6: 19,71 (5,18)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,41 (5,71) Mittelwert in Woche 6: 18,94 (5,75)	0,86 [-0,18; 1,90	0,11
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
MMRM-Modell					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,36 (4,09) Mittelwert in Woche 6: 18,42 (4,52)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,25 (3,39) Mittelwert in Woche 6: 18,58 (4,34)	0,10 [-0,95; 1,16]	0,85
ANCOVA-Modell					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,22 (4,18) Mittelwert in Woche 6: 19,58 (5,24)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,02 (3,60) Mittelwert in Woche 6: 19,11 (4,50)	0,30 [-0,63; 1,24]	0,52

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studie D1050234					
MMRM-Modell					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 17,49 (4,40) Mittelwert in Monat 12: 16,24 (5,39)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 18,43 (3,57) Mittelwert in Monat 12: 16,74 (4,10)	-0,17 [-1,43; 1,10]	0,79
ANCOVA-Modell					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 17,92 (4,37) Mittelwert in Monat 12: 17,19 (5,17)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 18,90 (3,88) Mittelwert in Monat 12: 18,63 (4,55)	-0,36 [-1,34; 0,62]	0,47
CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale)*					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
MMRM-Modell					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,50 (0,88) Mittelwert in Woche 6: 3,88 (1,13)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,30 (0,63) Mittelwert in Woche 6: 3,69 (1,06)	0,08 [-0,25; 0,41]	0,65
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,4 (0,7) Mittelwert in Monat 12: 2,8 (0,8)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,5 (0,6) Mittelwert in Monat 12: 3,0 (0,9)	-0,0 [-0,2; 0,2]	0,93

Lurasidon		**Vergleichstherapie**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				0,02 [-0,15; 0,19]	0,81
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
ANCOVA-Modell					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,56 (0,90) Mittelwert in Woche 6: 4,24 (1,25)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,31 (0,66) Mittelwert in Woche 6: 3,91 (1,19)	0,09 [-0,22; 0,39]	0,57
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,41 (0,64) Mittelwert in Monat 12: 3,21 (0,89)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,48 (0,59) Mittelwert in Monat 12: 3,20 (0,86)	0,06 [-0.06; 0,19]	0,32
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				0,06 [-0,05; 0,17]	0,25
Vergleich mit Olanzapin					
MMRM-Modell					
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,98 (0,65) Mittelwert in Woche 6: 3,40 (0,90)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,89 (0,65) Mittelwert in Woche 6: 3,25 (0,77)	0,13 [-0,11; 0,37]	0,28

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
ANCOVA-Modell					
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,96 (0,64) Mittelwert in Woche 6: 3,79 (1,06)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,91 (0,68) Mittelwert in Woche 6: 3,56 (0,98)	0,24 [0,02; 0,46]	0,04
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
MMRM-Modell					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,94 (0,55) Mittelwert in Woche 6: 3,19 (0,85)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,88 (0,56) Mittelwert in Woche 6: 3,12 (0,91)	0,10 [-0,13; 0,33]	0,39
ANCOVA-Modell					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,99 (0,55) Mittelwert in Woche 6: 3,59 (1,16)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,89 (0,59) Mittelwert in Woche 6: 3,34 (1,05)	0,19 [-0,04; 0,42]	0,10
Studie D1050234					
MMRM-Modell					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 2,91 (0,70) Mittelwert in Monat 12: 2,76 (0,77)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,00 (0,59) Mittelwert in Monat 12: 2,80 (0,72)	-0,16 [-0,44; 0,12]	0,27
ANCOVA-Modell					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 1,94 (0,54) Mittelwert in Monat 12: 3,04 (0,94)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,92 (0,58) Mittelwert in Monat 12: 3,39 (1,17)	-0,19 [-0,44; 0,06]	0,14

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Rückfallrate					
N	**Tage [95 %-KI]**	**N**	**Tage [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
410	n. e. [n. e.; n. e.]	198	n. e. [n. e.; n. e.]	1,31 [0,87; 1,97]	0,19
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050234					
139	376 [n. e.; n. e.]	79	n. e. [n. e.; n. e.]	0,73 [0,41; 1,29]	0,28
Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
228	62 (27,2)	120	38 (31,7)	0,86 [0,61; 1,20] 0,81 [0,50; 1,31] -0,05 [-0,15; 0,06]	0,38 0,38 0,46
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
242	55 (22,7)	115	29 (25,2)	0,90 [0,61; 1,33] 0,87 [0,52; 1,46] -0,03 [-0,13; 0,08]	0,60 0,60 0,70

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose					
N	**Tage [95 %-KI]**	**N**	**Tage [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
410	n. e. [n. e.; n. e.]	198	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,50; 1,89]	0,92
N	**Tage [95 %-KI]**	**N**	**Tage [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050234					
139	n. e. [n. e.; n. e.]	79	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,19; 1,00]	0,05
Lebensqualität nach QWB-SA					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
ANCOVA-Analyse					
218	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,57 (0,20) Mittelwert in Woche 6: 0,69 (0,20)	104	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,58 (0,18) Mittelwert in Woche 6: 0,71 (0,19)	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,28
Studie D1050234					
MMRM-Modell					
80	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,73 (0,18) Mittelwert in Monat 12: 0,83 (0,17)	39	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,74 (0,19) Mittelwert in Monat 12: 0,79 (0.18)	0,03 [-0,03; 0,08]	0,31

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	208 (80,6)	65	53 (81,5)	0,99 [0,87; 1,13] 0,94 [0,47; 1,89] -0,01 [-0,13; 0,11]	0,87 0,87 0,99
Studie D1050237					
419	354 (84,5)	202	171 (84,7)	1,00 [0,93; 1,07] 0,99 [0,62; 1,57] -0,00 [-0,07; 0,06]	0,96 0,96 0,95
Meta-Analyse				1,00 [0,94; 1,06] 0,97 [0,66; 1,43] -0,00 [-0,06; 0,05]	0,90 0,89 0,90
Vergleich mit Olanzapin					
237	187 (78,9)	122	100 (82,0)	0,96 [0,87; 1,07] 0,82 [0,47; 1,44] -0,03 [-0,12; 0,06]	0,48 0,49 0,58
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	148 (60,2)	119	71 (59,7)	1,01 [0,84; 1,21] 1,02 [0,65; 1,60] 0,01 [-0,11; 0,12]	0,93 0,93 0,98
Studie D1050234					
151	97 (64,2)	85	61 (71,8)	0,90 [0,75; 1,07] 0,71 [0,40; 1,26] -0,08 [-0,21; 0,06]	0,22 0,24 0,29

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Somnolenz					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	10 (3,9)	65	0 (0,0)	n. b. n. b. 0,04 [0,01; 0,07]	n. b. n. b. 0,02
Studie D1050237					
419	57 (13,6)	202	36 (17,8)	0,76 [0,52; 1,12] 0,73 [0,46; 1,15] -0,04 [-0,11; 0,02]	0,17 0,17 0,23
Vergleich mit Olanzapin					
237	30 (12,7)	122	11 (9,0)	1,40 [0,73; 2,70] 1,46 [0,71; 3,03] 0,04 [-0,04; 0,11]	0,31 0,31 0,37
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	13 (5,3)	119	16 (13,4)	0,39 [0,20; 0,79] 0,36 [0,17; 0,77] -0,08 [-0,16; -0,01]	0,009 0,009 0,03
Studie D1050234					
151	5 (3,3)	85	4 (4,7)	0,70 [0,19; 2,55] 0,69 [0,18; 2,66] -0,01 [-0,08; 0,05]	0,59 0,59 0,86

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) – Insomnia					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	43 (16,7)	65	4 (6,2)	2,71 [1,01; 7,27] 3,05 [1,05; 8,83] 0,11 [0,02; 0,19]	0,05 0,04 0,01
Studie D1050237					
419	66 (15,8)	202	27 (13,4)	1,18 [0,78; 1,79] 1,21 [0,75; 1,96] 0,02 [-0,04; 0,09]	0,44 0,44 0,50
Vergleich mit Olanzapin					
237	29 (12,2)	122	13 (10,7)	1,15 [0,62; 2,13] 1,17 [0,58; 2,34] 0,02 [-0,06; 0,09]	0,66 0,66 0,79
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	22 (8,9)	119	5 (4,2)	2,13 [0,83; 5,48] 2,24 [0,83; 6,07] 0,05 [-0,01; 0,10]	0,12 0,11 0,11
Studie D1050234					
151	12 (7,9)	85	8 (9,4)	0,84 [0,36; 1,98] 0,83 [0,33; 2,12] -0,02 [-0,10; 0,07]	0,70 0,70 0,89

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) – Agitation					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	4 (1,6)	65	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Studie D1050237					
419	18 (4,3)	202	7 (3,5)	1,24 [0,53; 2,92] 1,25 [0,51; 3,04] 0,01 [-0,03; 0,04]	0,62 0,62 0,78
Vergleich mit Olanzapin					
237	21 (8,9)	122	8 (6,6)	1,35 [0,62; 2,96] 1,39 [0,60; 3,23] 0,02 [-0,04; 0,09]	0,45 0,45 0,56
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	10 (4,1)	119	3 (2,5)	1,61 [0,45; 5,75] 1,64 [0,44; 6,07] 0,02 [-0,03; 0,06]	0,46 0,46 0,63
Studie D1050234					
151	6 (4,0)	85	5 (5,9)	0,68 [0,21; 2,15] 0,66 [0,20; 2,24] -0,02 [-0,09; 0,05]	0,51 0,51 0.74

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Angststörung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	1 (0,4)	65	2 (3,1)	0,13 [0,01; 1,37] 0,12 [0,01; 1,37] -0,03 [-0,08; 0,03]	0,09 0,09 0,43
Studie D1050237					
419	39 (9,3)	202	17 (8,4)	1,11 [0,64; 1,91] 1,12 [0,62; 2,03] 0,01 [-0,04; 0,06]	0,72 0,72 0,83
Vergleich mit Olanzapin					
237	24 (10,1)	122	7 (5,7)	1,77 [0,78; 3,98] 1,85 [0,77; 4,43] 0,04 [-0,02; 0,11]	0,17 0,17 0,19
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	13 (5,3)	119	1 (0,8)	6,29 [0,83; 47,51] 6,58 [0,85; 50,94] 0,04 [0,01; 0,08]	0,08 0,07 0,02
Studie D1050234					
151	9 (6,0)	85	3 (3,5)	1,69 [0,47; 6,07] 1,73 [0,46; 6,58] 0,02 [-0,04; 0,09]	0,42 0,42 0,59

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) – Schwindel					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	1 (0,4)	65	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Studie D1050237					
419	1 (0,2)	202	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Vergleich mit Olanzapin					
237	0 (0,0)	122	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	0 (0,0)	119	1 (0,8)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Studie D1050234					
151	0 (0,0)	85	0 (0,0)	n.b. n.b. n.b.	n.b. n.b. n.b.

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) – Gastrointestinale Störungen					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	85 (32,9)	65	23 (35,4)	0,93 [0,64; 1,35] 0,90 [0,51; 1,59] -0,02 [-0,16; 0,12]	0,71 0,71 0,82
Studie D1050237					
419	137 (32,7)	202	54 (26,7)	1,22 [0,94; 1,60] 1,33 [0,92; 1,93] 0,06 [-0,02; 0,14]	0,14 0,13 0,15
Vergleich mit Olanzapin					
237	88 (37,1)	122	40 (32,8)	1,13 [0,84; 1,53] 1,21 [0,76; 1,92] 0,04 [-0,07; 0,15]	0,42 0,42 0,48
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	56 (22,8)	119	26 (21,8)	1,04 [0,69; 1,57] 1,05 [0,62; 1,79] 0,01 [-0,01; 0,11]	0,85 0,84 0,95
Studie D1050234					
151	20 (13,2)	85	18 (21,2)	0,63 [0,35; 1,12] 0,57 [0,28; 1,15] -0,08 [-0,19; 0,03]	0,11 0,11 0.18

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) – Kardiale Störungen					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	3 (1,2)	65	1 (1,5)	0,76 [0,08; 7,15] 0,75 [0,08; 7,36] -0,00 [-0,05; 0,04]	0,81 0,81 0,72
Studie D1050237					
419	11 (2,6)	202	9 (4,5)	0,59 [0,25; 1,40] 0,58 [0,24; 1,42] -0,02 [-0,05; 0,02]	0,23 0,23 0,38
Vergleich mit Olanzapin					
237	11 (4,6)	122	8 (6,6)	0,71 [0,29; 1,71] 0,69 [0,27; 1,77] -0,02 [-0,08; 0,04]	0,44 0,45 0,62
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	2 (0,8)	119	5 (4,2)	0,19 [0,04; 0,98] 0,19 [0,04; 0,98] -0,03 [-0,08; 0,01]	0,05 0,05 0,15
Studie D1050234					
151	3 (2,0)	85	8 (9,4)	0,21 [0,06; 0,78] 0,20 [0,05; 0,76] -0,07 [-0,15; 0,00]	0,02 0,02 0.05

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	15 (5,8)	65	2 (3,1)	1,89 [0,44; 8,06] 1,94 [0,43; 8,73] 0,03 [-0,03; 0,09]	0,39 0,39 0,49
Studie D1050237					
419	46 (11,0)	202	20 (9,9)	1,11 [0,67; 1,82] 1,12 [0,65; 1,95] 0,01 [-0,04; 0,07]	0,68 0,68 0,78
Meta-Analyse				1,17 [0,73; 1,88] 1,20 [0,71; 2,02] 0,02 [-0,02; 0,06]	0,51 0,49 0,30
Vergleich mit Olanzapin					
237	8 (3,4)	122	5 (4,1)	0,82 [0,28; 2,46] 0,82 [0,26; 2,55] -0,01 [-0,06; 0,04]	0,73 0,73 0,96
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	5 (2,0)	119	3 (2,5)	0,81 [0,20; 3,32] 0,80 [0,19; 3,41] -0,01 [-0,04; 0,04]	0,77 0,77 0,94
Studie D1050234					
151	15 (9,9)	85	17 (20,0)	0,50 [0,26; 0,94] 0,44 [0,21; 0,94] -0,10 [-0,21; 0,01]	0,03 0,03 0,07

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	36 (14,0)	65	7 (10,8)	1,30 [0,60; 2,78] 1,34 [0,57; 3,17] 0,03 [-0,06; 0,13]	0,51 0,50 0,61
Studie D1050237					
419	90 (21,5)	202	29 (14,4)	1,50 [1,02; 2,20] 1,63 [1,03; 2,58] 0,07 [0,01; 0,14]	0,04 0,04 0,03
Meta-Analyse				1,45 [1,03; 2,05] 1,56 [1,04; 2,34] 0,06 [0,01; 0,11]	0,03 0,03 0,03
Vergleich mit Olanzapin					
237	24 (10,1)	122	11 (9,0)	1,12 [0,57; 2,22] 1,14 [0,54; 2,41] 0,01 [-0,06; 0,08]	0,74 0,74 0,88
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	13 (5,3)	119	4 (3,4)	1,57 [0,52; 4,72] 1,60 [0,51; 5,03] 0,02 [-0,03; 0,07]	0,42 0,42 0,55
Studie D1050234					
151	19 (12,6)	85	20 (23,50)	0,54 [0,30; 0,95] 0,47 [0,23; 0,94] -0,11 [-0,22; 0,00]	0,03 0,03 0,06

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Suizidalität					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	0 (0,0)	65	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Studie D1050237					
419	7 (1,7)	202	4 (2,0)	0,84 [0,25; 2,85] 0,84 [0,24; 2,91] -0,00 [-0,03; 0,02]	0,78 0,78 0,96
Meta-Analyse				n. b. n. b. -0,00 [-0,02; 0,01]	n. b. n. b. 0,85
Vergleich mit Olanzapin					
237	2 (0,8)	122	1 (0,8)	1,03 [0,09; 11,24] 1,03 [0,09; 11,47] 0,00 [-0,03; 0,03]	0,98 0,98 0,56
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	0 (0,0)	119	1 (0,8)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Studie D1050234					
151	5 (3,3)	85	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Gewichtzunahme ≥ 7 %					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
257	5 (1,9)	65	4 (6,2)	0,32 [0,09; 1,14] 0,30 [0,08; 1,16] -0,04 [-0,11; 0,03]	0,08 0,08 0,30
Studie D1050237					
410	30 (7,3)	197	27 (13,7)	0,53 [0,33; 0,87] 0,50 [0,29; 0,86] -0,06 [-0,12; -0,01]	0,01 0,01 0,03
Meta-Analyse				0,50 [0,32; 0,79] 0,46 [0,28; 0,77] -0,05 [-0,09; -0,01]	0,003 0,003 0,009
Vergleich mit Olanzapin					
237	14 (5,9)	122	42 (34,4)	0,17 [0,10; 0,30] 0,12 [0,06; 0,23] -0,29 [-0,38; -0,19]	< 0,001 < 0,001 < 0,001
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
229	10 (4,4)	111	17 (15,3)	0,29 [0,14; 0,60] 0,25 [0,09; 0,72] -0,11 [-0,19; -0,03]	0,001 < 0,001 0,005
Studie D1050234					
131	13 (9,9)	73	6 (8,2)	1,21 [0,48; 3,04] 1,23 [0,45; 3,39] 0,02 [-0,08; 0,11]	0,69 0,69 0,88

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Veränderung des Körpergewichts					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 61,24 (11,31) Mittelwert in Woche 6: 60,31 (11,14)	65	Mittelwert zu Studienbeginn: 61,98 (13,90) Mittelwert in Woche 6: 62,21 (13,29)	-1,17 [-1,79; -0,55]	< 0,001
Studie D1050237					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 82,96 (18,43) Mittelwert in Monat 12: 82,00 (18,81)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 80,99 (16,54) Mittelwert in Monat 12: 82,46 (16,45)	n. a.	< 0,001
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				-0,49 [-0,64; -0,35]	< 0,00001
Vergleich mit Olanzapin					
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 75,91 (18,89) Mittelwert in Woche 6: 76,92 (18,99)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 76,01 (20,07) Mittelwert in Woche 6: 80,16 (21,51)	n. a.	< 0,001
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
229	Mittelwert zu Studienbeginn: 75,00 (17,17) Mittelwert in Woche 6: 75,60 (17,57)	111	Mittelwert zu Studienbeginn: 72,20 (16,91) Mittelwert in Woche 6: 74,28 (18,13)	n. a.	< 0,001

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studie D1050234					
131	Mittelwert zu Studienbeginn: 72,46 (15,74) Mittelwert in Monat 12: 72,69 (15,41)	73	Mittelwert zu Studienbeginn: 73,57 (17,66) Mittelwert in Monat 12: 73,67 (18,13)	n. b.	0,90
Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
251	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,13 (0,47) Mittelwert in Woche 6: 5,15 (0,48)	65	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,18 (0,45) Mittelwert in Woche 6: 5,18 (0,40)	0,02 [-0,04; 0,08]	0,44
Studie D1050237					
352	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,67 (0,46) Mittelwert in Monat 12: 5,70 (0,55)	168	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,58 (0,47) Mittelwert in Monat 12: 5,65 (0,56)	n. a.	0,46
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				-0,03 [-0,19; 0,13]	0,70

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
214	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,61 (0,46) Mittelwert in Woche 6: 5,62 (0,56)	112	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,59 (0,48) Mittelwert in Woche 6: 5,77 (0,83)	n. a.	0,02
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
220	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,50 (0,44) Mittelwert in Woche 6: 5,55 (0,50)	104	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,52 (0,40) Mittelwert in Woche 6: 5,55 (0,44)	n. a.	0,95
Studie D1050234					
124	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,52 (0,33) Mittelwert in Monat 12: 5,63 (0,30)	86	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,52 (0,39) Mittelwert in Monat 12: 5,57 (0,42)	n. b.	0,08
Nüchternglukose					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 94,01 (13,03) Mittelwert in Woche 6: 95,52 (16,62)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 92,77 (11,22) Mittelwert in Woche 6: 93,84 (11,24)	0,43 [-4,04; 4,90]	0,85
Studie D1050237					

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
312	Mittelwert zu Studienbeginn: 95,66 (15,48) Mittelwert in Monat 12: 97,72 (25,09)	150	Mittelwert zu Studienbeginn: 95,99 (21,85) Mittelwert in Monat 12: 100,37 (20,55)	n. a.	0,02
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**
Meta-Analyse				-0,06 [-0,22; 0,10]	0,47
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Olanzapin					
201	Mittelwert zu Studienbeginn: 94,72 (19,74) Mittelwert in Woche 6: 94,61 (23,43)	111	Mittelwert zu Studienbeginn: 94,08 (17,26) Mittelwert in Woche 6: 102,15 (33,80)	n. a.	0,005
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
196	Mittelwert zu Studienbeginn: 94,91 (21,07) Mittelwert in Woche 6: 94,37 (16,47)	99	Mittelwert zu Studienbeginn: 92,17 (12,97) Mittelwert in Woche 6: 97,97 (20,24)	n. a.	0,09
Studie D1050234					
109	*Mittelwert zu Studienbeginn: 91,79 (11,68) Mittelwert in Monat 12: 95,06 (14,54)*	*66*	*Mittelwert zu Studienbeginn: 97,39 (22,09) Mittelwert in Monat 12: 95,68 (17,73)*	*n. b.*	*0,16*

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	4 (1,6)	65	6 (9,2)	0,17 [0,05; 0,58] 0,16 [0,04; 0,57] -0,08 [-0,16; 0,01]	0,005 0,005 0,07
Studie D1050237					
419	14 (3,3)	202	14 (6,9)	0,48 [0,23; 0,99] 0,46 [0,22; 0,99] -0,04 [-0,08; 0,01]	0,05 0,05 0,11
Meta-Analyse				n. b. n. b. -0,05 [-0,08; -0,01]	n. b. n. b. 0,01
Vergleich mit Olanzapin					
237	2 (0,8)	122	1 (0,8)	1,03 [0,09; 11,24] 1,03 [0,09; 11,47] 0,00 [-0,03; 0,03]	0,98 0,98 0,56
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	2 (0,8)	119	1 (0,8)	0,97 [0,09; 10,56] 0,97 [0,09; 10,77] 0,00 [-0,03; 0,03]	0,98 0,98 0,56
Studie D1050234					
151	2 (1,3)	85	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
258	57 (22,1)	65	20 (30,8)	0,72 [0,47; 1,11] 0,64 [0,35; 1,17] -0,09 [-0,22; 0,05]	0,13 0,14 0,22
Studie D1050237					
419	54 (12,9)	202	32 (15,8)	0,81 [0,54; 1,22] 0,79 [0,49; 1,26] -0,03 [-0,09; 0,03]	0,32 0,32 0,40
Meta-Analyse				0,77 [0,57; 1,03] 0,73 [0,50; 1,05] -0,04 [-0,09; 0,01]	0,08 0,09 0,14
Vergleich mit Olanzapin					
237	84 (35,4)	122	26 (21,3)	1,66 [1,14; 2,44] 2,03 [1,22; 3,37] 0,14 [0,04; 0,24]	0,009 0,006 0,005
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	30 (12,2)	119	7 (5,9)	2,07 [0,94; 4,58] 2,22 [0,95; 5,22] 0,06 [-0,00; 0,13]	0,07 0,07 0,06
Studie D1050234					
151	18 (11,9)	85	3 (3,5)	3,38 [1,02; 11,14] 3,70 [1,06; 12,95] 0,08 [0,01; 0,16]	0,05 0,04 0,02

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
BAS *(Barnes Akathisia Scale)*					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,18 (0,56) Mittelwert in Monat 12: 0,23 (0,59)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,15 (0,46) Mittelwert in Monat 12: 0,16 (0,49)	0,06 [-0,02; 0,15]	0,13
Vergleich mit Olanzapin					
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,23 (0,60) Mittelwert in Woche 6: 0,38 (0,81)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,17 (0,48) Mittelwert in Woche 6: 0,22 (0,65)	0,15 [0,00; 0,29]	0,05
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,24 (0,58) Mittelwert in Woche 6: 0,28 (0,72)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,24 (0,55) Mittelwert in Woche 6: 0,17 (0,44)	0,10 [-0,02; 0,21]	0,10
Studie D1050234					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,20 (0,57) Mittelwert in Monat 12: 0,21 (0,59)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,15 (0,45) Mittelwert in Monat 12: 0,14 (0,42)	0,06 [-0,08; 0,21]	0,37

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,62 (1,59) Mittelwert in Monat 12: 0,56 (1,37)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,51 (1,38) Mittelwert in Monat 12: 0,52 (1,44)	-0,02 [-0,20; 0,16]	0,82
Vergleich mit Olanzapin					
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,38 (1,15) Mittelwert in Woche 6: 0,43 (1,39)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,86 (2,44) Mittelwert in Woche 6: 0,71 (2,16)	0,03 [-0,25; 0,31]	0,85
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,30 (1,14) Mittelwert in Woche 6: 0,33 (1,22)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,27 (1,02) Mittelwert in Woche 6: 0,22 (0,82)	0,12 [-0,06; 0,29]	0,19
Studie D1050234					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,25 (0,74) Mittelwert in Monat 12: 0,20 (0,76)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,28 (0,95) Mittelwert in Monat 12: 0,35 (1,02)	-0,16 [-0,34; 0,01]	0,06

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
SAS (*Simpson-Angus Scale*)					
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,09 (0,19) Mittelwert in Monat 12: 0,10 (0,22)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,13 (0,27) Mittelwert in Monat 12: 0,10 (0,21)	0,02 [-0,02; 0,05]	0,33
Vergleich mit Olanzapin					
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,08 (0,23) Mittelwert in Woche 6: 0,12 (0,26)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,10 (0,25) Mittelwert in Woche 6: 0,10 (0,22)	0,04 [-0,01; 0,08]	0,09
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,10 (0,21) Mittelwert in Woche 6: 0,10 (0,19)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,11 (0,20) Mittelwert in Woche 6: 0,06 (0,12)	0,04 [0,01; 0,07]	0,02
Studie D1050234					
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,08 (0,14) Mittelwert in Monat 12: 0,11 (0,24)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,06 (0,13) Mittelwert in Monat 12: 0,05 (0,10)	0,06 [0,01; 0,11]	0,03

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie	
QT-Intervall-Verlängerung					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Vergleich mit Risperidon					
Studie D1001002					
254	4 (1,6)	65	3 (4,6)	0,34 [0,08; 1,49] 0,33 [0,07; 1,52] -0,03 [-0,09; 0,03]	0,15 0,15 0,45
Studie D1050237					
407	46 (11,3)	194	29 (14,9)	0,76 [0,49; 1,17] 0,73 [0,44; 1,20] -0,04 [-0,10; 0,03]	0,21 0,21 0,28
Meta-Analyse				0,70 [0,45; 1,10] 0,67 [0,42; 1,08] -0,03 [-0,07; 0,01]	0,13 0,10 0,10
Vergleich mit Olanzapin					
227	14 (6,2)	121	14 (11,6)	0,53 [0,26; 1,08] 0,50 [0,23; 1,09] -0,05 [-0,13; 0,02]	0,08 0,08 0,15
Vergleich mit Quetiapin					
Studie D1050233					
228	13 (5,7)	108	5 (4,6)	1,23 [0,45; 3,37] 1,25 [0,43; 3,59] 0,01 [-0,05; 0,07]	0,69 0,68 0,88
Studie D1050234					
122	2 (1,6)	65	4 (6,2)	0,27 [0,05; 1,42] 0,25 [0,05; 1,43] -0,05 [-0,12; 0,03]	0,12 0,12 0,30
N = Anzahl der Patienten in der Analyse n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis					

Lurasidon	Vergleichstherapie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, KI = Konfidenzintervall, MD = *Mean Difference*, n. a. = nicht anwendbar, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, SD = Standardabweichung, SMD = *Standardized Mean Difference*		

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 4-219: 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 4-220: 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 4-221: 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 4-222: 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 4-223: 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 die übliche 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 4-224: 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 4-225: 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 4-226: 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 4-227: 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.

4.3.2.3.3.2 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 Beurteilung des Zusatznutzens von Lurasidon gegenüber den Wirkstoffen Olanzapin, Quetiapin und Risperidon als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) in der Indikation Behandlung erwachsener Patienten (≥ 18 Jahre) mit Schizophrenie lagen insgesamt fünf randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT) vor. Dabei handelt es sich um drei vierarmige Kurzzeitstudien über je 6 Wochen (D1001002, D1050231, D1050233) und zwei zweiarmige Langzeitstudien über je 12 Monate (D1050234 und D1050237). Die Studien wurden doppelblind durchgeführt, d. h. weder die Patienten noch die behandelnden Ärzte waren über die zugewiesenen Behandlungsgruppen informiert.

Der Ablauf der drei Kurzzeitstudien war vergleichbar und gliederte sich in Screeningphase, *Wash-out*-Phase und Behandlungsphase. Die Randomisierung erfolgte in den Studien D1050231 und D1050233 jeweils im Verhältnis 1:1:1:1. Im Gegensatz dazu wurden die Patienten der Studie D1001002 im Verhältnis 2:2:2:1 in die Studienarme Lurasidon 40 mg/Tag, Lurasidon 80 mg/Tag, Placebo, oder Risperidon 4 mg/Tag randomisiert. Die Studien wurden gemäß dem Studienprotokoll wie geplant beendet.

Im Fall der beiden Langzeitstudien D1050234 und D1050237 handelt es sich um zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien mit den Komparatoren Quetiapin XR bzw. Risperidon.

Die doppelblinde, multizentrische Langzeitstudie D1050234 (Dauer 12 Monate) war eine Verlängerung der Studie D1050233 (Dauer 6 Wochen). Die initiale Gruppenzuteilung aus der Studie D1050233 sowie die Verblindung wurden beibehalten. Die Studie D1050234 weicht aufgrund dieses Studiendesigns von der Langzeitstudie D1050237 ab, da die Beurteilung der antipsychotischen Lanzeitwirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin XR bei der Behandlung von schizophrenen Patienten erfolgte, welche im Rahmen der vorherigen 6-wöchigen Studie D1050233 bereits ein klinisches Ansprechen auf die Behandlung mit Lurasidon oder Quetiapin XR gezeigt hatten.

In die Studie D1050237 eingeschlossene Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Lurasidon 40-120 mg/Tag oder Risperidon 2-6 mg/Tag randomisiert. Bei den für die Studie infrage kommenden Patienten wurde im Rahmen einer bis zu 7-tägigen Übergangsperiode die antipsychotische Medikation abgesetzt. Danach erfolgte die eigentliche Randomisierung auf Lurasidon oder Risperidon.

Sowohl die drei Kurzzeitstudien als auch die beiden Langzeitstudien sind somit hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen (2).

Die beiden Risperidonstudien wurden soweit methodisch und inhaltlich sinnvoll gepoolt, sodass hier Evidenzstufe Ia erreicht wird.

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

In den Studien wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das jeweilige Studiendesign wurde hinsichtlich Randomisierung, Placebokontrolle, verdeckte Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und Untersuchern konsequent umgesetzt, und die Auswertungen erfolgten umfassend und transparent. Bis auf die in Asien durchgeführte Studie D1001002 wurden die übrigen vier Studien und ihre Ergebnisse in peer-reviewed Fachzeitschriften veröffentlicht (siehe auch Abschnitt 4.6). Die Zahlen in der Publikation sind deckungsgleich mit den Zahlen im CSR. Das jeweilige Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die einzelnen Studien mit „niedrig“ beurteilt. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass die Gesamtergebnisse der Studien nicht relevant verzerrt sind.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Neben den Sicherheits-relevanten Parametern „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, „Suizidalität“, „Veränderung des Körpergewichts“, „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“, „Nüchternglukose“, „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“, „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“, „BAS (*Barnes Akathisia Scale*)“, „AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)“, „SAS (*Simpson-Angus Scale*)“ und „QT-Intervall-Verlängerung“ wurden zusätzlich die Endpunkte „Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)“, „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“, „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“, „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“, „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“, „Rückfallrate“, „Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen“, „Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose“ sowie die „Lebensqualität nach QWB-SA“ berücksichtigt. Diese Endpunkte sind etabliert, stehen im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (13) sowie den Vorgaben des G-BA (15) und wurden als patientenrelevant eingestuft (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2).

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ bzw. „Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)“ bzw. „Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)“ (jeweils außer Studie D1050233), „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ (außer Studie D1050233) und der „Lebensqualität nach QWB-SA“ (außer Studie D1050233) als „niedrig“ eingestuft.

Für die Endpunkte zur Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt, Positivskala, Negativskala) umfassten die Auswertungspopulationen im Lurasidonarm (gepoolt) in Woche 6 bzw. in Monat 12 jeweils weniger als 70 % der ITT-Population (D1001002: 67,3 %, D1050231: 62,3 %, D1050234: 60,6 %, D1050237: 38,3 %). Aufgrund der reduzierten Anzahl jeweils relevanter, auswertbarer Patienten wurde das Verzerrungspotential im Fall der vier Studien für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Im Fall des Endpunktes „CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ nahm ebenfalls die Anzahl an Patienten, zu denen ein Fragebogen ausgefüllt werden konnte, über die Beobachtungszeit ab, sodass in die Auswertung ebenfalls nur eine reduzierte Anzahl an Patienten aufgenommen werden konnte. Die Auswertungspopulationen im Lurasidonarm (gepoolt) in Woche 6 bzw. in Monat 12 umfassten ebenso weniger als 70 % der ITT-Population (D1001002: 67,3 %, D1050231: 62,0 %, D1050234: 60,6 %, D1050237: 38,5 %), daher wurde das Verzerrungspotential im Fall der vier Studien für diesen Endpunkt ebenso mit „hoch“ bewertet.

Der Fragebogen zur Lebensqualität QWB-SA ist die Selbstausfüllversion des QWB (*Quality of Well-Being)*, wobei letztgenannter QWB bereits zur Verwendung bei schizophrenen Patienten validiert ist (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2); aufgrund von Schwierigkeiten bezüglich der Ausführung des QWB im klinischen Forschungsumfeld wurde der QWB-SA entwickelt, wobei beide Fragebögen aber inhaltlich vergleichbar sind. In Studie D1050234 nahm ebenfalls die Anzahl an Patienten, zu denen ein Fragebogen ausgefüllt werden konnte, über die Zeit ab, sodass in die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 bzw. in Monat 12 nur als 60,6 % der ITT-Population eingingen. In dieser Studie wurde daher das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Für randomisierte klinische Studien gilt nach der VerfO des G-BA die Evidenzstufe Ib. Die Qualität der Studien und damit ihre Aussagekraft können aufgrund der Studiendesigns und der niedrigen Verzerrungspotenziale auf Studien- und größtenteils auch auf den Endpunktebenen als hoch eingeschätzt werden. Die Studien besitzen demnach eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Beleglage

Die Qualität der Studien ist wie oben beschrieben überwiegend gut. Den Analysen liegen fünf Studien und eine große Patientenzahl zugrunde. Außerdem konnten die Studien zum Vergleich mit Risperidon aufgrund ihrer Homogenität in den meisten Fällen gepoolt werden, sodass im Fall signifikanter Ergebnisse Belege generiert werden konnten.

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 Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lurasidon zur Behandlung der Schizophrenie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren wurden fünf randomisiert-kontrollierte Studien herangezogen. Für die Vergleiche zwischen Lurasidon und Risperidon (D1001002 (Dauer 6 Wochen) und D1050237 (Dauer 12 Monate), Olanzapin (D1050231 Dauer 6 Wochen) und Quetiapin (D1050233 (Dauer 6 Wochen) und D1050234 (Dauer 12 Monate) wurden die Daten von insgesamt 1.851 schizophrenen Patienten ausgewertet. Damit kann auf eine umfassende und hochwertige Datenbasis zurückgegriffen werden.

Infolge der statistischen Homogenität konnten trotz unterschiedlicher Laufzeiten der Studien die Vergleiche mit Risperidon weitgehend in Meta-Analysen gepoolt werden. Ein Pooling der Quetiapin-Studien war aufgrund des unterschiedlichen Studienaufbaus nicht möglich.

Das Verzerrungspotenzial der Studien wurde auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet, wodurch sie jeweils eine hohe Aussagekraft besitzen. Die Aussagekraft der Ergebnisse der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte ist aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen

Verzerrungspotenziale ebenfalls als hoch einzustufen. Eine Ausnahme stellen die Endpunkte PANSS und CGI-S dar, bei denen sich die Abbrecherraten widerspiegeln, sodass hierfür in einigen Studien zu weniger als 70 % der Patienten Auswertungsdaten vorlagen.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Lurasidon und den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin ergaben sich bei den Endpunkten „Schizophreniesymptomatik (PANSS)“, „CGI-S“, „Re-Hospitalisierung“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, „Veränderung des Körpergewichts“, „Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})“, „Nüchternglukose“, „Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse“, „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ sowie bei der „*Simpson-Angus Scale* (SAS)“.

Wirksamkeit

Für die Veränderung der „Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)“ in Woche 6 (LS-MD: 5,10 (95 %-KI [1,03; 9,17]), p = 0,01) gegenüber Studienbeginn ergab sich im Rahmen einer kontinuierlichen Datenauswertung ein Vorteil zugunsten von Olanzapin bei Betrachtung des ANCOVA-Modells. Dieses Ergebnis wurde durch die Auswertung des MMRM-Modells jedoch nicht gestützt (LS-MD: 3,99 (95 %-KI [-0,75; 8,73]), p = 0,10). Ein Vorteil zugunsten von Olanzapin zeigte sich ebenso in der PANSS Positivskala sowohl auf Basis des MMRM- (LS-MD: 1,66 (95 %-KI [0,03; 3,29]), p = 0,05) als auch auf Basis des ANCOVA-Modells (LS-MD: 1,98 (95 %-KI [0,58; 3,38]), p = 0,006).

In der Langzeitstudie zeigte sich für Lurasidon gegenüber Quetiapin hinsichtlich des PANSS Gesamt (MMRM LS-MD: -6,69 (95 %-KI [-11,69; -1,69]), p = 0,01; ANCOVA LS-MD: -5,30 (95 %-KI [-9,28; -1,32]), p = 0,009) und der PANSS Positivskala (MMRM LS-MD:-2,19 (95 %-KI [-3,57; -0,81]), p = 0,002; ANCOVA LS-MD: -2,10 (95 %-KI [-3,47; -0,73]), p = 0,003) ein signifikanter Vorteil.

Bezüglich der Veränderung der *Clinical Global Impression Scale* (CGI-S) zeigte sich in Woche 6 mit einer LS-MD von 0,24 (95 %-KI [0,02; 0,46], p = 0,04) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Olanzapin gegenüber Lurasidon.

Keiner der signifikanten Vorteile von Olanzapin für die Endpunkte „PANSS“ und „CGI-S“ liegt bei Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenzen und derer Konfidenzintervalle vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von +/- 0,2 (PANSS Gesamt (ANCOVA) SMD: 0,27 (95 %-KI [0,05; 0,49], p = 0,02; PANSS Positiv (MMRM) SMD: 0,27 (95 %-KI [0,01; 0,54], p = 0,05; PANSS Positiv (ANCOVA) SMD: 0,31 (95 %-KI [0,03; 0,53], p = 0,007; CGI-S (ANCOVA) SMD: 0,23 (95 %-KI [0,01; 0,45], p = 0,04).

In ähnlicher Weise zeigten die statistisch signifikanten Effekte von Lurasidon gegenüber Quetiapin keine klinische Relevanz (PANSS Gesamt (MMRM) SMD: -0,39 (95 %-KI [-0,68; -0,10]), p = 0,008; PANSS Gesamt (ANCOVA) SMD: -0,38 (95 %-KI [-0,67; -0,09]), p = 0,01; PANSS Positiv (MMRM) SMD: -0,46 (95 %-KI [-0,76; -0,17]), p = 0,002; PANSS Positiv (ANCOVA) SMD: -0,43 (95 %-KI [-0,72; -0,14]). p = 0,004).

Signifikant überlegen erwies sich jedoch Lurasidon gegenüber Quetiapin für den Endpunkt „Re-Hospitalisierung“ in der Langzeitstudie D1050234 mit einer *Hazard Ratio* von 0,43 (95 %-KI [0,188; 0,995]), p = 0,049). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Wirkstoffe Lurasidon, Risperidon, Olanzapin und Quetiapin hinsichtlich ihrer Wirksamkeit weitgehend vergleichbar sind. Eine Ausnahme stellen Re-Hospitalisierungen dar, bei denen Lurasidon gegenüber Quetiapin einen geringen Zusatznutzen aufweist.

Sicherheit

Lurasidon war Quetiapin auch hinsichtlich der Sicherheit in der Langzeitbeobachtung überlegen.

Signifikante Vorteile von Lurasidon im Vergleich gegenüber Quetiapin zeigten sich bei fast allen Schätzern hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (RR:0,50 (95 %-KI [0,26; 0,94]), p = 0,03; OR: 0,44 (95 %-KI [0,21; 0,94]), p = 0,03; ARR: -0,10 (95 %-KI [-0,21; 0,01], p = 0,07) sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (RR: 0,54 (95 %-KI [0,30; 0,95]), p = 0,03; OR: 0,47 (95 %-KI [0,23; 0,94]), p = 0,03; ARR: -0,11 (95 %-KI [-0,22; 0,00]), p = 0,06).

In den vorliegenden Studien zum Vergleich von Lurasidon vs. Risperidon war das Risiko, die Therapie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen abzubrechen, unter Lurasidon um 6 % erhöht. Insgesamt brachen 18,6 % (126/677) der Patienten in der Lurasidongruppe gegenüber 13,5 % (36/267) der Patienten in der Risperidongruppe die Therapie vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (RR: 1,45 (95 %-KI [1,03; 2,05], p = 0,03; OR: 1,56 (95 %.KI [1,04; 2,34], p = 0,03; ARR: 0,06 (95 %-KI [0,01; 0,11], p = 0,03), was einem gerinfügigen Zusatzschaden entspricht.

Die Patienten profitierten jedoch durchweg von einer Lurasidon-Therapie hinsichtlich des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichtes“.

Während das Risiko der Patienten in der Lurasidongruppe gegenüber den Patienten der Risperidongruppe um 5 % (-0,05 (95 %-KI [-0,09; -0,01], p = 0,009) und gegenüber den Patienten der Quetiapingruppe um 11 % (-0,11 (95 %-KI [-0,19; -0,03], p = 0,005) reduziert ist, eine Gewichtszunahme von $\geq$ 7 % zu erreichen, besitzen die Patienten der Lurasidongruppe gegenüber den Patienten in der Olanzapingruppe sogar ein um 29 % reduziertes Risiko (-0,29 (95 %-KI [-0,38; -0,19]), p < 0,001).

Dieses positive Ergebnis zeigte sich auch auf der Ebene des Relativen Risikos (Vergleich mit Risperidon: RR: 0,50 (95 %-KI [0,32; 0,79], p = 0,003; Vergleich mit Olanzapin: RR: 0,17 (95 %-KI [0,10; 0,30]), p < 0,001; Vergleich mit Quetiapin: RR: 0,29 (95 %-KI [0,14; 0,60]), p = 0,001) und des *Odds Ratios* (Vergleich mit Risperidon: OR: 0,46 (95 %-KI [0,28; 0,77]), p = 0,003; Vergleich mit Olanzapin: OR: 0,12 (95 %-KI [0,06; 0,23]), p < 0,001; Vergleich mit Quetiapin: OR: 0,25 (95 %-KI [0,09; 0,72]), p < 0,001).

Unterstützt wurden diese Ergebnisse durch die kontinuierliche Auswertung des Endpunktes „Veränderung des Körpergewichts“. Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Lurasidon gegenüber den Wirkstoffen Risperidon (SMD: -0,49 (95 %-KI [-0,64; -0,35]), p < 0,00001), Olanzapin (SMD: -0,97 (95 %-KI [-1,20; -0,74]), p < 0,001) und Quetiapin (SMD: -0,49 (95 %-KI [-0,72; -0,26]), p < 0,001), der auch jeweils eine klinische Relevanz besitzt (Irrelevanzschwelle < -0,20).

Die absoluten Unterschiede in der Gewichtsveränderung lagen in den Studien zwischen 1,2 kg (Risperidon) und über 3 kg (Olanzapin) im Beobachtungszeitraum von 6 Wochen bzw. 2,4 kg (Risperidon) im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Gemäß §5 Abs. 7 VerfO entspricht dies einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen und damit einem beträchtlichen Zusatznutzen. 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 Vergleichstherapien.

Für die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (SMD: -0,43 (95 %-KI [-0,66; -0,19]), p = 0,0003) sowie für die Veränderung des Nüchternglukose-Wertes (SMD: -0,33 (95 %-KI [-0,56; -0,09]), p = 0,006) gegenüber Studienbeginn ergab sich ein Vorteil zugunsten von Lurasidon gegenüber Olanzapin. Eine statistisch signifikante Überlegenheit von Lurasidon in Bezug auf den Endpunkt „Nüchternglukose“, zeigte sich auch gegenüber Quetiapin (SMD: -0,31 (95 %-KI [0,55; -0,06]), p = 0,01). Die Effekte liegen jedoch unterhalb der Irrelevanzschwelle.

Ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Lurasidon gegenüber Risperidon fand sich auch bei Prolaktin-bezogenen unerwünschten Ereignisse mit einer ARR von 5 % (-0,05 (95 %-KI [-0,08; -0,01]), p = 0,01).

Unter der Behandlung mit Lurasidon traten bei 35,4 % (84/237) der Patienten im Vergleich zu 21,3 % (26/122) der Patienten unter der Behandlung mit Olanzapin EPS auf (RR: 1,66 (95 %-KI [1,14; 2,44]), p = 0,009; OR: 2,03 (95 %-KI [1,22; 3,37]), p = 0,006; ARR: 0,14 (95 %-KI [0,04; 0,24]), p = 0,005). 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 Endpunkts EPS.

In der Langzeitstudie gegenüber Quetiapin zeigte sich in Bezug auf den Endpunkt „Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)“ für die Patienten in der Lurasidongruppe ein um 8 % erhöhtes Risiko (RR: 3,38 (95 %-KI [1,02; 11,14]), p = 0,05; OR: 3,70 (95 %-KI [1,06; 12,95]), p = 0,04; ARR: 0,08 (95 %-KI [0,01; 0,16]), p = 0,02). In der Kurzzeitstudie fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Veränderung der *Simpson-Angus Scale* zeigte sich in Woche 6 mit einer LS-MD von 0,04 (95 %-KI [0,01; 0,07]), p = 0,02) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Quetiapin gegenüber Lurasidon. Die Berechnung der SMD (0,34 (95 %-KI [0,12; 0,56]), p = 0,003) ergab, dass dieser Effekt nicht von klinischer Relevanz ist.

Alle berichteten relevanten Endpunkte wurden anhand von *post hoc* definierten Subgruppenanalysen näher untersucht. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet, und beim Auftreten von Hinweisen auf oder Belegen für eine Interaktion wurden Subgruppenergebnisse im Detail im vorliegenden Modul 4 berichtet.

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen waren eher zufällige und eher systematisch auftretende Effekte zu erkennen.

Die zufälligen Effekte traten in den jeweiligen Vergleichen mit den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin nur in einzelnen Subgruppen auf. Zudem waren sie gekennzeichnet durch mehrheitlich gleichgerichtete Effekte oder vereinzelte Interaktionen, die nicht über alle Schätzer hinweg auftraten, weshalb bei diesen Effekten von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen wird.

Für den Vergleich von Lurasidon gegenüber Risperidon zeigten sich systematisch auftretende Effekte für die Subgruppen „Alter“ und „PANSS zu Studienbeginn (≤ 95 vs. > 95). Während die Subgruppe der ≥ 55-Jährigen unter Lurasidon einen Trend zeigte besser abzuschneiden als die Subgruppe der < 55-Jährigen, konnte für die Subgruppen PANSS ≤ 95 und PANSS > 95 kein Unterschied festgestellt werden.

Beim Vergleich von Lurasidon und Quetiapin zeigte sich eine Systematik in den Interaktionen bei der Subgruppe „Region“ und „Dauer der Erkrankung“. So schnitten die Lurasidon-Patienten in den Subgruppen Nicht-Europa und Dauer der Erkrankung < 5 Jahre tendenziell besser ab als in den Subgruppen Europa und Dauer der Erkrankung ≥ 5 Jahre.

Da sich die Interaktionen nicht bei allen Vergleichen der Wirkstoffe beobachten ließen, wird auch hier von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zielpopulation auf die Subgruppen ausgegangen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In den Studien D1001002, D1050231, D1050233, D1050234 und D1050237 wurde Lurasidon mit Risperidon, Olanzapin und Quetiapin im internationalen Setting verglichen. An den Studien waren zum einen keine deutschen Studienzentren beteiligt (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2, Tabelle 4-16). Zum anderen bilden randomisierte Studien generell nicht zwangsläufig die im täglichen Praxisalltag behandelte Patientenpopulation eins zu eins ab. Um Aussagen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext treffen zu können, wurde daher eine strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE® am 21.07.2014 zur Identifikation epidemiologischer Studien aus Deutschland für den Vergleich mit den oben genannten Studienpopulationen durchgeführt. Dabei wurde nach in Deutschland durchgeführten nicht-interventionellen Beobachtungsstudien (NIS) an

Schizophrenie-Patienten mit Angaben zu den Patientencharakteristika gesucht, die ebenfalls im vorliegenden Dossier präsentiert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). In der Recherchestrategie wurden dabei die folgenden Suchwörter verwendet: Cohort Study, Epidemiologic study, Naturalistic, NIS, Non-RCT, Schizophrenia, Germany.

Anhand der Recherche wurden vier Publikationen identifiziert. (88-91)

Bei der Studie von *Bebbington et al*. handelt es sich um eine Kohorten-Studie, die über einen Zeitraum von zwei Jahren an neun europäischen Zentren in Deutschland, Frankreich und Großbritannien durchgeführt wurde. (88). In Deutschland nahmen 618 an Schizophrenie erkrankte Patienten (51,2 % der Studienpopulation) an je zwei psychiatrischen Kliniken in Ost- und West-Deutschland teil. Primäres Ziel war es, die klinischen Auswirkungen verschiedener Behandlungs- und Versorgungsmethoden zu untersuchen.

In einer weiteren in Deutschland durchgeführten Studie wurden die gesundheitsrelevanten Gewohnheiten, wie körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten und Rauchverhalten, an 194 Schizophrenie-Patienten der psychiatrischen Abteilung der Universität Leipzig sowie der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum Plaudern untersucht (89).

Schennach-Wolff et al. erforschten in einer multizentrischen, stationär durchgeführten Beobachtungsstudie die Einflussfaktoren und Prädiktoren einer frühzeitigen Verbesserung (*Early Improvement*) in der akuten Schizophrenie-Therapie (90).

In der vierten nicht-interventionellen Beobachtungstudie bei 563 in Deutschland niedergelassenen Psychiatern an 693 Schizophrenie-Patienten wurde die symptomatische Remission unter Behandlung mit Quetiapin untersuch (91).

Die Charakteristika der Schizophrenie-Patienten aus den in Deutschland durchgeführten NIS wurden denen der Studienpopulationen der fünf in die Bewertung eingeschlossenen RCT mit Lurasidon gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-228).

Tabelle 4-228: Gegenüberstellung der Charakteristika von Schizophrenie-Patienten aus den Lurasidon-Studien (D1001002 - D1050237) und den in Deutschland durchgeführten NIS

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD)	PANSS Mittelwert (SD)	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
Lurasidon-Studien						
D1001002						
Lurasidon 40-80 mg	254	45,6 (14,0)	38,2/61,8	19,4 (13,8)	92,0 (16,0)	n.b.
Risperidon 4 mg	64	44,8 (12,6)	45,3/54,7	19,0 (12,6)	88,9 (13,7)	n.b.
D1050231						
Lurasidon 40-120 mg	237	37,8 (11,1)	21,5/78,5	14,5 (10,5)	97,1 (10,9)	0: 28 (11,8) 1: 27 (11,4) 2: 42 (17,7) 3: 25 (10,6) ≥4: 115 (48,5)
Olanzapin 15 mg	122	38,3 (10,2)	22,1/77,9	13,7 (10,9)	96,4 (12,2)	0: 17 (13,9) 1: 18 (14,8) 2: 16 (13,1) 3: 13 (10,7) ≥4: 58 (47,5)
D1050233						
Lurasidon 80-160 mg	246	37,0 (11,1)	27,6/72,4	11,9 (9,1)	97,6 (10,7)	0: 45 (18,3) 1: 18 (7,3) 2: 25 (10,2) 3: 31 (12,6) ≥4: 127 (51,6)
Quetiapin XR 600 mg	116	37,3 (10,3)	35,3/64,7	13,0 (10,5)	97,7 (10,2)	0: 17(14,7) 1: 13 (11,2) 2: 13 (11,2) 3: 19 (16,4) ≥4: 54 (46,6)
D1050234						
Lurasidon 40-160 mg	132	37,0 (11,7)	28,0/72,0	10,9 (9,6)	66,7 (15,5)	0: 31 (23,5) 1: 9 (6,8) 2: 15 (11,4) 3: 16 (12,1) ≥4: 61 (46,2)
Quetiapin XR 200-600 mg	72	38,3 (10,4)	40,3/59,7	12,6 (10,1)	67,8 (14,2)	0: 8 (11,1) 1: 7 (9,7) 2: 10 (13,9)

Studie Gruppe	N	Alter Mittelwert (SD)	Geschlecht w/m (%)	Dauer der Erkrankung (Jahre) Mittelwert (SD)	PANSS Mittelwert (SD)	Anzahl vorheriger Hospitalisierungen n (%)
						3: 11 (15,3) ≥4: 36 (50,0)
D1050237						
Lurasidon 40-120 mg	410	41,7 (11,2)	28,3/71,7	16,5 (11,2)	65,0 (12,3)	0: 89 (21,7) 1: 70 (17,1) 2: 61 (14,9) 3: 57 (13,9) ≥4: 133 (32,4)
Risperidon 2-6 mg	198	41,7 (11,3)	37,4/62,6	17,5 (11,3)	65,2 (12,3)	0: 39 (19,7) 1: 33 (16,7) 2: 32 (16,2) 3: 22 (11,1) ≥4: 72 (36,4)
In Deutschland durchgeführte NIS						
Bebbington et al. 2005	618	41,5 (11,0)	56,3/43,7	14,5 (9,9)	55,7 (19,8)	n.b.
Roick et al. 2007	194	44,7 (13,6)	n.b.	16 (12)	n.b.	n.b.
Schennach-Wolff et al. 2011	370	34,5 (11,0)	42,2/57,8	3 (Median) (IQR: 0-12)	mit EI: 72,8 (20,17) ohne EI: 71,5 (18,22)	Median: 1 (IQR: 0-4)
Wobrock et al. 2009	693	41,1 (14,2)	46,2/53,8	11,4 (12,0)	32,4 (6,4)	Mittelwert: 3,0 (SD: 3,2)

EI = *Early Improvement*, IQR = *Interquartile Range*, m = männlich, n.b. = nicht berechenbar, PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale*, SD = *Standard Deviation*, w = weiblich

Das durchschnittliche Alter sowohl der Patienten der vier Beobachtungsstudien als auch der fünf Lurasidon-Studien betrug knapp über 40 Jahre.

In den Beobachtungsstudien waren etwa zur Hälfte Frauen eingeschlossen, während der Anteil weiblicher Patienten in den Lurasidon-Studien mit einem Drittel deutlich darunter lag. Da sich in den Subgruppenanalysen keine Interaktionen zwischen den Geschlechtern fanden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1) wird davon ausgegangen, dass die abweichende Geschlechterverteilung die Übertragbarkeit der Studienergebnisse nicht beeinträchtigt.

Patienten aus den RCT litten mit durchschnittlich 15 Jahren länger an Schizophrenie als die der Beobachtungsstudien (11 Jahre), wobei der Durchschnittswert insbesondere durch die

Teilnehmer der Studie der Autoren *Schennach-Wolff et al*. mit einer Erkrankungsdauer von im Median 3 Jahren nach unten beeinflusst wird. Um unterschiedlichen Erkrankungsdauern Rechnung zu tragen, wurden Subgruppenanalysen für das Kriterium Erkrankungsdauer < 5 Jahre / ≥ 5 Jahre durchgeführt. Sie zeigen, dass die Dauer der Erkrankung lediglich in wenigen Fällen einen Einfluss auf die in den Studien beobachteten Ergebnisse hat (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.3).

Die Symptomatik war bei den Patienten der Beobachtungsstudien mit PANSS-Werten zwischen 32 und 73 weniger ausgeprägt als bei denen der Lurasidon-Studien, deren PANSS-Wert zu Studienbeginn (Baseline) im Durchschnitt 82 betrug. Besonders hohe PANSS-Werte wurden allerdings bei den Probanden der Kurzzeitstudien gemessen, da die prädefinierten Einschlusskriterien dieser Studien einen PANSS-Gesamt von ≥70 (D1001002) bzw. ≥80 (D1050231 und D1050233) vorschrieben. In den beiden Langzeitstudien wurden dagegen Baseline-PANSS-Werte von durchschnittlich 65,6 ermittelt, was zwischen den erhobenen Werten der beiden im stationären Setting durchgeführten Beobachtungsstudien von *Bebbington et al*. (55,7) und *Schennach-Wolff et al*. (72,1) liegt.

Auch der PANSS-Ausgangswert war Inhalt von Subgruppenanalysen. Er hatte jedoch keinen Einfluss auf die Gesamtergebnisse.

Die Ergebnisse der Studien D1001002, D1050231, D1050233, D1050234 und D1050237 können daher unter Berücksichtigung der Subgruppenanalysen auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Schlussfolgerung

Im vorliegenden Bericht wurde der Zusatznutzen von Lurasidon im Vergleich zu den Wirkstoffen Risperidon, Olanzapin und Quetiapin bei der Behandlung der Schizophrenie von erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) bewertet. Die Therapie mit Lurasidon in dieser Patientengruppe zeigt in den Studien in der Gesamtschau einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Studien weisen sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mit Ausnahme der Endpunkte PANSS und CGI-S ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund der statistischen Homogenität der Studien und Gleichgerichtetheit der Effekte wurden der Vergleich mit Risperidon als Beleg und die Vergleiche mit Olanzapin und Quetiapin als Hinweis gewertet.

Für Subgruppen ergaben sich keine systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Ebene der Studienpopulation.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Lurasidon ergibt sich aufgrund eines gegenüber allen anderen Wirkstoffen stark verminderten Risikos einer Veränderung des Körpergewichts, einer in der Langzeitbeobachtung gegenüber Quetiapin reduzierten Re-Hospitalisierungsrate und einem gegenüber Risperidon verminderten Risiko, ein Prolaktin-bezogenes unerwünschtes Ereignis zu erleiden.

Damit stellt Lurasidon eine wichtige therapeutische Alternative dar, insbesondere da die Gewichtsveränderung bei Patienten mit Schizophrenie eines der häufigsten physischen Gesundheitsprobleme darstellt und das Risiko von Komorbiditäten erhöht. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Lurasidon im Vergleich zu Risperidon, Olanzapin und Quetiapin.

Tabelle 4-229: Lurasidon vs. Vergleichstherapie: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studien

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität						
Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
MMRM-Modell						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 92,35 (15,80) Mittelwert in Woche 6: 81,15 (19,85)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 87,30 (12,94) Mittelwert in Woche 6: 76,11 (20,38)	1,62 [-4,49; 7,73]	0,60	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 63,5 (13,2) Mittelwert in Monat 12: 55,7 (13,7)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 64,6 (12,5) Mittelwert in Monat 12: 56,4 (11,9)	1,9 [-0,9; 4,6]	0,18	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw.

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Meta-Analyse				1,85 [-0,65; 4,35]	0,15	Folgekomplikationen) Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ANCOVA-Modell						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 92,04 (16,01) Mittelwert in Woche 6: 86,87 (23,37)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 88,89 (13,67) Mittelwert in Woche 6: 81,75 (24,48)	1,98 [-3,39; 7,34]	0,47	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 65,01 (12,34) Mittelwert in Monat 12: 62,26 (15,32)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 65,25 (12,28) Mittelwert in Monat 12: 60,82 (14,38)	1,73 [-0,26; 3,72]	0,09	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden
Meta-Analyse				1,76 [-0,11; 3,63]	0,07	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
MMRM-Modell						
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,28 (10,72) Mittelwert in Woche 6: 67,57 (15,90)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 95,63 (11,12) Mittelwert in Woche 6: 64,79 (15,12)	3,99 [-0,75; 8,73]	0,10	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
ANCOVA-Modell						
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,15 (10,88) Mittelwert in Woche 6: 76,06 (19,39)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 96,32 (12,20) Mittelwert in Woche 6: 70,61 (18,50)	5,10 [1,03; 9,17]	0,01	
				SMD [95%-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
				0,27 [0,05; 0,49]	0,02	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
MMRM-Modell						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,78 (10,45) Mittelwert in Woche 6: 69,21 (16,28)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,38 (10,27) Mittelwert in Woche 6: 67,52 (16,59)	3,38 [-0,92; 7,68]	0,12	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
ANCOVA-Modell						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,63 (10,74) Mittelwert in Woche 6: 75,39 (20,54)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,74 (10,22) Mittelwert in Woche 6: 71,69 (18,95)	3,66 [-0,27; 7,60]	0,07	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studie D1050234						
MMRM-Modell						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 64,19 (15,29) Mittelwert in Monat 12: 55,65 (15,74)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 64,80 (11,53) Mittelwert in Monat 12: 59,77 (12,54)	-6,69 [-11,69; -1,69]	0,01	
				SMD [95%-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
				-0,39 [-0,68; -0,10]	0,008	
ANCOVA-Modell						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 66,67 (15,45) Mittelwert in Monat 12: 62,66 (19,46)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 67,82 (14,16) Mittelwert in Monat 12: 70,68 (18,63)	-5,30 [-9,28; -1,32]	0,009	
				SMD [95%-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
				-0,38 [-0,67; -0,09]	0,01	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
MMRM-Modell						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 21,42 (4,93) Mittelwert in Woche 6: 17,92 (5,82)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 20,74 (3,99) Mittelwert in Woche 6: 17,11 (5,59)	1,19 [-0,73; 3,11]	0,22	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 14,1 (4,3) Mittelwert in Monat 12: 11,9 (3,9)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 14,4 (4,2) Mittelwert in Monat 12: 12,1 (4,0)	0,3 [-0,5; 1,1]	0,49	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
Meta-Analyse				0,43 [-0,30; 1,15]	0,25	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ANCOVA-Modell						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 21,79 (5,04) Mittelwert in Woche 6: 20,10 (7,27)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 21,48 (4,51) Mittelwert in Woche 6: 18,63 (6,73)	1,17 [-0,52; 2,85]	0,18	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 15,09 (4,02) Mittelwert in Monat 12: 14,26 (5,02)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 15,04 (4,09) Mittelwert in Monat 12: 13,86 (4,95)	0,36 [-0,32; 1,05]	0,29	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
Meta-Analyse				0,48 [-0,16; 1,11]	0,14	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
MMRM-Modell						
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,57 (3,77) Mittelwert in Woche 6: 16,35 (5,40)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,60 (3,88) Mittelwert in Woche 6: 15,18 (4,62)	1,66 [0,03; 3,29]	0,05	
				SMD [95%-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
				0,27 [0,01; 0,54]	0,05	
ANCOVA-Modell						
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,73 (3,75) Mittelwert in Woche 6: 19,13 (6,59)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,55 (4,16) Mittelwert in Woche 6: 17,13 (6,47)	1,98 [0,58; 3,38]	0,006	
				SMD [95%-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
				0,31 [0,03; 0,53]	0,007	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
MMRM-Modell						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,75 (3,68) Mittelwert in Woche 6: 15,99 (5,30)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,70 (3,42)) Mittelwert in Woche 6: 15,25 (5,79)	1,21 [-0,22; 2,65]	0,10	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
ANCOVA-Modell						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,95 (3,71) Mittelwert in Woche 6: 18,26 (6,91)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 26,05 (3,49) Mittelwert in Woche 6: 16,98 (7,00)	1,30 [-0,05; 2,65]	0,06	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studie D1050234						
MMRM-Modell						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 14,03 (3,97) Mittelwert in Monat 12: 11,53 (3,65)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 13,51 (3,71) Mittelwert in Monat 12: 12,31 (3,76)	-2,19 [-3,57; -0,81]	0,002	
				SMD [95%-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
				-0,46 [-0,76; -0,17]	0,002	
ANCOVA-Modell						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 14,88 (4,63) Mittelwert in Monat 12: 13,82 (6,01)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 15,04 (5,30) Mittelwert in Monat 12: 16,42 (6,94)	-2,10 [-3,47; -0,73]	0,003	
				SMD [95%-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
				-0,43 [-0,72; -0,14]	0,004	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
MMRM-Modell						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,81 (6,20) Mittelwert in Woche 6: 22,86 (6,55)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,30 (5,45) Mittelwert in Woche 6: 21,46 (6,68)	-0,09 [-1,61; 1,44]	0,91	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 18,9 (4,7) Mittelwert in Monat 12: 17,0 (4,9)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 19,3 (4,5) Mittelwert in Monat 12: 17,8 (4,8)	0,0 [-0,9; 1,0]	0,95	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
Meta-Analyse				-0,03 [-0,85; 0,80]	0,95	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ANCOVA-Modell						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 25,16 (6,19) Mittelwert in Woche 6: 23,52 (6,88)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,20 (5,53) Mittelwert in Woche 6: 22,53 (7,29)	0,03 [-1,40; 1,46]	0,97	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 18,80 (4,62) Mittelwert in Monat 12: 17,83 (4,92)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 19,04 (4,38) Mittelwert in Monat 12: 17,94 (4,66)	0,10 [-0,49; 0,69]	0,73	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
Meta-Analyse				0,09 [-0,45; 0,63]	0,75	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
MMRM-Modell						
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,93 (5,11) Mittelwert in Woche 6: 18,41 (4,98)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,13 (5,65) Mittelwert in Woche 6: 17,74 (5,53)	0,65 [-0,60; 1,89]	0,31	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
ANCOVA-Modell						
236	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,33 (4,85) Mittelwert in Woche 6: 19,71 (5,18)	121	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,41 (5,71) Mittelwert in Woche 6: 18,94 (5,75)	0,86 [-0,18; 1,90]	0,11	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
MMRM-Modell						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,36 (4,09) Mittelwert in Woche 6: 18,42 (4,52)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,25 (3,39) Mittelwert in Woche 6: 18,58 (4,34)	0,10 [-0,95; 1,16]	0,85	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ANCOVA-Modell						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,22 (4,18) Mittelwert in Woche 6: 19,58 (5,24)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 24,02 (3,60) Mittelwert in Woche 6: 19,11 (4,50)	0,30 [-0,63; 1,24]	0,52	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
MMRM-Modell						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 17,49 (4,40) Mittelwert in Monat 12: 16,24 (5,39)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 18,43 (3,57) Mittelwert in Monat 12: 16,74 (4,10)	-0,17 [-1,43; 1,10]	0,79	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
ANCOVA-Modell						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 17,92 (4,37) Mittelwert in Monat 12: 17,19 (5,17)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 18,90 (3,88) Mittelwert in Monat 12: 18,63 (4,55)	-0,36 [-1,34; 0,62]	0,47	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale)*						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
MMRM-Modell						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,50 (0,88) Mittelwert in Woche 6: 3,88 (1,13)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,30 (0,63) Mittelwert in Woche 6: 3,69 (1,06)	0,08 [-0,25; 0,41]	0,65	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,4 (0,7) Mittelwert in Monat 12: 2,8 (0,8)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,5 (0,6) Mittelwert in Monat 12: 3,0 (0,9)	-0,0 [-0,2; 0,2]	0,93	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
				0,02 [-0,15; 0,19]	0,81	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		**Vergleichstherapie**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**		**Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ANCOVA-Modell						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,56 (0,90) Mittelwert in Woche 6: 4,24 (1,25)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,31 (0,66) Mittelwert in Woche 6: 3,91 (1,19)	0,09 [-0,22; 0,39]	0,57	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,41 (0,64) Mittelwert in Monat 12: 3,21 (0,89)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,48 (0,59) Mittelwert in Monat 12: 3,20 (0,86)	0,06 [-0.06; 0,19]	0,32	
				MD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
				0,06 [-0,05; 0,17]	0,25	Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden

<table>
<tr><th colspan="2">Lurasidon</th><th colspan="2">Vergleichstherapie</th><th colspan="2">Lurasidon vs. Vergleichstherapie</th><th>Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr>
<tr><th>N</th><th>Mittelwert (SD)</th><th>N</th><th>Mittelwert (SD)</th><th>LS Means Difference [95 %-KI]</th><th>p-Wert</th><th>Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß</th></tr>
<tr><td colspan="7">Vergleich mit Olanzapin</td></tr>
<tr><td colspan="7">MMRM-Modell</td></tr>
<tr><td>237</td><td>Mittelwert zu Studienbeginn: 4,98 (0,65)
Mittelwert in Woche 6: 3,40 (0,90)</td><td>122</td><td>Mittelwert zu Studienbeginn: 4,89 (0,65)
Mittelwert in Woche 6: 3,25 (0,77)</td><td>0,13 [-0,11; 0,37]</td><td>0,28</td><td>Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)

Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden</td></tr>
<tr><td colspan="7">ANCOVA-Modell</td></tr>
<tr><td>237</td><td>Mittelwert zu Studienbeginn: 4,96 (0,64)
Mittelwert in Woche 6: 3,79 (1,06)</td><td>122</td><td>Mittelwert zu Studienbeginn: 4,91 (0,68)
Mittelwert in Woche 6: 3,56 (0,98)</td><td>0,24 [0,02; 0,46]</td><td>0,04</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4" rowspan="2"></td><td>SMD [95%-KI]</td><td>p-Wert</td><td rowspan="2">Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)
Irrelevanzschwelle: +/- 0,2
KIs < 0,20

Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden</td></tr>
<tr><td>0,23 [0,01; 0,45]</td><td>0,04</td></tr>
<tr><td colspan="7"></td></tr>
</table>

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
MMRM-Modell						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,94 (0,55) Mittelwert in Woche 6: 3,19 (0,85)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,88 (0,56) Mittelwert in Woche 6: 3,12 (0,91)	0,10 [-0,13; 0,33]	0,39	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
ANCOVA-Modell						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,99 (0,55) Mittelwert in Woche 6: 3,59 (1,16)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,89 (0,59) Mittelwert in Woche 6: 3,34 (1,05)	0,19 [-0,04; 0,42]	0,10	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
MMRM-Modell						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 2,91 (0,70) Mittelwert in Monat 12: 2,76 (0,77)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 3,00 (0,59) Mittelwert in Monat 12: 2,80 (0,72)	-0,16 [-0,44; 0,12]	0,27	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
ANCOVA-Modell						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 1,94 (0,54) Mittelwert in Monat 12: 3,04 (0,94)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 4,92 (0,58) Mittelwert in Monat 12: 3,39 (1,17)	-0,19 [-0,44; 0,06]	0,14	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Rückfallrate						
N	**Tage [95 %-KI]**	**N**	**Tage [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
410	n.e. [n.e.; n.e.]	198	n.e. [n.e.; n.e.]	1,31 [0,87; 1,97]	0,19	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Tage [95 %-KI]**	**N**	**Tage [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050234						
139	376 [n.e.; n.e.]	79	n.e. [n.e.; n.e.]	0,73 [0,41; 1,29]	0,28	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
228	62 (27,2)	120	38 (31,7)	0,86 [0,61; 1,20] 0,81 [0,50; 1,31] -0,05 [-0,15; 0,06]	0,38 0,38 0,46	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
242	55 (22,7)	115	29 (25,2)	0,90 [0,61; 1,33] 0,87 [0,52; 1,46] -0,03 [-0,13; 0,08]	0,60 0,60 0,70	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose						
N	**Tage [95 %-KI]**	**N**	**Tage [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
410	n. e. [n. e.; n. e.]	198	n. e. [n. e.; n. e.]	0,97 [0,50; 1,89]	0,92	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Tage [95 %-KI]**	**N**	**Tage [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050234						
139	n. e. [n. e.; n. e.]	79	n. e. [n. e.; n. e.]	0,43 [0,19; 1,00]	0,05	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering[a]

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität nach QWB-SA						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
ANCOVA-Modell						
218	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,57 (0,20) Mittelwert in Woche 6: 0,69 (0,20)	104	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,58 (0,18) Mittelwert in Woche 6: 0,71 (0,19)	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,28	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
MMRM-Modell						
80	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,73 (0,18) Mittelwert in Monat 12: 0,83 (0,17)	39	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,74 (0,19) Mittelwert in Monat 12: 0,79 (0,18)	0,03 [-0,03; 0,08]	0,31	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
258	208 (80,6)	65	53 (81,5)	0,99 [0,87; 1,13] 0,94 [0,47; 1,89] -0,01 [-0,13; 0,11]	0,87 0,87 0,99	
Studie D1050237						
419	354 (84,5)	202	171 (84,7)	1,00 [0,93; 1,07] 0,99 [0,62; 1,57] -0,00 [-0,07; 0,06]	0,96 0,96 0,95	
Meta-Analyse				1,00 [0,94; 1,06] 0,97 [0,66; 1,43] -0,00 [-0,06; 0,05]	0,90 0,89 0,90	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden
Vergleich mit Olanzapin						
237	187 (78,9)	122	100 (82,0)	0,96 [0,87; 1,07] 0,82 [0,47; 1,44] -0,03 [-0,12; 0,06]	0,48 0,49 0,58	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	148 (60,2)	119	71 (59,7)	1,01 [0,84; 1,21] 1,02 [0,65; 1,60] 0,01 [-0,11; 0,12]	0,93 0,93 0,98	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
151	97 (64,2)	85	61 (71,8)	0,90 [0,75; 1,07] 0,71 [0,40; 1,26] -0,08 [-0,21; 0,06]	0,22 0,24 0,29	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
258	15 (5,8)	65	2 (3,1)	1,89 [0,44; 8,06] 1,94 [0,43; 8,73] 0,03 [-0,03; 0,09]	0,39 0,39 0,49	
Studie D1050237						
419	46 (11,0)	202	20 (9,9)	1,11 [0,67; 1,82] 1,12 [0,65; 1,95] 0,01 [-0,04; 0,07]	0,68 0,68 0,78	
Meta-Analyse				1,17 [0,73; 1,88] 1,20 [0,71; 2,02] 0,02 [-0,02; 0,06]	0,51 0,49 0,30	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden
Vergleich mit Olanzapin						
237	8 (3,4)	122	5 (4,1)	0,82 [0,28; 2,46] 0,82 [0,26; 2,55] -0,01 [-0,06; 0,04]	0,73 0,73 0,96	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	5 (2,0)	119	3 (2,5)	0,81 [0,20; 3,32] 0,80 [0,19; 3,41] -0,01 [-0,04; 0,04]	0,77 0,77 0,94	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
151	15 (9,9)	85	17 (20,0)	0,50 [0,26; 0,94] 0,44 [0,21; 0,94] -0,10 [-0,21; 0,01]	0,03 0,03 0,07	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 1.00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
258	36 (14,0)	65	7 (10,8)	1,30 [0,60; 2,78] 1,34 [0,57; 3,17] 0,03 [-0,06; 0,13]	0,51 0,50 0,61	
Studie D1050237						
419	90 (21,5)	202	29 (14,4)	1,50 [1,02; 2,20] 1,63 [1,03; 2,58] 0,07 [0,01; 0,14]	0,04 0,04 0,03	
Meta-Analyse				1,45 [1,03; 2,05] 1,56 [1,04; 2,34] 0,06 [0,01; 0,11]	0,03 0,03 0,03	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen KI > 1,00 Beleg für Zusatzschaden Ausmaß: gering
Vergleich mit Olanzapin						
237	24 (10,1)	122	11 (9,0)	1,12 [0,57; 2,22] 1,14 [0,54; 2,41] 0,01 [-0,06; 0,08]	0,74 0,74 0,88	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	13 (5,3)	119	4 (3,4)	1,57 [0,52; 4,72] 1,60 [0,51; 5,03] 0,02 [-0,03; 0,07]	0,42 0,42 0,55	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
151	19 (12,6)	85	20 (23,50)	0,54 [0,30; 0,95] 0,47 [0,23; 0,94] -0,11 [-0,22; 0,00]	0,03 0,03 0,06	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 1.00 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Suizidalität						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
258	0 (0,0)	65	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	
Studie D1050237						
419	7 (1,7)	202	4 (2,0)	0,84 [0,25; 2,85] 0,84 [0,24; 2,91] -0,00 [-0,03; 0,02]	0,78 0,78 0,96	
Meta-Analyse				n. b. n. b. -0,00 [-0,02; 0,01]	n. b. n. b. 0,85	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden
Vergleich mit Olanzapin						
237	2 (0,8)	122	1 (0,8)	1,03 [0,09; 11,24] 1,03 [0,09; 11,47] 0,00 [-0,03; 0,03]	0,98 0,98 0,56	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	0 (0,0)	119	1 (0,8)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
151	5 (3,3)	85	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Gewichtzunahme ≥ 7 %						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
257	5 (1,9)	65	4 (6,2)	0,32 [0,09; 1,14] 0,30 [0,08; 1,16] -0,04 [-0,11; 0,03]	0,08 0,08 0,30	
Studie D1050237						
410	30 (7,3)	197	27 (13,7)	0,53 [0,33; 0,87] 0,50 [0,29; 0,86] -0,06 [-0,12; -0,01]	0,01 0,01 0,03	
Meta-Analyse				0,50 [0,32; 0,79] 0,46 [0,28; 0,77] -0,05 [-0,09; -0,01]	0,003 0,003 0,009	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 0,80 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Vergleich mit Olanzapin						
237	14 (5,9)	122	42 (34,4)	0,17 [0,10; 0,30] 0,12 [0,06; 0,23] -0,29 [-0,38; -0,19]	< 0,001 < 0,001 < 0,001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 0.80 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
229	10 (4,4)	111	17 (15,3)	0,29 [0,14; 0,60] 0,25 [0,09; 0,72] -0,11 [-0,19; -0,03]	0,001 < 0,001 0,005	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KIs < 0,80 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Studie D1050234						
131	13 (9,9)	73	6 (8,2)	1,21 [0,48; 3,04] 1,23 [0,45; 3,39] 0,02 [-0,08; 0,11]	0,69 0,69 0,88	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Veränderung des Körpergewichts						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
254	Mittelwert zu Studienbeginn: 61,24 (11,31) Mittelwert in Woche 6: 60,31 (11,14)	65	Mittelwert zu Studienbeginn: 61,98 (13,90) Mittelwert in Woche 6: 62,21 (13,29)	-1,17 [-1,79; -0,55]	< 0,001	
Studie D1050237						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 82,96 (18,43) Mittelwert in Monat 12: 82,00 (18,81)	197	Mittelwert zu Studienbeginn: 80,99 (16,54) Mittelwert in Monat 12: 82,46 (16,45)	n. a.	< 0,001	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 KIs < -0,20 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Meta-Analyse				-0,49 [-0,64; -0,35]	< 0,00001	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 75,91 (18,89) Mittelwert in Woche 6: 76,92 (18,99)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 76,01 (20,07) Mittelwert in Woche 6: 80,16 (21,51)	n. a.	< 0,001	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 KIs < -0,20 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
				-0,97 [-1,20; -0,74]	< 0,001	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
229	Mittelwert zu Studienbeginn: 75,00 (17,17) Mittelwert in Woche 6: 75,60 (17,57)	111	Mittelwert zu Studienbeginn: 72,20 (16,91) Mittelwert in Woche 6: 74,28 (18,13)	n. a.	< 0,001	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 KIs < -0.20 Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
				-0,49 [-0,72; -0,26]	< 0,001	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studie D1050234						
131	Mittelwert zu Studienbeginn: 72,46 (15,74) Mittelwert in Monat 12: 72,69 (15,41)	73	Mittelwert zu Studienbeginn: 73,57 (17,66) Mittelwert in Monat 12: 73,67 (18,13)	n. b.	0,90	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen
				0,03 [-0,24; 0,30]	0,82	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
251	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,13 (0,47) Mittelwert in Woche 6: 5,15 (0,48)	65	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,18 (0,45) Mittelwert in Woche 6: 5,18 (0,40)	0,02 [-0,04; 0,08]	0,44	
Studie D1050237						
352	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,67 (0,46) Mittelwert in Monat 12: 5,70 (0,55)	168	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,58 (0,47) Mittelwert in Monat 12: 5,65 (0,56)	n. a.	0,46	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Beleg für keinen Zusatznutzen oder –schaden
Meta-Analyse				-0,03 [-0,19; 0,13]	0,70	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
214	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,61 (0,46) Mittelwert in Woche 6: 5,62 (0,56)	112	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,59 (0,48) Mittelwert in Woche 6: 5,77 (0,83)	n. a.	0,02	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
				-0,43 [-0,66; -0,19]	0,0003	
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
220	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,50 (0,44) Mittelwert in Woche 6: 5,55 (0,50)	104	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,52 (0,40) Mittelwert in Woche 6: 5,55 (0,44)	n. a.	0,95	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
				0,06 [-0,18; 0,29]	0,63	

Lurasidon		**Vergleichstherapie**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**		**Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studie D1050234						
124	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,52 (0,33) Mittelwert in Monat 12: 5,63 (0,30)	86	Mittelwert zu Studienbeginn: 5,52 (0,39) Mittelwert in Monat 12: 5,57 (0,42)	n. b.	0,08	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2
				0,29 [-0,02; 0,60]	0,07	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Nüchternglukose						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 94,01 (13,03) Mittelwert in Woche 6: 95,52 (16,62)	64	Mittelwert zu Studienbeginn: 92,77 (11,22) Mittelwert in Woche 6: 93,84 (11,24)	0,43 [-4,04; 4,90]	0,85	
Studie D1050237						
312	Mittelwert zu Studienbeginn: 95,66 (15,48) Mittelwert in Monat 12: 97,72 (25,09)	150	Mittelwert zu Studienbeginn: 95,99 (21,85) Mittelwert in Monat 12: 100,37 (20,55)	n. a.	0,02	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Beleg für keinen Zusatznutzen oder –schaden
				-0,06 [-0,22; 0,10]	0,47	

Lurasidon		**Vergleichstherapie**		**Lurasidon vs. Vergleichstherapie**		**Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Olanzapin						
201	Mittelwert zu Studienbeginn: 94,72 (19,74) Mittelwert in Woche 6: 94,61 (23,43)	111	Mittelwert zu Studienbeginn: 94,08 (17,26) Mittelwert in Woche 6: 102,15 (33,80)	n. a.	0,005	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
				-0,33 [-0,56; -0,09]	0,006	
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
196	Mittelwert zu Studienbeginn: 94,91 (21,07) Mittelwert in Woche 6: 94,37 (16,47)	99	Mittelwert zu Studienbeginn: 92,17 (12,97) Mittelwert in Woche 6: 97,97 (20,24)	n. a.	0,09	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
				-0,31 [-0,55; -0,06]	0,01	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studie D1050234						
109	Mittelwert zu Studienbeginn: 91,79 (11,68) Mittelwert in Monat 12: 95,06 (14,54)	66	Mittelwert zu Studienbeginn: 97,39 (22,09) Mittelwert in Monat 12: 95,68 (17,73)	n. b.	0,16	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2
				0,23 [-0,07; 0,53]	0,13	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
258	4 (1,6)	65	6 (9,2)	0,17 [0,05; 0,58] 0,16 [0,04; 0,57] -0,08 [-0,16; 0,01]	0,005 0,005 0,07	
Studie D1050237						
419	14 (3,3)	202	14 (6,9)	0,48 [0,23; 0,99] 0,46 [0,22; 0,99] -0,04 [-0,08; 0,01]	0,05 0,05 0,11	
Meta-Analyse				n. b. n. b. -0,05 [-0,08; -0,01]	n. b. n. b. 0,01	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Vergleich mit Olanzapin						
237	2 (0,8)	122	1 (0,8)	1,03 [0,09; 11,24] 1,03 [0,09; 11,47] 0,00 [-0,03; 0,03]	0,98 0,98 0,56	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	2 (0,8)	119	1 (0,8)	0,97 [0,09; 10,56] 0,97 [0,09; 10,77] 0,00 [-0,03; 0,03]	0,98 0,98 0,56	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
Studie D1050234						
151	2 (1,3)	85	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
258	57 (22,1)	65	20 (30,8)	0,72 [0,47; 1,11] 0,64 [0,35; 1,17] -0,09 [-0,22; 0,05]	0,13 0,14 0,22	
Studie D1050237						
419	54 (12,9)	202	32 (15,8)	0,81 [0,54; 1,22] 0,79 [0,49; 1,26] -0,03 [-0,09; 0,03]	0,32 0,32 0,40	
Meta-Analyse				0,77 [0,57; 1,03] 0,73 [0,50; 1,05] -0,04 [-0,09; 0,01]	0,08 0,09 0,14	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden
Vergleich mit Olanzapin						
237	84 (35,4)	122	26 (21,3)	1,66 [1,14; 2,44] 2,03 [1,22; 3,37] 0,14 [0,04; 0,24]	0,009 0,006 0,005	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatzschaden Ausmaß: beträchtlich

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	30 (12,2)	119	7 (5,9)	2,07 [0,94; 4,58] 2,22 [0,95; 5,22] 0,06 [-0,00; 0,13]	0,07 0,07 0,06	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
151	18 (11,9)	85	3 (3,5)	3,38 [1,02; 11,14] 3,70 [1,06; 12,95] 0,08 [0,01; 0,16]	0,05 0,04 0,02	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatzschaden Ausmaß: gering

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
BAS *(Barnes Akathisia Scale)*						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,18 (0,56) Mittelwert in Monat 12: 0,23 (0,59)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,15 (0,46) Mittelwert in Monat 12: 0,16 (0,49)	0,06 [-0,02; 0,15]	0,13	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
Vergleich mit Olanzapin						
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,23 (0,60) Mittelwert in Woche 6: 0,38 (0,81)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,17 (0,48) Mittelwert in Woche 6: 0,22 (0,65)	0,15 [0,00; 0,29]	0,05	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,24 (0,58) Mittelwert in Woche 6: 0,28 (0,72)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,24 (0,55) Mittelwert in Woche 6: 0,17 (0,44)	0,10 [-0,02; 0,21]	0,10	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studie D1050234						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,20 (0,57) Mittelwert in Monat 12: 0,21 (0,59)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,15 (0,45) Mittelwert in Monat 12: 0,14 (0,42)	0,06 [-0,08; 0,21]	0,37	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*)						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,62 (1,59) Mittelwert in Monat 12: 0,56 (1,37)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,51 (1,38) Mittelwert in Monat 12: 0,52 (1,44)	-0,02 [-0,20; 0,16]	0,82	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
Vergleich mit Olanzapin						
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,38 (1,15) Mittelwert in Woche 6: 0,43 (1,39)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,86 (2,44) Mittelwert in Woche 6: 0,71 (2,16)	0,03 [-0,25; 0,31]	0,85	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,30 (1,14) Mittelwert in Woche 6: 0,33 (1,22)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,27 (1,02) Mittelwert in Woche 6: 0,22 (0,82)	0,12 [-0,06; 0,29]	0,19	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
Studie D1050234						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,25 (0,74) Mittelwert in Monat 12: 0,20 (0,76)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,28 (0,95) Mittelwert in Monat 12: 0,35 (1,02)	-0,16 [-0,34; 0,01]	0,06	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
SAS (*Simpson-Angus Scale*)						
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
410	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,09 (0,19) Mittelwert in Monat 12: 0,10 (0,22)	198	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,13 (0,27) Mittelwert in Monat 12: 0,10 (0,21)	0,02 [-0,02; 0,05]	0,33	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
Vergleich mit Olanzapin						
237	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,08 (0,23) Mittelwert in Woche 6: 0,12 (0,26)	122	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,10 (0,25) Mittelwert in Woche 6: 0,10 (0,22)	0,04 [-0,01; 0,08]	0,09	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (SD)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**LS Means Difference [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
246	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,10 (0,21) Mittelwert in Woche 6: 0,10 (0,19)	116	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,11 (0,20) Mittelwert in Woche 6: 0,06 (0,12)	0,04 [0,01; 0,07]	0,02	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
				0,34 [0,12; 0,56]	0,003	
Studie D1050234						
132	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,08 (0,14) Mittelwert in Monat 12: 0,11 (0,24)	72	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,06 (0,13) Mittelwert in Monat 12: 0,05 (0,10)	0,06 [0,01; 0,11]	0,03	
				SMD [95 %-KI]	**p-Wert**	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Irrelevanzschwelle: +/- 0,2 Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
				0,24 [-0,05; 0,52]	0,11	

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
QT-Intervall-Verlängerung						
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Risperidon						
Studie D1001002						
254	4 (1,6)	65	3 (4,6)	0,34 [0,08; 1,49] 0,33 [0,07; 1,52] -0,03 [-0,09; 0,03]	0,15 0,15 0,45	
Studie D1050237						
407	46 (11,3)	194	29 (14,9)	0,76 [0,49; 1,17] 0,73 [0,44; 1,20] -0,04 [-0,10; 0,03]	0,21 0,21 0,28	
Meta-Analyse				0,70 [0,45; 1,10] 0,67 [0,42; 1,08] -0,03 [-0,07; 0,01]	0,13 0,10 0,10	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Beleg für keinen Zusatznutzen oder -schaden
Vergleich mit Olanzapin						
227	14 (6,2)	121	14 (11,6)	0,53 [0,26; 1,08] 0,50 [0,23; 1,09] -0,05 [-0,13; 0,02]	0,08 0,08 0,15	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

Lurasidon		Vergleichstherapie		Lurasidon vs. Vergleichstherapie		Ausmaß des Zusatznutzens
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Vergleich mit Quetiapin						
Studie D1050233						
228	13 (5,7)	108	5 (4,6)	1,23 [0,45; 3,37] 1,25 [0,43; 3,59] 0,01 [-0,05; 0,07]	0,69 0,68 0,88	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Studie D1050234						
122	2 (1,6)	65	4 (6,2)	0,27 [0,05; 1,42] 0,25 [0,05; 1,43] -0,05 [-0,12; 0,03]	0,12 0,12 0,30	Endpunktkategorie: Schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden

a = Im vorliegenden Dossier wurden alle Ergebnisse auf zwei Nachkommastellen gerundet. Das exakte Ergebnis beträgt: HR = 0,433 (95 %-KI [0,188; 0,995]), p = 0,049.
N = Anzahl der Patienten in der Analyse
n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, KI = Konfidenzintervall, MD = *Mean Difference*, n. a. = nicht anwendbar, n. b. = nicht berechenbar, OR = *Odds Ratio*, RR = Relatives Risiko, SD = Standardabweichung, SMD = *Standardized Mean Difference*

Tabelle 4-230: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Risperidon (D1001002 und D1050237), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 3,11 [0,41; 5,81], p = 0,02 MD = -5,45 [-12,20; 1,29], p = 0,11	p = 0,02 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 2,76 [0,76; 4,77], p = 0,007 MD = -4,50 [-10,75; 1,75], p = 0,16	p = 0,03 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 4,96 [-2,09; 12,02], p = 0,17 LS-MD = -6,92 [-18,93; 5,09], p = 0,26	p = 0,09 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 5,12 [-1,16; 11,41], p = 0,11 LS-MD = -5,74 [-16,11; 4,62], p = 0,28	p = 0,08 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Positivskala			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 1,11 [-0,22; 2,43], p = 0,10 MD = -2,45 [-4,62; -0,28], p = 0,03	p = 0,006 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,97 [-0,02; 1,96], p = 0,05 MD = -1,40 [-3,49; 0,68], p = 0,16	p = 0,04 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 2,22 [-0,00; 4,44], p = 0,05 LS-MD = -1,67 [-5,44; 2,10], p = 0,38	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 2,16 [0,18; 4,14], p = 0,03 LS-MD = -1,46 [-4,71; 1,80], p = 0,38	p = 0,06 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,50 [-0,39; 1,38], p = 0,27 MD = -2,06 [-4,09; -0,03], p = 0,05	p = 0,02 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,73 [0,06; 1,39], p = 0,03 MD = -1,88 [-3,81; 0,06], p = 0,06	p = 0,01 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,63 [-1,13; 2,39], p = 0,48 LS-MD = -1,97 [-4,98; 1,04], p = 0,20	p = 0,14 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,70 [-0,97; 2,38], p = 0,41 LS-MD = -1,49 [-4,25; 1,27], p = 0,29	p = 0,18 (Hinweis)
CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*			
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,24 [-0,15; 0,62], p = 0,22 LS-MD = -0,44 [-1,10; 0,21], p = 0,19	p = 0,07 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,29 [-0,06; 0,65], p = 0,11 LS-MD = -0,49 [-1,08; 0,09], p = 0,10	p = 0,03 (Beleg)
Alter (ANCOVA-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	MD = 0,12 [-0,01; 0,25], p = 0,07 MD = -0,20 [-0,57; 0,18], p = 0,30	p = 0,12 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	MD = 0,33 [0,01; 0,64], p = 0,04 MD = 0,02 [-0,11; 0,14], p = 0,81	p = 0,07 (Hinweis)
Rückfallrate			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	HR = 1,52 [0,98; 2,36], p = 0,06 HR = 0,36 [0,11; 1,23], p = 0,10	p = 0,03 (Beleg)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	HR = 1,06 [0,61; 1,86], p = 0,84 HR = 1,88 [1,00; 3,53], p = 0,05	p = 0,19 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	HR = 2,74 [0,79; 9,50], p = 0,11 HR = 1,16 [0,75; 1,79], p = 0,51	p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose			
Geschlecht	Männer Frauen	HR = 1,56 [0,63; 3,89], p = 0,34 HR = 0,33 [0,08; 1,32], p = 0,12	p = 0,07 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	HR = 0,49 [0,19; 1,25], p = 0,14 HR = 2,59 [0,76; 8,82], p = 0,13	p = 0,03 (Beleg)
Unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,97 [0,89; 1,04], p = 0,38 OR = 0,83 [0,54; 1,30], p = 0,42 ARR = -0,03 [-0,09; 0,04], p = 0,38 RR = 1,16 [0,92; 1,45], p = 0,21 OR = 2,01 [0,87; 4,67], p = 0,10 ARR = 0,12 [-0,04; 0,28], p = 0,16	RR: p = 0,14 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 1,05 [0,96; 1,14], p = 0,31 OR = 1,33 [0,79; 2,24], p = 0,29 ARR = 0,04 [-0,04; 0,11], p = 0,37 RR = 0,86 [0,75; 0,98], p = 0,03 OR = 0,33 [0,11; 1,03], p = 0,06 ARR = -0,13 [-0,26; -0,00], p = 0,05	RR: p = 0,01 (Beleg) OR: p = 0,03 (Beleg) ARR: p = 0,01 (Beleg)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	RR = 0,92 [0,79; 1,08], p = 0,31 OR = 0,68 [0,30; 1,52], p = 0,35 ARR = -0,07 [-0,21; 0,08], p = 0,43 RR = 1,11 [0,87; 1,42], p = 0,40 OR = 2,15 [0,52; 9,01], p = 0,29 ARR = 0,09 [-0,15; 0,33], p = 0,60	RR: p = 0,21 OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Ethnizität	Weiß	RR = 0,67 [0,34; 1,35], p = 0,26 OR = 0,64 [0,29; 1,41], p = 0,26 ARR = -0,05 [-0,14; 0,04], p = 0,28	RR: p = 0,04 (Beleg) OR: p = 0,04 (Beleg) ARR: p = 0,07 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	RR = 1,89 [0,94; 3,77], p = 0,07 OR = 1,99 [0,95; 4,16], p = 0,07 ARR = 0,04 [0,00; 0,08], p = 0,05	
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 2,24 [0,59; 8,41], p = 0,23 OR = 2,40 [0,58; 9,87], p = 0,23 ARR = 0,07 [-0,01; 0,16], p = 0,09	RR: p = 0,29 OR: p = 0,28 ARR: p = 0,16 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 1,03 [0,63; 1,70], p = 0,90 OR = 1,04 [0,60; 1,81], p = 0,89 ARR = 0,01 [-0,04; 0,05], p = 0,76	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	RR = 1,77 [1,12; 2,79], p = 0,01 OR = 2,00 [1,17; 3,42], p = 0,01 ARR = 0,10 [0,03; 0,18], p = 0,008	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
	> 75	RR = 0,86 [0,41; 1,82], p = 0,69 OR = 0,83 [0,34; 2,07], p = 0,70 ARR = -0,03 [-0,18; 0,12], p = 0,88	

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 2,58 [0,87; 7.67], p = 0,09 OR = 2,97 [0,89; 9,93], p = 0,08 ARR = 0,12 [0,02; 0,22], p = 0,01	RR: p = 0,25 OR: p = 0,24 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 1,31 [0,92; 1,88], p = 0,14 OR = 1,39 [0,90; 2,13], p = 0,13 ARR = 0,05 [-0,01; 0,10], p = 0,13	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre	RR = 0,44 [0,2; 0,72], p = 0,0009 OR = 0,40 [0,24; 0,69], p = 0,0009 ARR = -0,07 [-0,12; -0,02], p = 0,003	RR: p = 0,21 OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,03 (Beleg)
	≥ 55 Jahre	RR = 1,41 [0,25; 8,04], p = 0,70 OR = 1,43 [0,23; 8,92], p = 0,70 ARR = 0,02 [-0,05; 0,09], p = 0,51	

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Geschlecht	Männer	RR = 0,61 [0,33; 1,11], p = 0,10 OR = 0,58 [0,30; 1,13], p = 0,11 ARR = -0,03 [-0,08; 0,03], p = 0,37	RR: p = 0,38 OR: p = 0,36 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
	Frauen	RR = 0,31 [0,08; 1,24], p = 0,10 OR = 0,28 [0,07; 1,13], p = 0,07 ARR = -0,09 [-0,16; -0,01], p = 0,02	
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	RR = 0,43 [0,25; 0,74], p = 0,002 OR = 0,39 [0,21; 0,71], p = 0,002 ARR = -0,09 [-0,16; -0,02], p = 0,009	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,09 (Hinweis) ARR: p = 0,04 (Beleg)
	> 75	RR = 1,41 [0,39; 5,06], p = 0,60 OR = 1,45 [0,37; 5,72], p = 0,60 ARR = 0,03 [-0,08; 0,13], p = 0,84	
Veränderung des Körpergewichtes gegenüber Studienbeginn			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	SMD = -0,55 [-0,75; -0,35], p < 0,00001	p = 0,19 (Hinweis)
	> 75	SMD = -0,27 [-0,63; 0,08], p = 0,13	
Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})			
Geschlecht	Männer	SMD = 0,07 [-0,23; 0,38], p = 0,64	p = 0,13 (Hinweis)
	Frauen	SMD = -0,23 [-0,48; 0,02], p = 0,07	
Nüchternglukose			
Ethnizität	Weiß	SMD = -0,32 [-0,63; -0,01], p = 0,04	p = 0,09 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	SMD = -0,01 [-0,20; 0,17], p = 0,88	
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95	LS-MD = 2,50 [-2,75; 7,75], p = 0,35	p = 0,16 (Hinweis)
	> 95	LS-MD = -1,50 [-7,20; 4,20], p = 0,60	

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,29 [0,08; 1,04], p = 0,06 OR = 0,27 [0,07; 1,04], p = 0,06 ARR = -0,06 [-0,12; 0,00], p = 0,07 RR = 0,68 [0,03; 16,10], p = 0,81 OR = 0,68 [0,03; 17,34], p = 0,81 ARR = 0,01 [-0,05; 0,06], p = 0,84	RR: p = 0,63 OR: p = 0,61 ARR: p = 0,12 (Hinweis)
Geschlecht	Männer Frauen	RR = 0,50 [0,16; 1,58], p = 0,24 OR = 0,50 [0,15; 1,60], p = 0,24 ARR = -0,02 [-0,04; 0,01], p = 0,30 RR = 0,30 [0,06; 1,42], p = 0,13 OR = 0,27 [0,05; 1,42], p = 0,12 ARR = -0,09 [-0,18; 0,00], p = 0,06	RR: p = 0,60 OR: p = 0,56 ARR: p = 0,13 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,15 [0,01; 2,58], p = 0,19 OR = 0,09 [0,00; 2,51], p = 0,16 ARR = -0,40 [-0,83; 0,03], p = 0,07 RR = 0,34 [0,11; 1,08], p = 0,07 OR = 0,32 [0,10; 1,09], p = 0,07 ARR = -0,04 [-0,09; 0,00], p = 0,07	RR: p = 0,60 OR: p = 0,49 ARR: p = 0,10 (Hinweis)
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = 0,04 [-0,15; 0,24], p = 0,66 LS-MD = -0,52 [-1,12; 0,08], p = 0,09	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	LS-MD = -0,05 [-0,26; 0,15], p = 0,61 LS-MD = 0,24 [-0,17; 0,64], p = 0,25	p = 0,19 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = 0,32 [-0,16; 0,80], p = 0,19 LS-MD = -0,10 [-0,30; 0,10], p = 0,33	p = 0,11 (Hinweis)
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = -0,02 [-0,08; 0,04], p = 0,55 LS-MD = 0,04 [0,00; 0,07], p = 0,03	p = 0,10 (Hinweis)
QT-Intervall-Verlängerung			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,63 [0,41; 0,96], p = 0,03 OR = 0,58 [0,36; 0,95], p = 0,03 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,04 RR = 5,77 [0,35; 96,39], p = 0,22 OR = 6,57 [0,36; 120,87], p = 0,20 ARR = 0,06 [-0,08; 0,21], p = 0,40	RR: p = 0,13 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 1,07 [0,50; 2,30], p = 0,86 OR = 1,08 [0,46; 2,55], p = 0,86 ARR = 0,01 [-0,08; 0,09], p = 0,86 RR = 0,58 [0,35; 0,94], p = 0,03 OR = 0,53 [0,30; 0,93], p = 0,03 ARR = -0,04 [-0,09; 0,00], p = 0,06	RR: p = 0,18 (Hinweis) OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,30 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 0,31 [0,11; 0,93], p = 0,04 OR = 0,27 [0,08; 0,92], p = 0,04 ARR = -0,10 [-0,21; 0,01], p = 0,08 RR = 0,86 [0,54; 1,37], p = 0,54 OR = 0,85 [0,50; 1,44], p = 0,54 ARR = -0,01 [-0,04; 0,03], p = 0,62	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,13 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1001002; D1050237)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, MD = *Mean Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko, SMD = *Standardized Mean Difference* n.b. = nicht berechenbar Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet			

Tabelle 4-231: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Olanzapin (D1050231), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 5,67 [0,35; 10,99], p = 0,04 LS-MD = -2,61 [-13,15; 7,92], p = 0,63	p = 0,17 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,16 [-3,73; 1,41], p = 0,37 LS-MD = 1,15 [-0,31; 2,62], p = 0,12	p = 0,13 (Hinweis)
Geschlecht (ANCOVA-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 1,03 [-0,15; 2,21], p = 0,09 LS-MD = -1,01 [-3,69; 1,67], p = 0,46	p = 0,17 (Beleg)
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 3,65 [-0,68; 7,98], p = 0,10 LS-MD = 0,69 [-0,39; 1,76], p = 0,21	p = 0,19 (Hinweis)
CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,22 [-0,04; 0,49], p = 0,10 LS-MD = -0,25 [-0,78; 0,28], p = 0,35	p = 0,12 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,30 [-0,77; 0,17], p = 0,21 LS-MD = 0,24 [-0,03; 0,51], p = 0,08	p = 0,05 (Beleg)
Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,91 [0,64; 1,31], p = 0,62 OR = 0,88 [0,53; 1,46], p = 0,62 ARR = -0,03 [-0,14; 0,08], p = 0,72 RR = 0,40 [0,15; 1,10], p = 0,08 OR = 0,18 [0,02; 1,41], p = 0,10 ARR = -0,40 [-0,96; 0,16], p = 0,21	RR: p = 0,13 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 1,58 [0,45; 5,48], p = 0,47 OR = 1,69 [0,41; 6,96], p = 0,47 ARR = 0,06 [-0,12; 0,24], p = 0,68	RR: p = 0,29 OR: p = 0,25 ARR: p = 0,15 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,78 [0,56; 1,11], p = 0,16 OR = 0,69 [0,41; 1,17], p = 0,17 ARR = -0,08 [-0,21; 0,05], p = 0,23	
Unerwünschte Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 1,25 [0,95; 1,63], p = 0,11 OR = 2,76 [0,90; 8,48], p = 0,08 ARR = 0,17 [-0,05; 0,39], p = 0,15	RR: p = 0,03 (Beleg) OR: p = 0,02 (Beleg) ARR: p = 0,02 (Beleg)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,90 [0,80; 1,00], p = 0,06 OR = 0,54 [0,28; 1,07], p = 0,08 ARR = -0,09 [-0,19; 0,01], p = 0,08	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,19 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = 0,50 [0,15; 1,68], p = 0,26 OR = 0,48 [0,14; 1,71], p = 0,26 ARR = -0,03 [-0,09; 0,03], p = 0,47	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Alter	< 55 Jahre	RR = 1,00 [0,50; 2,01], p = 1,00 OR = 1,00 [0,47; 2,19], p = 1,00 ARR = 0,00 [-0,07; 0,07], p = 0,85	RR: p = 0,48 OR: p = 0,46 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
	≥ 55 Jahre	RR = n. b. OR = n. b.	

Endpunkt Subgruppe (D1050231)	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
		ARR = n. b.	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre	RR = 0,16 [0,09; 0,29], p < 0,001 OR = 0,11 [0,06; 0,22], p < 0,001 ARR = -0,30 [-0,40; -0,20], p < 0,001	RR: p = 0,20 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,004 (Beleg)
	≥ 55 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Geschlecht	Männer	RR = 0,15 [0,08; 0,28], p < 0,001 OR = 0,09 [0,05; 0,20], p < 0,001 ARR = -0,34 [-0,45; -0,23], p < 0,001	RR: p = 0,21 OR: p = 0,13 (Hinweis) ARR: p = 0,007 (Beleg)
	Frauen	RR = 0,40 [0,10; 1,65], p = 0,20 OR = 0,36 [0,07; 1,74], p = 0,20 ARR = -0,09 [-0,27; 0,09], p = 0,42	
Region	Europa	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: n. b. OR: n. b. ARR: p = 0,005 (Beleg)
	Nicht-Europa	RR = 0,17 [0,10; 0,30], p < 0,001 OR = 0,12 [0,06; 0,23], p < 0,001 ARR = -0,30 [-0,40; -0,20], p < 0,001	
Ethnizität	Weiß	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = 0,05 (Beleg) OR: p = 0,05 (Beleg) ARR: p = 0,33
	Nicht-Weiß	RR = 0,28 [0,16; 0,50], p < 0,001 OR = 0,20 [0,10; 0,41], p < 0,001 ARR = -0,25 [-0,37; -0,13], p < 0,001	

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 0,29 [0,06; 1,49], p = 0,14 OR = 0,26 [0,05; 1,52], p = 0,14 ARR = -0,10 [-0,26; 0,07], p = 0,31 RR = 0,16 [0,09;0,29], p < 0,001 OR = 0,10 [0,05; 0,20], p < 0,001 ARR = -0,34 [-0,46; -0,23], p < 0,001	RR: p = 0,49 OR: p = 0,32 ARR: p = 0,005 (Beleg)
Veränderung des Köpergewichts (gegenüber Studienbeginn)			
Geschlecht	Männer Frauen	LS-MD = n. b., p < 0,001 LS-MD = n. b., p = 0,01	p = 0,08 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = n. b., p < 0,001 LS-MD = n. b., p < 0,001	p = 0,10 (Hinweis)
Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})			
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = n. b., p = 0,70 LS-MD = n. b., p = 0,007	p = 0,10 (Hinweis)
Nüchternglukose			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = n. b., p = 0,009 LS-MD = n. b., p = 0,10	p = 0,15 (Hinweis)
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 1,83 [1,22; 2,74], p = 0,004 OR = 2,29 [1,35; 3,91], p = 0,002 ARR = 0,16 [0,06; 0,27], p = 0,001 RR = 0,50 [0,16; 1,61], p = 0,24 OR = 0,33 [0,05; 2,37], p = 0,27	RR: p = 0,04 (Beleg) OR: p = 0,06 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
		ARR = -0,25 [-0,82; 0,32], p = 0,56	
Region	Europa	RR = 0,50 [0,04; 6,86], p = 0,60 OR = 0,46 [0,03; 8,69], p = 0,61 ARR = -0,07 [-0,47; 0,33], p = 0,81	RR: p = 0,36 OR: p = 0,31 ARR: p = 0,15 (Hinweis)
	Nicht-Europa	RR = 1,71 [1,16; 2,52], p = 0,006 OR = 2,13 [1,27; 3,59], p = 0,004 ARR = 0,16 [0,05; 0,26], p = 0,003	
Ethnizität	Weiß	RR = 1,09 [0,60; 1,99], p = 0,77 OR = 1,13 [0,50; 2,58], p = 0,77 ARR = 0,03 [-0,16; 0,21], p = 0,93	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,09 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	RR = 2,12 [1,29; 3,50], p = 0,003 OR = 2,85 [1,49; 5,47], p = 0,002 ARR = 0,21 [0,08; 0,33], p < 0,001	
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Geschlecht	Männer	LS-MD = 0,08 [-0,08; 0,25], p = 0,33	p = 0,14 (Hinweis)
	Frauen	LS-MD = 0,36 [0,02; 0,70], p = 0,04	
Region	Europa	LS-MD = -0,33 [-0,82; 0,16], p = 0,18	p = 0,05 (Beleg)
	Nicht-Europa	LS-MD = 0,17 [0,02; 0,32], p = 0,02	
Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95	LS-MD = 0,18 [-0,06; 0,42], p = 0,15	p = 0,19 (Hinweis)
	> 95	LS-MD = -0,24 [-0,83; 0,35], p = 0,43	

Endpunkt **Subgruppe (D1050231)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = -0,02 [-0,10; 0,07], p = 0,68 LS-MD = 0,04 [0,00; 0,08], p = 0,08	p = 0,18 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	LS-MD = -0,02 [-0,08; 0,04], p = 0,48 LS-MD = 0,09 [0,02; 0,16], p = 0,01	p = 0,03 (Beleg)

ARR = Absolute Risikoreduktion, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko

n.b. = nicht berechenbar

Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet

Tabelle 4-232: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050233), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,76 [-4,47; 5,99], p = 0,78 LS-MD = 8,41 [0,91; 15,91], p = 0,03	p = 0,10 (Hinweis)
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 7,01 [0,73; 13,29], p = 0,03 LS-MD = 0,54 [-5,35; 6,42], p = 0,86	p = 0,14 (Hinweis)
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 6,97 [1,11; 12,83], p = 0,02 LS-MD = 0,91 [-4,39; 6,22], p = 0,74	p = 0,13 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -3,28 [-11,35; 4,80], p = 0,43 LS-MD = 6,15 [1,13; 11,18], p = 0,02	p = 0,05 (Beleg)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -5,19 [-13,14; 2,76], p = 0,20 LS-MD = 6,76 [2,12; 11,41], p = 0,004	p = 0,01 (Beleg)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Positivskala			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,42 [-1,34; 2,18], p = 0,64 LS-MD = 2,61 [0,09; 5,13], p = 0,04	p = 0,16 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,16 [-3,87; 1,54], p = 0,40 LS-MD = 2,17 [0,49; 3,85], p = 0,01	p = 0,04 (Beleg)
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 2,40 [0,40; 4,41], p = 0,02 LS-MD = 0,38 [-1,44; 2,20], p = 0,68	p = 0,14 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 2,35 [0,55; 4,15], p = 0,01 LS-MD = 0,02 [-2,11; 2,14], p = 0,99	p = 0,10 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -2,36 [-5,06; 0,35], p = 0,09 LS-MD = 2,48 [0,89; 4,06], p = 0,002	p = 0,002 (Beleg)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,93 [-0,63; 2,49], p = 0,24 LS-MD = -0,51 [-1,97; 0,96], p = 0,50	p = 0,19 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,46 [-3,49; 0,57], p = 0,16 LS-MD = 0,75 [-0,52; 2,01], p = 0,25	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -1,80 [-3,65; 0,06], p = 0,06 LS-MD = 1,18 [0,10; 2,26], p = 0,03	p = 0,006 (Beleg)
CGI-S *(Clinical Global Impression – Severity Scale)*			
Alter (MMRM-Modell)	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	LS-MD = 0,06 [-0,13; 0,25], p = 0,53 LS-MD = 0,69 [-0,03; 1,40], p = 0,06	p = 0,09 (Hinweis)
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = -0,03 [-0,32; 0,26], p = 0,83 LS-MD = 0,36 [-0,05; 0,77], p = 0,08	p = 0,13 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (MMRM-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,33 [-0,01; 0,66], p = 0,06 LS-MD = -0,10 [-0,42; 0,22], p = 0,53	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,23 [-0,66; 0,21], p = 0,30 LS-MD = 0,23 [-0,04; 0,50], p = 0,09	p = 0,08 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn (ANCOVA-Modell)	≤ 95 > 95	LS-MD = 0,41 [0,07; 0,74], p = 0,02 LS-MD = -0,04 [-0,36; 0,28], p = 0,80	p = 0,05 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,41 [-0,87; 0,05], p = 0,08 LS-MD = 0,36 [0,09; 0,63], p = 0,008	p = 0,004 (Beleg)
Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6 Wochen			
Alter	< 55 Jahre ≥ 55 Jahre	RR = 0,81 [0,54; 1,22], p = 0,32 OR = 0,76 [0,45; 1,31], p = 0,32 ARR = -0,05 [-0,15; 0,06], p = 0,41 RR = 2,95 [0,45; 19,50], p = 0,26 OR = 4,36 [0,44; 43,72], p = 0,21 ARR = 0,28 [-0,16; 0,72], p = 0,30	RR: p = 0,19 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,07 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,67 [0,40; 1,11], p = 0,12 OR = 0,57 [0,27; 1,18], p = 0,13 ARR = -0,12 [-0,28; 0,05], p = 0,20 RR = 1,29 [0,69; 2,39], p = 0,43 OR = 1,37 [0,64; 2,94], p = 0,42 ARR = 0,05 [-0,08; 0,18], p = 0,52	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,09 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	RR = 1,59 [0,55; 4,57], p = 0,39 OR = 1,72 [0,51; 5,80], p = 0,38 ARR = 0,07 [-0,10; 0,23], p = 0,52 RR = 0,78 [0,52; 1,19], p = 0,25 OR = 0,71 [0,40; 1,28], p = 0,25 ARR = -0,07 [-0,20; 0,06], p = 0,33	RR: p = 0,22 OR: p = 0,20 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Geschlecht	Männer	RR = 0,43 [0,09; 2,10], p = 0,30 OR = 0,42 [0,08; 2,14], p = 0,30 ARR = -0,02 [-0,08; 0,03], p = 0,608	RR: p = 0,26 OR: p = 0,25 ARR: p = 0,16 (Hinweis)
	Frauen	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre	RR = 0,65 [0,19; 2,28], p = 0,50 OR = 0,63 [0,16; 2,49], p = 0,51 ARR = -0,04 [-0,18; 0,11], p = 0,78	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,20 (Hinweis)
	≥ 5 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Region	Europa	RR = 0,25 [0,02; 2,72], p = 0,26 OR = 0,25 [0,02; 2,77], p = 0,26 ARR = -0,03 [-0,10; 0,04], p = 0,62	RR: p = 0,93 OR: p = 0,95 ARR: p = 0,02 (Beleg)
	Nicht-Europa	RR = 0,28 [0,13; 0,61], p = 0,001 OR = 0,23 [0,09; 0,55], p = 0,001 ARR = -0,18 [-032; -0,05], p = 0,005	
Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})			
Geschlecht	Männer	LS-MD = n. b., p = 0,41	p = 0,18 (Hinweis)
	Frauen	LS-MD = n. b., p = 0,27	

Endpunkt Subgruppe (D1050233)	Kategorie	Lurasidon vs. Vergleichstherapie Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Nüchternglukose			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = n. b., p = 0,03 LS-MD = n. b., p = 0,69	p = 0,06 (Hinweis)
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 1,38 [0,45; 4,16], p = 0,57 OR = 1,41 [0,43; 4,59], p = 0,57 ARR = 0,02 [-0,06; 0,10], p = 0,77 RR = 2,93 [0,91; 9,45], p = 0,07 OR = 3,35 [0,94; 11,89], p = 0,06 ARR = 0,12 [0,00; 0,23], p = 0,04	RR: p = 0,36 OR: p = 0,33 ARR: p = 0,13 (Hinweis)
PANSS zu Studienbeginn	≤ 95 > 95	RR = 1,08 [0,40; 2,92], p = 0,88 OR = 1,09 [0,37; 3,26], p = 0,88 ARR = 0,01 [-0,10; 0,11], p = 0,90 RR = 4,65 [1,11; 19,40], p = 0,04 OR = 5,26 [1,18; 23,45], p = 0,03 ARR = 0,11 [0,03; 0,20], p = 0,008	RR: p = 0,10 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Geschlecht	Männer Frauen	LS-MD = 0,02 [-0,12; 0,16], p = 0,77 LS-MD = 0,20 [-0,01; 0,42], p = 0,07	p = 0,17 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,17 [-0,02; 0,35], p = 0,08 LS-MD = 0,00 [-0,14; 0,13], p = 0,97	p = 0,14 (Hinweis)
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,17 [0,01; 0,33], p = 0,04 LS-MD = 0,01 [-0,15; 0,17], p = 0,90	p = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe (D1050233)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Simpson-Angus Scale (SAS)			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,01 [-0,05; 0,03], p = 0,66 LS-MD = 0,05 [0,01; 0,09], p = 0,03	p = 0,03 (Beleg)
QT-Intervall-Verlängerung			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b. RR = 0,66 [0,22; 1,98], p = 0,45 OR = 0,64 [0,19; 2,09], p = 0,46 ARR = -0,03 [-0,12; 0,07], p = 0,69	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko n.b. = nicht berechenbar Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet			

Tabelle 4-233: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen der randomisierten kontrollierten Studien vs. Quetiapin (D1050234; Rückfallpräventionsstudie), bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe (D1050234)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Schizophreniesymptomatik PANSS – Gesamtpunktzahl			
Ethnizität (MMRM-Modell)	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = -5,83 [-11,78; 0,12], p = 0,06 LS-MD = -6,45 [-15,42; 2,52], p = 0,16	p = 0,15 (Hinweis)
Schizophreniesymptomatik PANSS – Negativskala			
Region (ANCOVA-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,30 [-1,00; 1,60], p = 0,65 LS-MD = -1,22 [-2,69; 0,25], p = 0,10	p = 0,13 (Hinweis)
Ethnizität (ANCOVA-Modell)	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,23 [-0,97; 1,44], p = 0,70 LS-MD = -1,37 [-3,14; 0,41], p = 0,13	p = 0,14 (Hinweis)
Clinical Global Impression – Severity Scale (CGI-S)			
Geschlecht (MMRM-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = 0,04 [-0,33; 0,40], p = 0,84 LS-MD = -0,53 [-1,02; -0,03], p = 0,04	p = 0,06 (Hinweis)
Geschlecht (ANCOVA-Modell)	Männer Frauen	LS-MD = -0,04 [-0,37; 0,28], p = 0,80 LS-MD = -0,54 [-1,01; -0,06], p = 0,03	p = 0,08 (Hinweis)
Region (MMRM-Modell)	Europa Nicht-Europa	LS-MD = 0,01 [-0,35; 0,37], p = 0,95 LS-MD = -0,38 [-0,82; 0,07], p = 0,10	p = 0,17 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (MMRM-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,54 [-1,06; -0,01], p = 0,04 LS-MD = 0,01 [-0,32; 0,34], p = 0,95	p = 0,07 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung (ANCOVA-Modell)	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,55 [-1,05; -0,05], p = 0,03 LS-MD = -0,08 [-0,38; 0,23], p = 0,63	p = 0,008 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe (D1050234)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose			
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	HR = 0,08 [0,01; 0,76], p = 0,03 HR = 0,58 [0,22; 1,53], p = 0,27	p = 0,11 (Hinweis)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	RR = 0,50 [0,23; 1,05], p = 0,07 OR = 0,43 [0,17; 1,06], p = 0,07 ARR = -0,12 [-0,26; 0,03], p = 0,12 RR = 0,57 [0,16; 1,96], p = 0,37 OR = 0,53 [0,13; 2,14], p = 0,37 ARR = -0,06 [-0,23; 0,11], p = 0,63	RR: p < 0,0001 (Beleg) OR: p < 0,001 (Beleg) ARR: p < 0,00001 (Beleg)
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = 0,66 [0,32; 1,33], p = 0,24 OR = 0,61 [0,26; 1,41], p = 0,25 ARR = -0,07 [-0,19; 0,06], p = 0,36 RR = 0,35 [0,13; 0,95], p = 0,04 OR = 0,26 [0,07; 0,93], p = 0,04 ARR = -0,24 [-0,50; 0,03], p = 0,08	RR: p = 0,32 OR: p = 0,27 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Suizidalität			
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75 > 75	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b. RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	RR: p = n. b. OR: p = n. b. ARR: p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt **Subgruppe (D1050234)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Veränderung des Köpergewichts (≥ 7 %)			
Alter	< 55 Jahre	RR = 1,46 [0,55; 3,93], p = 0,45 OR = 1,52 [0,52; 4,47], p = 0,45 ARR = 0,04 [-0,06; 0,13], p = 0,59	RR: p = 0,20 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,24
	≥ 55 Jahre	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	RR = 0,82 [0,31; 2,18], p = 0,69 OR = 0,80 [0,27; 2,38], p = 0,69 ARR = -0,02 [-0,14; 0,10], p = 0,91	RR: p = 0,47 OR: p = 0,38 ARR: p = 0,02 (Beleg)
	> 75	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	
Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)			
Ethnizität	Weiß	RR = 1,93 [0,40; 9,23], p = 0,41 OR = 2,00 [0,39; 10,28], p = 0,41 ARR = 0,03 [-0,05; 0,12], p = 0,61	RR: p = 0,42 OR: p = 0,39 ARR: p = 0,09 (Hinweis)
	Nicht-Weiß	RR = 5,44 [0,74; 39,87], p = 0,10 OR = 6,46 [0,80; 52,30], p = 0,08 ARR = 0,15 [0,01; 0,29], p = 0,03	
PANSS zu Studienbeginn	≤ 75	RR = 1,88 [0,54; 6,56], p = 0,33 OR = 1,96 [0,52; 7,41], p = 0,32 ARR = 0,04 [-0,05; 0,13], p = 0,44	RR: p = 0,29 OR: p = 0,26 ARR: p = 0,04 (Beleg)
	> 75	RR = n. b. OR = n. b. ARR = n. b.	

Endpunkt **Subgruppe (D1050234)**	**Kategorie**	**Lurasidon vs. Vergleichstherapie** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Barnes Akathisia Scale (BAS)			
Ethnizität	Weiß Nicht-Weiß	LS-MD = 0,00 [-0,19; 0,19], p = 0,97 LS-MD = 0,19 [-0,03; 0,41], p = 0,10	p = 0,20 (Hinweis)
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre ≥ 5 Jahre	LS-MD = -0,10 [-0,36; 0,17], p = 0,46 LS-MD = 0,13 [-0,05; 0,31], p = 0,16	p = 0,15 (Hinweis)
ARR = Absolute Risikoreduktion, HR = *Hazard Ratio*, LS-MD = *Least Squares Means Difference*, OR = *Odds Ratio*, PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, RR = Relatives Risiko n.b. = nicht berechenbar Die Interaktions-p-Werte wurden mittels Review Manager, Version 5.3 (1) berechnet			

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 4-234: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Schizophrenie.	geringer Zusatznutzen

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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 2005[15], Molenberghs 2010[16]). 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 2006[17]) 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 2006[18]) 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

[15] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[16] *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.*
[17] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[18] *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.

Veränderung des Körpergewichts

Im Rahmen der Behandlung der Schizophrenie wird die mit einer Behandlung mit Antipsychotika sehr häufig verbundene Gewichtszunahme von vielen Patienten als besonders belastend empfunden (92, 93); diese kann unter Olanzapin exzessive Ausmaße von 30 kg und mehr erreichen. (94, 95) Besonders bedenklich ist dies insofern, als es nicht selten zum Abbruch einer an sich erfolgreichen Behandlung führt und damit das Therapieziel der Stabilisierung und Reintegration der Patienten gefährdet. Darüber hinaus stellt die Gewichtszunahme einen signifikanten Risikofaktor zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms dar, welches mit einem 5- bis 6-mal höheren Risiko für Diabetes mellitus und einem 3- bis 6-mal höheren Risiko für koronare Herzerkrankungen einhergeht (37-39). Dieser Tatsache hat die FDA dahingehend Rechnung getragen, dass sie eine Zunahme des Körpergewichts um ≥ 7 % als patientenrelevant einstuft (35). Auch das IQWiG betrachtet das Körpergewicht als patientenrelevanten Endpunkt, wenn eine Gewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis bei vielen Patienten im Rahmen einer Behandlung auftritt (96). Im vorliegenden Dossier wird daher der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ (Gewichtzunahme ≥ 7 % als dichotome Analyse und kontinuierliche Daten der Gewichtsveränderung) als patientenrelevanter Surrogatendpunkt berücksichtigt.

Unter der Behandlung mit Antipsychotika stellt die Gewichtszunahme bei Schizophrenie-Patienten ein bedeutendes unerwünschtes Ereignis dar (97, 98). In der S3-Leitlinie „Psychiatrie: Schizophrenie“ der Dt. Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) zählt das Auftreten einer antipsychotikainduzierten stärkeren Gewichtszunahme zu den unerwünschten metabolischen Wirkungen (40). Es wird explizit auf das mit einer Gewichtszunahme verbundene Risiko weiterer gesundheitlicher Beeinträchtigungen hingewiesen und ein Umsetzen auf ein atypisches Antipsychotikum mit diesbezüglich besserem und im Rahmen der Therapie vertretbarem Nebenwirkungsprofil empfohlen. Ferner betont die S3-Leitlinie die Erforderlichkeit der Aufklärung von Patienten, Angehörigen und Betreuern über das erhöhte Risiko von Gewichtszunahme und Diabetes mellitus.

Die Veränderung des Körpergewichts ist somit ein Indikator für unerwünschte metabolische Nebenwirkungen des Patienten und entscheidend für die Wahl der Therapie. Daher wird die Veränderung des Körpergewichts seitens des pU Takeda als valider Surrogatendpunkt angesehen, der Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulässt.

Glukosestoffwechsel (HbA_{1c}, Nüchternglukose)

Der Glukosestoffwechsel ist ein weiterer Surrogatparameter, der im vorliegenden Dossier in Form der Endpunkte des HbA_{1c} sowie der Nüchternglukose berücksichtigt wird. Der Diabetes mellitus ist eine mittelbare Folge der Behandlung der Schizophrenie mit SGA und tritt bei Patienten unter einer solchen Behandlung bis zu doppelt so häufig auf wie in der Referenzbevölkerung (99). Für die Beschreibung des Diabetes sind in der Hauptsache zwei Parameter gebräuchlich: Der HbA_{1c} gibt Auskunft über die Blutzuckerwerte der letzten vier bis zwölf Wochen (im Durchschnitt acht Wochen) und wird daher umgangssprachlich auch als Langzeit-Blutzucker oder Blutzuckergedächtnis bezeichnet, während die Nüchternglukose den aktuellen Status der Glukose-Insulin-Homöostase abbildet.

Gemäß der NationalenVersorgungsLeitlinie (NVL-Programm) unter der Trägerschaft von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sollen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes individualisierte Therapieziele für HbA_{1c} mit dem Patienten vereinbart werden (100). Die Veränderung des HbA_{1c}-Werts ist demnach ein Indikator für Vorliegen und Schweregrad eines Diabetes mellitus und entscheidend für die Wahl und das Ziel der Therapie.

Auch das IQWiG betrachtet den HbA_{1c}-Wert als patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung des therapeutischen Nutzens in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, da er „*als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden*“ relevant ist (96).

Der Nüchternblutzucker gibt direkt Aufschluss über den Blutzuckerspiegel. Je höher die Blutglukose und je länger hohe Blutglukosespiegel bestehen, desto höher liegt das HbA1c. Demnach ist ein abnormer Nüchternglukose-Wert ein direkter Indikator für das Vorliegen eines Diabetes mellitus.

Unter der Behandlung mit Antipsychotika stellt der Diabetes ein bedeutendes unerwünschtes Ereignis dar. So betont die S3-Leitlinie „Psychiatrie: Schizophrenie“ die Notwendigkeit der Aufklärung von Patienten, Angehörigen und Betreuern über das erhöhte Risiko von Gewichtszunahme und *Diabetes mellit*us (40). Es wird insbesondere bei Therapie mit einem atypischen Antipsychotikum ein regelmäßiges Diabetes-Screening empfohlen.

Gemäß der S2-Leitlinie „Psychosoziales und Diabetes“ liegt in der erhöhten Prävalenz des *Diabetes mellitus* und der damit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen eine Hauptursache für die verkürzte Lebenserwartung von Patienten mit Schizophrenie (101, 102).

Zusammenfassend werden daher der HbA_{1c}-Wert und die Nüchternglukose seitens des pU TAKEDA als valide Surrogatendpunkte angesehen, die Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse

Im vorliegenden Dossier werden ferner Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse als Surrogatendpunkt im Rahmen der Betrachtung des Zusatznutzens berücksichtigt. Ein Prolaktinanstieg stellt ein häufiges unerwünschtes Ereignis unter der Behandlung mit atypischen Antipsychotika dar (97). Der Prolaktinanstieg führt zu individuell stark belastenden, insbesondere bei Patienten mit Psychosen hochgradig irritierenden Nebenwirkungen wie eines Hypogonadismus wie erektiler Dysfunktion, Anorgasmie und eingeschränkter Libido sowie einer Gynäkomastie, ggf. sogar mit Laktation, bei Männern und menstrualen Beschwerden wie Amenorrhoe und Oligomenorrhoe bei Frauen. Frauen mit Kinderwunsch und Schwangere sollten zudem grundsätzlich nur Antipsychotika mit keinen oder sehr geringen Effekten auf die Sekretion von Prolaktin erhalten (103, 104). Chronisch erhöhte Prolaktinwerte werden zudem für die unter Schizophrenie-Patienten erhöhte Prävalenz der Osteoporose verantwortlich gemacht (98, 105). Auch die S3-Leitlinie „Psychiatrie: Schizophrenie“ empfiehlt eine regelmäßige Erfassung und Behandlung einer Hyperprolaktinämie (40).

Daher werden Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse seitens des pU TAKEDA als valider Surrogatendpunkt angesehen, der Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulässt.

QT-Intervall-Verlängerung

Des Weiteren wird im vorliegenden Dossier der Endpunkt „QT-Intervall-Verlängerung“ als Surrogatendpunkt betrachtet. Die Verlängerung des QT-Intervalls im EKG stellt ein zwar seltenes, aber besonders bedeutsames unerwünschtes Ereignis in der Behandlung mit Antipsychotika dar (106). So ist sie die klinische Manifestation einer Verlängerung der kardialen Repolarisation und mit einem erhöhten Risiko an potentiell tödlichen Arrythmien, insbesondere *Torsade de pointes*, verbunden (107).

Auch die FDA weist der QT-Intervall-Verlängerung eine qualitative Beziehung zu einem erhöhten Risiko an *Torsade de pointes* und damit einhergehendem plötzlichen Herztod zu (108). Die amerikanische Arzneimittelbehörde empfiehlt ausdrücklich die angemessene Untersuchung der Auswirkungen auf das QT-Intervall vor der Zulassung, da bereits in mehreren Fällen Arzneimittel, die mit dem Auftreten von *Torsade de pointes* assoziiert wurden, vom Markt genommen werden mussten. Die besondere Relevanz dieses unerwünschten Ereignisses veranlasste die FDA zur Initiierung einer Studie, die Arzneimittel mit einem Risiko für eine QT-Intervall-Verlängerung identifizieren sollte (109).

Gemäß der S3-Leitlinie „Psychiatrie: Schizophrenie“ gehört die Verlängerung des QT-Intervalls zu den wesentlichen kardialen Nebenwirkungen in der Behandlung der Schizophrenie (40). Bei einer bestehenden kardialen Erkrankung empfiehlt die Leitlinie daher ausschließlich Antipsychotika ohne derartige Nebenwirkungen. Zudem ist besondere Vorsicht geboten, wenn gleichzeitig mehrere Arzneimittel mit Auswirkungen auf das QT-Intervall verabreicht werden (45-47)

Somit ist insbesondere für ältere Patienten, für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und bei Komedikation mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall

verlängern, das kardiovaskuläre Risikopotenzial bzw. der Nicht-Einfluss einer Substanz auf das QT-Intervall von besonderer Relevanz. Aus diesem Grund wird die „QT-Intervall-Verlängerung“ seitens des pU TAKEDA als valider Surrogatendpunkt angesehen, der Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulässt.

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).

D1001002 (Dauer 6 Wochen)

Registereinträge:

Clinicaltrials.gov: NCT00711269. Dainippon Sumitomo Pharma. Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients with Schizophrenia. 2012.
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00711269?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=18 (70)

ICTRP: NCT00711269. Dainippon Sumitomo Pharma. Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group, Confirmatory Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients With Schizophrenia. 2012.
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711269 (71)

Studienbericht:

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd. Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group, Confirmatory Study of SM-13496 (lurasidone HCl) in Patients with Schizophrenia. 2011. (5)

D1050231 (Dauer 6 Wochen)

Registereinträge:

Clinicaltrials.gov: NCT00615433. Sunovion. Lurasidone HCl: A Phase 3 Study of Patients with Acute Schizophrenia. 2013.
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00615433?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=9 (72)

EU-CTR: EUCTR2007-003820-40-LT. Dainippon Sumitomo Pharma America, Inc. A Phase 3 Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Two Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia. 2008.
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2007-003820-40-LT (73)

ICTRP: EUCTR2007-003820-40-LT. Dainippon Sumitomo Pharma America, Inc. A Phase 3 Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety

and Efficacy of Two Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia. 2012.
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003820-40-LT (75)

ICTRP: NCT00615433. Sunovion. Lurasidone HCl A Phase 3 Study of Patients With Acute Schizophrenia. 2012.
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00615433 (74)

Studienbericht:

Dainippon Sumitomo Pharma America, Inc. LURASIDONE. D1050231. A PHASE 3 RANDOMIZED, PLACEBO- AND ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO STUDY THE SAFETY AND EFFICACY OF TWO DOSES OF LURASIDONE HCL IN ACUTELY PSYCHOTIC PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. 2009. (4)

Publikationen:

Meltzer, H. Y.; Cucchiaro, J.; Silva, R.; Ogasa, M.; Phillips, D. et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. The American Journal of Psychiatry 2011; 168(9): 957-67. (11)

Stahl, S. M.; Cucchiaro, J.; Simonelli, D.; Hsu, J.; Pikalov, A. et al. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. The Journal of Clinical Psychiatry 2013; 74(5): 507-15. (76)

D1050233 (Dauer 6 Wochen)

Registereinträge:

Clinicaltrials.gov: NCT00790192. Sunovion. Lurasidone HCL - A 6-week Phase 3 Study of Patients With Acute Schizophrenia. 2013.
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00790192?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia (77)

ICTRP: NCT00790192. Sunovion. Lurasidone HCL - A 6-week Phase 3 Study of Patients With Acute Schizophrenia. PEARL 3. 2012.
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790192 (78)

Studienbericht:

Sunovion Pharmaceuticals Inc. LURASIDONE. D1050233. A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- AND ACTIVE COMPARATORCONTROLLED CLINICAL TRIAL TO STUDY THE EFFICACY AND SAFETY OF TWO DOSES OF

LURASIDONE IN ACUTELY PSYCHOTIC PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. 2011. (6)

Publikationen:

Harvey, P. D.; Siu, C. O.; Hsu, J.; Cucchiaro, J.; Maruff, P. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: Ashort-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. European Neuropsychopharmacology 2013; 23(11): 1373-82. (79)

Loebel, A. D.; Siu, C. O.; Cucchiaro, J. B.; Pikalov, A. A.; Harvey, P. D. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. CNS Spectrums 2014; 19(2): 197-205. (80)

Loebel, A.; Cucchiaro, J.; Sarma, K.; Xu, L.; Hsu, C. et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. Schizophrenia Research 2013; 145: 101-9. (9)

D1050234 (Dauer 12 Monate)

Registereinträge:

Clinicaltrials.gov: NCT00789698. Sunovion. Lurasidone HCl - A Long Term Phase 3 Study of Patients With Chronic Schizophrenia. 2013.
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00789698?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=15&sect=X0123456 (81)

ICTRP: NCT00789698. Sunovion. Lurasidone HCl - A Long Term Phase 3 Study of Patients With Chronic Schizophrenia PEARL 3 Ext. 2012.
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00789698 (75)

ICTRP: ISRCTN44297014. Dainippon Sumitomo Pharma America Inc. (USA). A phase III randomised, double-blind, active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of lurasidone in subjects with schizophrenia (PEARL 3 extension study) PEARL 3 Extension Study. 2014.
http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44297014 (82)

Studienbericht:

Sunovion Pharmaceuticals Inc. LURASIDONE. D1050234. A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO

STUDY THE SAFETY AND EFFICACY OF LURASIDONE IN SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA (PEARL 3 EXTENSION STUDY). 2012 (7).

Publikationen:

Harvey, P. D.; Siu, C. O.; Hsu, J.; Cucchiaro, J.; Maruff, P. et al. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: Ashort-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. European Neuropsychopharmacology 2013; 23(11): 1373-82 (79).

Loebel, A.; Cucchiaro, J.; Xu, J.; Sarma, K.; Pikalov, A. et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: A 12-month, double-blind, noninferiority study. Schizophrenia Research 2013; 147(1): 95-102 (10).

D1050237 (Dauer 12 Monate)

Registereinträge:

Clinicaltrials.gov: NCT00641745. Sunovion. Lurasidone HCl - A Long Term Safety Phase 3 Study of Patients With Clinically Stable Schizophrenia. 2013. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00641745?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=10 (81)

ICTRP: NCT00641745. Sunovion. Lurasidone HCl - A Long Term Safety Phase 3 Study of Patients With Clinically Stable Schizophrenia. 2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00641745 (84)

Studienbericht:

Sunovion Pharmaceuticals Inc. LURASIDONE. D1050237. LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFECTIVENESS OF LURASIDONE IN SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA OR SCHIZOAFFECTIVE DISORDER: A RANDOMIZED, ACTIVE COMPARATOR-CONTROLLED TRIAL (DOUBLE-BLIND PHASE). 2011. (6)

Publikationen:

Citrome, L.; Cucchiaro, J.; Sarma, K.; Phillips, D.; Silva, R. et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. International Clinical Psychopharmacology 2012; 27(3): 165-76. (8)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. Deeks JJ, Higgins JPT. Statistical Algorithms in Review Manager 5. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Collaboration; 2010.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Stand: 18.04.2013] 2013. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
3. Takeda Pharma A/S. Fachinformation Latuda® 18,5 mg / 37 mg / 74 mg. Stand Juli 2014.
4. Dainippon Sumitomo Pharma Co. L. D1050231 Clinical Study Report - A Phase 3 Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Two Doses of Lurasidone HCL in Acutely Psychotic Patients With Schizophrenia. 2009.
5. Dainippon Sumitomo Pharma Co. L. D1001002 Clinical Study Report - Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group, Confirmatory Study of SM-13496 (lurasidone HCl) in Patients with Schizophrenia <Phase III Study>. 2011.
6. Sunovion Pharmaceuticals Inc. D1050233 Clinical Study Report - A Phase 3 Randomized, Doubel-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study The Efficacy and Safety of Two Doses of Lurasidone in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia. 2011.
7. Sunovion Pharmaceuticals Inc. D1050234 Clinical Study Report - A Phase 3 Randomized, Doubel-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study The Safety and Efficacy of Lurasidone in Subjects with Schizophrenia (Pearl 3 Extension Study). 2012.
8. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K, Phillips D, Silva R, Tsuchiya S, et al. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia: a 12-month, double-blind, active-controlled study. Int Clin Psychopharmacol. 2012;27(3):165-76.
9. Loebel A, Cucchiaro J, Sarma K, Xu L, Hsu C, Kalali AH, et al. Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. Schizophr Res. 2013;145(1-3):101-9.
10. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kane JM. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, noninferiority study. Schizophr Res. 2013;147(1):95-102.
11. Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, Ogasa M, Phillips D, Xu J, et al. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. Am J Psychiatry. 2011;168(9):957-67.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2013-B-007 Lurasidone: Informationen zur Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet "Zur Behandlung der Schizophrenie". 2013.
13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. 2012.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.12013; Version 4.1 vom 28.11.2013:[212 p.]. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-007. 2013. p. 5.
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 1987;13:261-76.
17. Bryson G, Bell M, Greig T, Kaplan E. Internal consistency, temporal stability and neuropsychological correlates of three cognitive components of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). Schizophr Res. 1999;38:27-35.
18. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. Psychiatry research. 1988;23:99-110.
19. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): rationale and standardisation. The British journal of psychiatry Supplement. 1989:59-67.
20. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont (Pa : Township)). 2007;4(7):28-37.
21. Guy W. EDCEU Assessment Manual for Psychopharmacology – Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). In: U.S. Department of Health E, Welfare PHSADA, Mental Health Administration NPRBDoERP, editors. Rockville, MD, USA: U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976. p. 218-22.
22. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. BMC psychiatry. 2013;13:50.
23. Anderson JP, Kaplan RM, Berry CC, Bush JW, Rumbaut RG. Interday reliability of function assessment for a health status measure. The Quality of Well-Being scale. Medical care. 1989;27(11):1076-83.
24. Kaplan RM, Sieber WJ, Ganiats TG. The quality of well-being scale: Comparison of the interviewer-administered version with the self-administered questionnaire. Psychological Health. 1997;12:783-91.
25. Kaplan RM. Quality of life assessment for cost/utility studies in cancer. Cancer treatment reviews. 1993;19 Suppl A:85-96.
26. Kasckow JW, Twamley E, Mulchahey JJ, Carroll B, Sabai M, Strakowski SM, et al. Health-related quality of well-being in chronically hospitalized patients with schizophrenia: comparison with matched outpatients. Psychiatry research. 2001;103(1):69-78.
27. Pyne JM, Sieber WJ, David K, Kaplan RM, Hyman Rapaport M, Keith Williams D. Use of the quality of well-being self-administered version (QWB-SA) in assessing health-related quality of life in depressed patients. Journal of affective disorders. 2003;76(1-3):237-47.
28. Medical Dictionary For Regulatory Activities. MedDRA, Version 11.1.
29. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 1997;170:205-28.
30. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. Archives of general psychiatry. 2005;62:247-53.
31. Nordentoft M, Laursen TM, Agerbo E, Qin P, Hoyer EH, Mortensen PB. Change in suicide rates for patients with schizophrenia in Denmark, 1981-97: nested case-control study. BMJ. 2004;329:261.
32. Phillips MR, Yang G, Li S, Li Y. Suicide and the unique prevalence pattern of schizophrenia in mainland China: a retrospective observational study. Lancet. 2004;364:1062-8.

33. 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;168:1266-77.
34. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. Am J Psychiatry. 2007;164:1035-43.
35. Sheehan AH. Drug-induced diseases: Prevention, detection and management.: American Society of Health-System-Pharmacists, Bethesda; 2010. p. 631.
36. Panariello F, De Luca V, de Bartolomeis A. Weight gain, schizophrenia and antipsychotics: new findings from animal model and pharmacogenomic studies. Schizophrenia research and treatment. 2011;2011:459284.
37. Arango C, Bobes J, Aranda P, Carmena R, Garcia-Garcia M, Rejas J. A comparison of schizophrenia outpatients treated with antipsychotics with and without metabolic syndrome: findings from the CLAMORS study. Schizophr Res. 2008;104(1-3):1-12.
38. Bhargava A. A longitudinal analysis of the risk factors for diabetes and coronary heart disease in the Framingham Offspring Study. Population health metrics. 2003;1(1):3.
39. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(6):1093-100.
40. Gaebel W, Falkai P, editors. Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien) Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
41. Dipasquale S, Pariante CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. Journal of psychiatric research. 2013;47(2):197-207.
42. Peet M. Diet, diabetes and schizophrenia: review and hypothesis. The British journal of psychiatry Supplement. 2004;47:S102-5.
43. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2010;123(2-3):225-33.
44. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Konsultationsfassung 2012. 2012. p. 284.
45. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Seroquel Prolong®. Stand August 2014 [updated 01.09.2014]. Available from: http://www.fachinfo.de/#suche/fi/010829.
46. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Risperdal®. Stand Dezember 2013 [updated 01.09.14]. Available from: http://www.fachinfo.de/#suche/fi/006013.
47. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Zyprexa®. Stand April 2014 [updated 01.09.14]. Available from: http://www.fachinfo.de/#suche/fi/000024.
48. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2009;360(2):129-39.
49. Schernthaner G. Diabetes and Cardiovascular Disease: Is intensive glucose control beneficial or deadly? Lessons from ACCORD, ADVANCE, VADT, UKPDS, PROactive, and NICE-SUGAR. Wiener medizinische Wochenschrift. 2010;160(1-2):8-19.
50. Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2008;18 Suppl 2:S108-14.

51. Gerlach J, Peacock L. New antipsychotics: the present status. Int Clin Psychopharmacol. 1995;10 Suppl 3:39-48.
52. Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. Current opinion in pharmacology. 2011;11(1):59-67.
53. Miyake N, Miyamoto S, Jarskog LF. New serotonin/dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia: are we making real progress? Clinical schizophrenia & related psychoses. 2012;6(3):122-33.
54. Newman-Tancredi A, Kleven MS. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties. Psychopharmacology. 2011;216(4):451-73.
55. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. BMC psychiatry. 2012;12:20.
56. Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale--revisited. Journal of psychopharmacology. 2003;17(4):365-70.
57. Munetz MR, Benjamin S. How to examine patients using the Abnormal Involuntary Movement Scale. Hospital & community psychiatry. 1988;39(11):1172-7.
58. Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J, et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2010;25(9):1131-42.
59. Bech P, Tanghoj P, Andreasson K, Overo KF. Dose-response relationship of sertindole and haloperidol using the pharmacopsychometric triangle. Acta psychiatrica Scandinavica. 2011;123(2):154-61.
60. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. British journal of clinical pharmacology. 2013;76(1):48-57.
61. Fridericia LS. The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease. Acta Medica Scandinavica. 1920;53:469–86.
62. Rowlands DJ. Graphical representation of QT rate correction formulae: an aid facilitating the use of a given formula and providing a visual comparison of the impact of different formulae. Journal of electrocardiology. 2012;45(3):288-93.
63. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and understanding meta-analyses. 2008. p. 243-96.
64. Dainippon Sumitomo Pharma America I. D1050231 Final Protocol - A Phase 3 Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Two Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia, Amendment #2. 2009.
65. Dainippon Sumitomo Pharma America I. D1050233 Final Protocol - A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Two Doses of Lurasidone in Acutely Psychotic Subjects with Schizophrenia (Pearl 3)2008 27.05.2008.
66. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008;24(2):170-7.
67. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.

68. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. British Medical Journal. 2009;338:b1147.
69. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009;62(8):857-64.
70. ClinicalTrials.gov. NCT00711269 - Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients with Schizophrenia2012. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00711269+&Search=Search.
71. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT00711269 - Study of SM.13496 (Lurasidone HCl) in Patients with Schizophrenia 2012 [25.09.2014]. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711269.
72. ClinicalTrials.gov. NCT00615433 - Lurasidone HCl: A Phase 3 Study of Patients with Acute Schizophrenia2013 08.04.2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00615433?term=NCT00615433&rank=1.
73. European Union Clinical Trials Register (EUCTR). EUCTR2007-003820-40-LT - A Phase 3 Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Two Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2007-003820-40-LT+.
74. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT00615433 - Lurasidone HCl A Phase 3 Study of Patients With Acute Schizophrenia2012 17.10.2012. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00615433.
75. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT00789698 - Lurasidone HCl - A Long Term Phase 3 Study of Patients With Chronic Schizophrenia (PEARL 3 Ext)2012 17.10.2012. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00789698.
76. Stahl SM, Cucchiaro J, Simonelli D, Hsu J, Pikalov A, Loebel A. Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. The Journal of clinical psychiatry. 2013;74(5):507-15.
77. ClinicalTrials.gov. NCT00790192 - Lurasidone HCL: A 6-week Phase 3 Study of Patients with Acute Shizophrenia. (PEARL 3)2013 09.04.2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790192?term=NCT00790192&rank=1.
78. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT00790192 - Lurasidone HCL - A 6-week Phase 3 Study of Patients With Acute Schizophrenia. PEARL 3.2012 17.10.2012. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790192.
79. Harvey PD, Siu CO, Hsu J, Cucchiaro J, Maruff P, Loebel A. Effect of lurasidone on neurocognitive performance in patients with schizophrenia: A short-term placebo- and active-controlled study followed by a 6-month double-blind extension. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2013;23:1373-82.
80. Loebel AD, Siu CO, Cucchiaro JB, Pikalov AA, Harvey PD. Daytime sleepiness associated with lurasidone and quetiapine XR: results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. CNS spectrums. 2014;19(2):197-205.
81. ClinicalTrials.gov. NCT00789698 - Lurasidone HCl: A Long Term Phase 3 Study of Patients With Chronic Schizophrenia (PEARL 3 Ext)2013 20.05.2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789698?term=NCT00789698&rank=1.

82. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). ISRCTN44297014 - A phase III randomised, double-blind, active comparator-controlled clinical trial to study the safety and efficacy of lurasidone in subjects with schizophrenia (PEARL 3 extension study) PEARL 3 Extension Study2012 05.08.2014. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN44297014.
83. ClinicalTrials.gov. NCT00641745 - Lurasidone HCl: A Long Term Safety Phase 3 Study of Patients With Clinically Stable Schizophrenia2013 29.10.2013. Available from: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00641745?term=NCT00641745&rank=1.
84. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT00641745 - Lurasidone HCl - Lurasidone HCl - A Long Term Safety Phase 3 Study of Patients With Clinically Stable Schizophrenia2014 03.02.2014. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00641745.
85. Sunovion Pharmaceuticals Inc. D1050237 Clinical Study Report - Long-Term Safety, Tolerability, and Effectiveness of Lurasidone in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Randomized, Active Comparator-Controlled Trial (Double-Blind Phase). 2011.
86. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res. 2005;79(2-3):231-8.
87. Mortimer AM. Symptom rating scales and outcome in schizophrenia. The British journal of psychiatry Supplement. 2007;50:s7-14.
88. 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. Social psychiatry and psychiatric epidemiology. 2005;40(9):707-17.
89. Roick C, Fritz-Wieacker A, Matschinger H, Heider D, Schindler J, Riedel-Heller S, et al. Health habits of patients with schizophrenia. Social psychiatry and psychiatric epidemiology. 2007;42(4):268-76.
90. Schennach-Wolff R, Meyer S, Seemuller F, Jager M, Schmauss M, Laux G, et al. Influencing factors and predictors of early improvement in the acute treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorder. Journal of psychiatric research. 2011;45(12):1639-47.
91. Wobrock T, Kohler J, Klein P, Falkai P. Achieving symptomatic remission in out-patients with schizophrenia--a naturalistic study with quetiapine. Acta psychiatrica Scandinavica. 2009;120(2):120-8.
92. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists. 2011;26(3):144-58.
93. Maina G, Salvi V, Vitalucci A, D'Ambrosio V, Bogetto F. Prevalence and correlates of overweight in drug-naive patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2008;110(1-2):149-55.
94. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Heidelberg: Springer; 2013. p. 821-64.
95. Arznei-Telegramm. Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele), humaner Papillom-Virus-Impfstoff: GARDASIL (A), Olanzapin: ZYPREXA (A, CH). Arznei-Telegramm 2007. 2007;38(1):15.

96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide; Rapid Report A05-23, Version 1.0. 2007 20.08.2007. Report No.
97. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Therapiehinweis nach Nr. 14 Arzneimittel-Richtlinien - Atypische Neuroleptika. Deutsches Ärzteblatt. 2002;Heft 12:569-71.
98. Liu J, Sun J, Shen X, Guo W, Zhi S, Song G, et al. Randomized controlled trial comparing changes in serum prolactin and weight among female patients with first-episode schizophrenia over 12 months of treatment with risperidone or quetiapine. Shanghai archives of psychiatry. 2014;26(2):88-94.
99. World Health Organization (WHO). Diabetes epidemic in Europe 2011 [updated 22.08.2014]. Available from: http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/social-determinants/news/news/2011/11/diabetes-epidemic-in-europe.
100. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Nationale VersorgungsLeitlinie "Therapie des Typ-2-Diabetes" veröffentlicht. Deutsches Ärzteblatt. 2013;Jg. 110, Heft 40.
101. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), editor. Psychosoziales und Diabetes (Teil 1): S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes - Langfassung. Diabetologie: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 2013.
102. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), editor. Psychosoziales und Diabetes (Teil 2): S2-Leitlinie Psychosoziales und Diabetes - Langfassung. Diabetologie: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 2013.
103. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. The Australian and New Zealand journal of psychiatry. 2011;45(10):830-7.
104. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall LB. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. Psychosomatics. 2014;55(1):29-36.
105. Renn JH, Yang NP, Chueh CM, Lin CY, Lan TH, Chou P. Bone mass in schizophrenia and normal populations across different decades of life. BMC musculoskeletal disorders. 2009;10:1.
106. Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with q-t interval prolongation. Am J Health Syst Pharm. 2008;65(11):1029-38.
107. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. Psychopharmakaassoziierte QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de Pointes. Deutsches Ärzteblatt. 2011;108(41).
108. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry - E14 Clinical evaluation of qt/qtc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs 2005. Available from: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073153.pdf.
109. Darpo B. The thorough qt/qtc study 4 years after the implementation of the ICH E14 guidance. Br J Pharmacol. 2010;159(1):49-57.
110. Harvey PD, Ogasa M, Cucchiaro J, Loebel A, Keefe RS. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. Schizophr Res. 2011;127(1-3):188-94.
111. Harvey PD, Loebel A, Cucchiaro J, Phillips D, Siu C. Is quality of life related to cognitive performance or negative symptoms in patients with schizophrenia? Results from a double-blind, active-controlled, lurasidone extension study. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2013; Conference: 52nd Annual Meeting of the American College of

Neuropsychopharmacology, ACNP 2013 Hollywood, FL United States. Conference Start: 20131208 Conference End: 20131212. Conference Publication:(var.pagings):[S515 p.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/506/CN-00990506/frame.html.
112. Harvey P, Siu CO, Cucchiaro J, Pikalov A, Loebel A, Harvey P, et al. Impact of improved insight in schizophrenia: A double-blind lurasidone and quetiapine XR study. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology. 2013;23:285.
113. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J, Sarma K, Pikalov A, Kalali A. Relapse prevention with lurasidone vs. quetiapine XR in chronic schizophrenia: Results of a 12-month, double-blind study. Neuropsychopharmacology. 2011;36:101.

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[19]] – 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

[19] 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	Cochrane Library
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.09.2014
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“
Suchstrategie	Lurasidone OR Latuda OR SM-13496 OR SM13496 OR “SM 13496”

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lurasidone.mp	39
2	Latuda.mp	0
3	SM-13496.mp	0
4	SM13496.mp	0
5	„SM 13496“.mp	0
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	39

Datenbankname	Embase® Embase Alert®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche	26.09.2014
Zeitsegment	Embase®: Keine zeitliche Begrenzung Embase Alert®: Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – High sensitivity strategies Search Strategy for identifying randomized trials in Embase® and Embase® Alert entsprechend der Syntax für ProQuest® Dialog® DataStar®
Suchstrategie	(Lurasidone OR Latuda OR SM-13496 OR SM13496 OR "SM 13496") AND (ti(random) OR ab(random) OR ti(clinical trial) OR ab(clinical trial) OR mjemb(clinical trial) OR mjemb(health care quality))

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Lurasidone	509
2	Latuda	53
3	SM-13496	17
4	SM13496	0
5	„SM 13496“	17
6	OR/1-5	509
7	ti(random) OR ab(random)	216.199
8	ti(clinical trial) OR ab(clinical trial) OR mjemb(clinical trial)	763.213
9	mjemb(health care quality)	69.422
10	OR/7-9	1.034.110
11	6 AND 10	154

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	PubMed.gov
Datum der Suche	26.09.2014
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – High sensitivity strategies Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE® entsprechend der Syntax für PubMed.gov
Suchstrategie	(Lurasidone OR Latuda OR SM-13496 OR SM13496 OR "SM 13496") AND (clinical trial.pt OR random.tw OR tu.xs.)

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Lurasidone	149
2	Latuda	150
3	SM-13496	149
4	SM13496	149
5	„SM 13496“	2
6	OR/1-5	150
7	clinical trial.pt	765.251
8	random.tw	257.321
9	tu.xs.	3.491.225
10	OR/7-9	4.008.520
11	6 AND 10	93

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), 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	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	24.09.2014
Suchstrategie	(Lurasidone OR Latuda OR SM-13496 OR SM13496 OR “SM 13496”) [ALL FIELDS] AND (Schizophrenia) [CONDITION]
Treffer	37

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	24.09.2014
Suchstrategie	Lurasidone OR Latuda OR SM-13496 OR SM13496
Treffer	18

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	24.09.2014
Suchstrategie	Lurasidone OR Latuda OR SM-13496 OR SM13496 OR “SM 13496” [Active substance]
Treffer	3

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	24.09.2014
Suchstrategie	Lurasidone OR Latuda OR SM-13496 OR SM13496 OR “SM 13496” [Title] AND Schizophrenia [Condition]
Treffer	37

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

E6: Ausschlussgrund: Einschlusskriterium *Dauer der Studie ≥ 6 Wochen* nicht erfüllt.

1. Harvey, P. D.; Ogasa, M.; Cucchiaro, J.; Loebel, A.; Keefe, R. S. E. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. Schizophrenia Research 2011; 127(1-3): 188-194. (110)

A1: Ausschlussgrund Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.

2. Harvey, P. D.; Loebel, A.; Cucchiaro, J.; Phillips, D.; Siu, C. 2013b. Is quality of life related to cognitive performance or negative symptoms in patients with schizophrenia? Results from a double-blind, active-controlled, lurasidone extension study. Neuropsychopharmacology [Online], Conference: 52nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, ACNP 2013 Hollywood, FL United States. Conference Start: 20131208 Conference End: 20131212. Conference Publication. (111)

3. Harvey, P.; Siu, C. O.; Cucchiaro, J.; Pikalov, A.; Loebel, A. Impact of improved insight in schizophrenia: A double-blind lurasidone and quetiapine XR study. European Neuropsychopharmacology 2013; 23: S285. (112)

4. Loebel, A.; Cucchiaro, J.; Xu, J.; Sarma, K.; Pikalov, A. et al. Relapse prevention with lurasidone vs. quetiapine XR in chronic schizophrenia: Results of a 12-month, double-blind study. Neuropsychopharmacology 2011; 36: S101. (113)

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 4-235: Liste der auschgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund: Einschlusskriterium *randomisierte kontrollierte Studie* nicht erfüllt.			
(1)	12-2302	ClinicalTrials.gov: NCT01731119	University of North Carolina, Chapel Hill.An Open-Label Pilot Study of Lurasidone in Treating Antipsychotic Naive or Quasi-Naive Children and Adolescents. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01731119?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=30
(2)		ICTRP: NCT01731119	University of North Carolina, Chapel Hill. An Open-Label Pilot Study of Lurasidone in Treating Antipsychotic Naive or Quasi-Naive Children and Adolescents. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01731119
(3)	2008-6481	ClinicalTrials.gov: NCT01979679	University of California, Irvine. A D2 Receptor Occupancy and fMRI Study in Schizophrenic Subjects Treated With Lurasidone. 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01979679?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=32
(4)		ICTRP: NCT01979679	University of California, Irvine. A D2 Receptor Occupancy and fMRI Study in Schizophrenic Subjects Treated With Lurasidone. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01979679
(5)	D1001057	ClinicalTrials.gov: NCT01614912	Dainippon Sumitomo Pharma. Long-term Extension Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients With Schizophrenia <Phase 3>. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01614912
(6)		ICTRP: NCT01614912	Dainippon Sumitomo Pharma. Long-term Extension Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01614912
(7)	D1050174	ClinicalTrials.gov: NCT00044005	Sunovion. A Randomized, Open-Label, Dose-Blinded, Multicenter, 6-Month Study of Safety and Tolerability of 3 Dose Levels of SM-13496 (Lurasidone) in Patients With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00044005?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=5

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(8)		ICTRP: NCT00044005	Sunovion. A Randomized, Open-Label, Dose-Blinded, Multicenter, 6-Month Study of Safety and Tolerability of 3 Dose Levels of SM-13496 (Lurasidone) in Patients With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00044005
(9)	D1050199	ClinicalTrials.gov: NCT00088621	Sunovion. An Open-Label, Multicenter, Twelve-Month Study of Safety and Tolerability in the Treatment of Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00088621?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=4
(10)		ICTRP: NCT00088621	Sunovion. An Open-Label, Multicenter, Twelve-Month Study of Safety and Tolerability in the Treatment of Schizophrenia. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00088621
(11)	D1050247	ClinicalTrials.gov: NCT01074073	Sunovion. A Phase 1, Open-Label, 2-Period, Sequential, Drug-Drug Interaction Study To Determine The Effect Of Lithium 600 Mg BID On The Safety And Pharmacokinetics Of Lurasidone 120 Mg QD In Patients With Schizophrenia Or Schizoaffective Disorder. 2011. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074073?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=25
(12)		ICTRP: NCT01074073	Sunovion. A Phase 1, Open-Label, 2-Period, Sequential, Drug-Drug Interaction Study To Determine The Effect Of Lithium 600 Mg BID On The Safety And Pharmacokinetics Of Lurasidone 120 Mg QD In Patients With Schizophrenia Or Schizoaffective Disorder. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01074073
(13)	D1050256	PharmNet.Bund: 2008-007483-42	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A 24-Week, Flexible-Dose, Open-label Extension Study of Lurasidone for the Treatment of Bipolar I Depression. 2008. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments# DEFANCHOR
(14)		EU Clinical Trials Register: 2008-007483-42	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A 24-Week, Flexible-Dose, Open-label Extension Study of Lurasidone for the Treatment of Bipolar I Depression. 2008. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007483-42/CZ/
(15)	D1050263	ClinicalTrials.gov: NCT01082250	Sunovion. AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, THREE-PERIOD, TWO-SEQUENCE CROSSOVER, REPEATED-DOSE, REPLICATE DESIGN STUDY TO

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			DETERMINE THE BIOEQUIVALENCE OF TWO DIFFERENT LURASIDONE FORMULATIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, SCHIZOAFFECTIVE, OR SCHIZOPHRENIFORM DISORDER. 2011. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01082250?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=24
(16)		ICTRP: NCT01082250	Sunovion. AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, THREE-PERIOD, TWO-SEQUENCE CROSSOVER, REPEATED-DOSE, REPLICATE DESIGN STUDY TO DETERMINE THE BIOEQUIVALENCE OF TWO DIFFERENT LURASIDONE FORMULATIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA, SCHIZOAFFECTIVE, OR SCHIZOPHRENIFORM DISORDER. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01082250
(17)	D1050267	ClinicalTrials.gov: NCT01074632	Sunovion. A Phase 1, Open-Label Study to Determine the Effect of Calories and Fat Content on the Pharmacokinetics of Repeated Dose Lurasidone 120 mg in Subjects With Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Schizophreniform Disorder. 2011. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074632?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=26
(18)		ICTRP: NCT01074632	Sunovion. A Phase 1, Open-Label Study to Determine the Effect of Calories and Fat Content on the Pharmacokinetics of Repeated Dose Lurasidone 120 mg in Subjects With Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, or Schizophreniform Disorder. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01074632
(19)	D1050269	ClinicalTrials.gov: NCT01082263	Sunovion. Midazolam Drug-Drug Interaction Study With Lurasidone HCl. 2011. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01082263?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=33
(20)		ICTRP: NCT01082263	Sunovion. Midazolam Drug-Drug Interaction Study With Lurasidone HCl. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01082263
(21)	D1050279	ClinicalTrials.gov: NCT01082289	Sunovion. A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Determine the Effect of Repeated Dose Lurasidone 120 mg Administration on the Pharmacokinetics of Orally Administered Digoxin 0.25 mg in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. 2011 Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01143077?te

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			rm=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=14&show_locs=Y&sect=X4301256
(22)		ICTRP: NCT01082289	Sunovion. A Phase 1, Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Determine the Effect of Repeated Dose Lurasidone 120 mg Administration on the Pharmacokinetics of Orally Administered Digoxin 0.25 mg in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. 2012 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01082289
(23)	D1050290	ClinicalTrials.gov: NCT01143090	Sunovion. A 24-Week, Flexible-Dose, Open-label Extension Study of Subjects Switched to Lurasidone for the Treatment of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder (Protocol No. D1050290). 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01143090?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=12
(24)		ICTRP: NCT01143090	Sunovion. A 24-Week, Flexible-Dose, Open-label Extension Study of Subjects Switched to Lurasidone for the Treatment of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder (Protocol No. D1050290). 2012.Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01143090
(25)	D1050298	ClinicalTrials.gov: NCT01485640	Sunovion. A Long-term, Multicenter, Open-Label, Flexible Dose Continuation Study in Subjects Who Have Completed a Prior Lurasidone Study. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01485640?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=27
(26)		EU Clinical Trials Register: 2011-000682-12	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Long-term, Multicenter, Open-Label, Flexible Dose Continuation Study in Subjects Who Have Completed a Prior Lurasidone Study. 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000682-12/LT/
(27)		ICTRP: 2011-000682-12-LT	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Long-term, Multicenter, Open-Label, Flexible Dose Continuation Study in Subjects Who Have Completed a Prior Lurasidone Study. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-00068
(28)	D1050300	ClinicalTrials.gov: NCT01620060	Sunovion. A Phase 1 Open-Label, Multicenter, Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lurasidone in Subjects 6 to 17 Years Old With Schizophrenia Spectrum, Bipolar Spectrum, Autistic Spectrum Disorder,

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			or Other Psychiatric Disorders". 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01620060?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=23
(29)		EU Clinical Trials Register: 2013-001523-39	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A PHASE 1 OPEN-LABEL, MULTICENTER, SINGLE AND MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF LURASIDONE IN SUBJECTS 6 TO 17 YEARS OLD WITH SCHIZOPHRENIA SPECTRUM, BIPOLAR SPECTRUM, AUTISTIC SPECTRUM DISORDER, OR OTHER PSYCHIATRIC DISORDERS. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001523-39/3rd/
(30)		ICTRP: NCT01620060	Sunovion. A Phase 1 Open-Label, Multicenter, Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lurasidone in Subjects 6 to 17 Years Old With Schizophrenia Spectrum, Bipolar Spectrum, Autistic Spectrum Disorder, or Other Psychiatric Disorders. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01620060
(31)		ICTRP: EUCTR2013-001523-39-Outside-EU/EEA	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A PHASE 1 OPEN-LABEL, MULTICENTER, SINGLE AND MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF LURASIDONE IN SUBJECTS 6 TO 17 YEARS OLD WITH SCHIZOPHRENIA SPECTRUM, BIPOLAR SPECTRUM, AUTISTIC SPECTRUM DISORDER, OR OTHER PSYCHIATRIC DISORDERS - D1050300. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-00152...
(32)	D1050302	ClinicalTrails.gov: NCT01914393	Sunovion. A 104-Week, Flexible-Dose, Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Effectiveness of Lurasidone in Pediatric Subjects. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01914393?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=28
(33)		EU Clinical Trials Register: 2013-001694-24	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A 104-WEEK, FLEXIBLE-DOSE, OPEN-LABEL, MULTICENTER, EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND EFFECTIVENESS OF LURASIDONE IN PEDIATRIC SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA AND SUBJECTS WITH IRRITABILITY ASSOCIATED WITH AUTISTIC DISORDER. 2013. Verfügbar unter:

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001694-24/ES/
(34)		ICTRP: NCT01914393	Sunovion. A 104-Week, Flexible-Dose, Open-Label, Multicenter, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Effectiveness of Lurasidone in Pediatric Subjects. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01914393
(35)	D1050307	ClinicalTrails.gov: NCT01566162	Sunovion. A Twelve Week, Multicenter, Open Label Extension Study in Subjects With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01566162?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=2
(36)		EU Clinical Trials Register: 2011-004790-90	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A 12-week, multicenter, open-label extension study in subjects with schizophrenia. 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004790-90/IT/
(37)		ICTRP: NCT01566162	Sunovion. A Twelve Week, Multicenter, Open Label Extension Study in Subjects With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01566162
(38)	D1050308	EU Clinical Trials Register: 2011-004789-14	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Multicenter, Open-Label, Flexible-Dose Extension Study of Lurasidone Adjunctive to Lithium or Divalproex in Subjects with Bipolar I Disorder. 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004789-14/HU/
(39)	H14-01095	ClinicalTrials.gov: NCT02213887	University of British Columbia. A Pilot Study to Determine if Pantoprazole Modifies Steady-State Plasma Concentrations of Orally Administered Psychotropic Medications. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02213887?term=Lurasidone+
E2: Ausschlussgrund: Einschlusskriterium *Erwachsene Patienten ab 18 Jahre mit Schizophrenie* nicht erfüllt			
(40)	D1050235	EU Clinical Trials Register: 2008-007482-23	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose, Parallel-Group Study of Lurasidone Adjunctive to Lithium or Divalproex for the Treatment of Bipolar I Depression. 2008. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007482-23/CZ/
(41)		PharmNet Bund: 2008-007482-23	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose, Parallel-Group Study of Lurasidone Adjunctive to Lithium or Divalproex for the Treatment of Bipolar I Depression. 2008. Verfügbar unter:

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__
(42)	D1050236	EU Clinical Trials Register: 2008-007457-13	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo-controlled, Fixed-Flexible-Dose, Parallel-Group Study of Lurasidone in the Treatment of Bipolar I Depression. 2008. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007457-13/CZ
(43)		PharmNet Bund: 2008-007457-13	Dainippon Sumitomo Pharma. A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo-controlled, Fixed-Flexible-Dose, Parallel-Group Study of Lurasidone in the Treatment of Bipolar I Depression. 2008. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__
(44)	D1050292	EU Clinical Trials Register: 2010-019778-34	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A RANDOMIZED, 6-WEEK, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, FLEXIBLE-DOSE, PARALLEL-GROUP STUDY OF LURASIDONE ADJUNCTIVE TO LITHIUM OR DIVALPROEX FOR THE TREATMENT OF BIPOLAR I DEPRESSION IN SUBJECTS DEMONSTRATING NON-RESPONSE TO TREATMENT WITH LITHIUM OR DIVALPROEX ALONE. 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019778-34/LT/
(45)	D1050296	EU Clinical Trials Register: 2011-000986-10	Sunovion. FLEXIBLE-DOSE, PARALLEL-GROUP STUDY OF LURASIDONE ADJUNCTIVE TO LITHIUM OR DIVALPROEX FOR THE PREVENTION OF RECURRENCE IN SUBJECTS WITH BIPOLAR I DISORDER. 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000986-10/HU/
(46)	D1050301	ClinicalTrials.gov: NCT01911429	Sunovion. A 6-Week Randomized, Parallel, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Multicenter Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescent Subjects With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911429?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=8
(47)		EU Clinical Trials Register: 2013-001695-38	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A 6-WEEK RANDOMIZED, PARALLEL, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, FIXED-DOSE, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LURASIDONE IN ADOLESCENT SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001695-38/ES/
(48)		ICTRP: NCT01911429	Sunovion. A 6-Week Randomized, Parallel, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Multicenter Study

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			To Evaluate The Efficacy and Safety of Lurasidone in Adolescent Subjects With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911429
(49)	D1050304	EU Clinical Trials Register: 2012-004132-33	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose, Parallel-Group Study of Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder with Mixed Features (Protocol No D1050304). 2012. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004132-33/GB/
(50)	D1050326	EU Clinical Trials Register: 2013-004903-37	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Randomized, 6-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible Dose, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescent Subjects with Bipolar I Depression. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004903-37/3rd/
(51)	D1070002	ClinicalTrials.gov: NCT02174510	Sumitomo Pharmaceutical (Suzhou) Co., Ltd. A Pharmacokinetic Study of Lurasidone After Single Oral Administration in Healthy Subjects. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02174510?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=29
(52)		ICTRP: NCT02174510	Sumitomo Pharmaceutical (Suzhou) Co., Ltd. A Pharmacokinetic Study of Lurasidone After Single Oral Administration in Healthy Subjects. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02174510
(53)	D1070002	ClinicalTrials. gov: NCT02174523	Sumitomo Pharmaceutical (Suzhou) Co., Ltd. Pharmacokinetic Study of Lurasidone After Multiple Oral Administration in Healthy Human Subjects. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02174523?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=31
(54)		ICTRP: NCT02174523	Sumitomo Pharmaceutical (Suzhou) Co., Ltd. Pharmacokinetic Study of Lurasidone After Multiple Oral Administration in Healthy Human Subjects. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02174523
E4: Ausschlussgrund: Einschlusskriterium *Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon* nicht erfüllt.			
(55)	D1001056	ClinicalTrials.gov: NCT01614899	Dainippon Sumitomo Pharma. Randomized, Double-blind, Parallel- Group, Placebo-controlled, Confirmatory Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients With

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			Schizophrenia <Phase 3>. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614899?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=19
(56)		ICTRP: NCT01614899	Dainippon Sumitomo Pharma. Randomized, Double-blind, Parallel- Group, Placebo-controlled, Confirmatory Study of SM-13496 (Lurasidone HCl) in Patients With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01614899
(57)	D1050049	ClinicalTrials.gov: NCT00044044	Sunovion. A 6-Week, Double-Blind, Randomized, Fixed-Dose, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Three Dose Levels of SM-13496 Compared to Placebo and Haloperidol in Patients With Schizophrenia Who Are Experiencing an Acute Exacerbation of Symptoms. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00044044?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=11
(58)		ICTRP: NCT00044044	Sunovion. A 6-Week, Double-Blind, Randomized, Fixed-Dose, Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of Three Dose Levels of SM-13496 Compared to Placebo and Haloperidol in Patients With Schizophrenia Who Are Experiencing an Acute Exacerbation of Symptoms. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00044044
(59)	D1050196	ClinicalTrials.gov: NCT00088634	Sunovion. A Double-blind Fixed-dose Study of SM-13496 and Placebo in the Treatment of Schizophrenia. 2014. Verfügbat unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00088634?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=3
(60)		ICTRP: NCT00088634	Sunovion. A Double-blind Fixed-dose Study Antipsychotic and Placebo in the Treatment of Schizophrenia. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00088634
(61)	D1050229	ClinicalTrials.gov: NCT00549718	Sunovion. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Three Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00549718?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=7
(62)		EU Clinical Trials Register:	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, CLinical Trial to Study the Safety and

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
		2007-003819-31	Efficacy of Three Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients With Schizophrenia. 2007. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003819-31/FR/
(63)		ICTRP: NCT00549718	Sunovion. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, CLinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Three Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00549718
(64)	D1050238	ClinicalTrials.gov: NCT01435928	Sunovion. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study Of Lurasidone For The Maintenance Treatment Of Subjects With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01435928?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=6
(65)		EU Clinical Trials Register: 2011-001711-31	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study of lurasidone for the maintenance treatment of subjects with schizophrenia. 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001711-31/SK/
(66)		ICTRP: NCT01435928	Sunovion. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study Of Lurasidone For The Maintenance Treatment Of Subjects With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435928
(67)	D1050289	ClicicalTrials.gov: NCT01143077	Sunovion. A Randomized, 6-week, Open-Label, Study Evaluating The Safety, Tolerability, and Efficacy of Lurasidone for The Treatment of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder in Subjects Switched From Other Antipsychotic Agents. 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01143077?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=14&show_locs=Y&sect=X4301256
(68)		ICTRP: NCT01143077	Sunovion. A Randomized, 6-week, Open-Label, Study Evaluating The Safety, Tolerability, and Efficacy of Lurasidone for The Treatment of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder in Subjects Switched From Other Antipsychotic Agents. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01143077
(69)	D1050303	ClinicalTrials.gov: NCT01821378	Sunovion. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Low-dose Lurasidone in Acutely Psychotic Subjects With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01821378?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=21
(70)		EU Clinical Trials Register: 2012-005271-14	Sunovion Pharmaceuticals Inc. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LOW-DOSE LURASIDONE IN ACUTELY PSYCHOTIC SUBJECTS WITH SCHIZOPHRENIA. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005271-14/SK
(71)		ICTRP: NCT01821378	Sunovion. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Low-dose Lurasidone in Acutely Psychotic Subjects With Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01821378
(72)	M10-855	EU Clinical Trials Register: 2012-000418-13	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-ranging, Parallel-group Study of the Safety and Efficacy of ABT-126 in the Treatment of Cognitive Deficits in Schizophrenia (CDS). 2012. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000418-13/GB/
(73)	NCT01173874	ClinicalTrials.gov: NCT01173874	University of California, Los Angeles. Clinical and Biomarker Assessment of Efficacy of Cognitive Remediation in Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder Stabilized on Lurasidone. 2012. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01173874?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=20
(74)	NCT01569659	ClinicalTrials.gov: NCT01569659	Northwestern University. High Dose Lurasidone for Patients With Treatment Resistant Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01569659?term=Lurasid
(75)		ICTRP: NCT01569659	Northwestern University. High Dose Lurasidone for Patients With Treatment Resistant Schizophrenia. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569659
(76)	NCT00806234	ClinicalTrials.gov: NCT00806234	Johns Hopkins University. Improving Metabolic Parameters of Antipsychotic Child Treatment (IMPACT). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00806234?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=34
E5: Ausschlussgrund: Einschlusskriterium *Endpunkte (patientenrelevant)* nicht erfüllt.			
(77)	COL.AOM.2013.	ClinicalTrials.gov:	Deborah Yurgelun-Todd. A Randomized, Open Label,

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
	002	NCT02237417	Parallel Group, Study of the Impact of Aripiprazole (Abilify®) Once Monthly Versus Standard of Care Oral Antipsychotic Medications on Changes in Brain Structure and Metabolism. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02237417?term=NCT02237417&rank=1
(78)	SRC806	ClinicalTrials.gov: NCT02199743	University of Texas Southwestern Medical Center. Lurasidone Effects on Tissue Glutamate in Schizophrenia. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02199743
(79)		ICTRP: NCT02199743	University of Texas Southwestern Medical Center. Lurasidone Effects on Tissue Glutamate in Schizophrenia. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199743
E6: Ausschlussgrund: Einschlusskriterium *Dauer der Studie ≥ 6 Wochen* nicht erfüllt.			
(80)	D1070004	ClinicalTrials.gov: NCT02002832	Sumitomo Pharmaceutical (Suzhou) Co., Ltd. A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group and Multicenter Study to Investigate Lurasidone in Treatment of Schizophrenia Compared With Risperidone. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02002832?term=Lurasidone+OR+Latuda+OR+SM-13496+OR+SM13496+OR+%22SM+13496%22&cond=schizophrenia&rank=16
(81)		ICTRP: NCT02002832	Sumitomo Pharmaceutical (Suzhou) Co., Ltd. A Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group and Multicenter Study to Investigate Lurasidone in Treatment of Schizophrenia Compared With Risperidone. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02002832
E8: Ausschlussgrund: Einschlusskriterium *Vollpublikation verfügbar (Studienbericht; Vollpublikation oder ausreichende Informationen aus einem Studienregister)* nicht erfüllt.			
(82)	CTRI/2014/04/004521	ICTRP: CTRI/2014/04/004521	MSN Laboratories Pvt Led. An Active-Control, Open label, Comparative, Randomized, 3-arm, Parallel group, Multicenter, Phase-III Clinical Study to evaluate the Efficacy and Safety of two doses of Lurasidone when compared with Quetiapine in newly diagnosed patients of Acute Schizophrenia. Duration: 6 weeks. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=CTRI/2014/04/004521

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 4-236 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 4-236 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1001002

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lurasidon (40 mg/Tag und 80 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie. Als primäres Studienziel wurde die Überlegenheit von Lurasidon gegenüber Placebo anhand der Veränderung des Gesamscores auf der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit jeweils fester Dosis. Die Randomisierung der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu den Gruppen Lurasidon 40 und 80 mg/Tag, Placebo und Risperidon erfolgte im Verhältnis 2:2:2:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 14. April 2008 wurde insgesamt einmal geändert: **Protokolländerung Nr. 1 vom 15. Juli 2009:** Verlängerung der Studiendauer und der Rekrutierung, um eine ausreichende Anzahl an Studienteilnehmern zu erreichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien beim Screening** Für die Studie geeignete Patienten, mussten beim Screening sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1) Primärdiagnose einer Schizophrenie entsprechend dem Diagnostischen und Statistischen Manual für psychische Störungen der *American Psychiatric Association* (DSM-IV); 2) PANSS-Gesamt ≥ 70 beim Screening; 3) Der Patient weist bei mindestens einem der sieben Items auf der PANSS Positivskala einen Score von ≥4 beim Screening auf; 4) Bereitschaft und Fähigkeit zur Hospitalisierung ab dem Screening bis zum Abschluss der Behandlung; 5) Erwachsene Patienten zwischen 18 und einschließlich 75 Jahren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
		zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung; 6) Der Patient ist über die Studienziele, den Ablauf und weitere Aspekte aufgeklärt. Die freiwillige Studienteilnahme wird durch Unterzeichnung der Einverständniserklärung bestätigt. 7) Bei Patienten unter 20 Jahren wurde zusätzlich zur unterzeichneten Einverständniserklärung des Patienten auch eine unterzeichnete Einverständniserklärung durch einen Erziehungsberechtigten (gesetzlicher Vormund) verlangt. Anmerkung: In Japan, musste bei zwangseingewiesenen Patienten zusätzlich zu der unterzeichneten Einverständniserklärung des Patienten auch eine unterzeichnete Einverständniserklärung durch den gesetzlichen Vormund vorliegen. **Ausschlusskriterien beim Screening** Jegliches der folgenden Kriterien führte zum Ausschluss des Patienten aus der Studie: 1) Malignes Neuroleptika-Syndrom, Wasserintoxikation oder paralytischer Ileus in der Anamnese 2) Drohendes Suizidrisiko; 3) Bestehende Parkinsonerkrankung; 4) Maligne Erkrankungen in der Anamnese; 5) $HbA_{1c} \geq 8$ %; 6) Patienten mit Verlängerung des QT-Intervalls und Behandlung mit Klasse IA (Quinidin, Procainamid, etc.) oder III (Amiodaron, Sotalol, etc.) Antiarrhythmika; 7) Infektion mit dem humanen Immundefizienz Virus (HIV) oder Hepatitis Viren (HCV oder HBV) in der Anamnese; 8) Bestehende klinisch relevante schwere kardiovaskuläre, hepatische, renale, hirnorganische, hämatologische, endokrine oder konvulsivische Begleiterkrankungen oder in der Krankengeschichte, sodass der Patient gemäß Einschätzung des Prüfarztes nicht für die Studie geeignet war. 9) Gabe eines Depot-Neuroleptikums innerhalb der letzten drei Monate (90 Tage) vor dem Screening; 10) Clozapin-Gabe innerhalb der letzten vier Monate (120 Tage) vor dem Screening; 11) Behandlung mit Monoaminooxidase (MAO)-Hemmern oder Fluoxetin innerhalb des vergangenen Monats (30 Tage) vor dem Screening; 12) Resistenz gegenüber der Behandlung von psychotischen Symptomen, gemäß Einschätzung des Prüfarztes, definiert als Nicht-Ansprechen auf mindestens drei Antipsychotika innerhalb des vergangenen Jahres (365 Tage) vor dem Screening (zum Beispiel, wenn ein Patient wegen Verschlechterung der psychotischen Symptome aufgrund unzureichenden klinischen Ansprechens hospitalisiert wurde oder häufige temporäre Gabe von weiteren Antipsychotika); 13) Antipsychotika-Gesamtdosis > 12,0 mg/Tag (Haloperidol Äquivalenzdosis) beim Screening. 14) Anwendung von ≥ 6 mg/Tag Risperidon und inadäquates Ansprechen auf Dosierungen ≤ 6 mg/Tag, gemäß Einschätzung des Prüfarztes; 15) Bestehende oder mögliche Schwangerschaft (positiver Schwangerschaftstest beim Screening), oder Stillen, geplante Schwangerschaft während der voraussichtlichen Studiendauer; 16) Bestehende allergische Reaktion auf ein Medikament oder in der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
		Krankengeschichte (allergische Reaktionen auf Medikamente in der Anamnese, einschließlich Anaphylaxie, Ausschlag oder Nesselsucht); 17) Drogenmissbrauch oder –Abhängigkeit in der Anamnese, oder Alkoholmissbrauch oder –Abhängigkeit innerhalb der letzten sechs Monate (180 Tage) vor dem Screening; 18) Potentieller Einfluss durch Beruhigungsmittel, wie Barbiturate oder Chloralhydrate, gemäß Einschätzung des Prüfarztes; 19) Laufende Behandlung mit Epinephrin; 20) Elektroschockbehandlung innerhalb der vergangenen sechs Monate (180 Tage) vor dem Screening; 21) Teilnahme an einer klinischen Studie oder Post-Marketing-Studie innerhalb der vergangenen drei Monate (90 Tage) vor dem Screening; 22) Einnahme von aktivem Lurasidon im Rahmen einer klinischen Studie; 23) Der Patient ist gemäß Einschätzung des Prüfarztes für die Studie ungeeignet. **Einschlusskriterien für die Behandlungsphase** Für die Behandlungsphase geeignete Patienten mussten sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1) PANSS-Gesamt ≥ 70 2) Score ≥ 4 bei mindestens einem der sieben Items auf der PANSS Positivskala. **Ausschlusskriterien für die Behandlungsphase** Jegliches der folgenden Kriterien führte unmittelbar vor der Behandlungsphase zum Ausschluss des Patienten aus der Studie: 1) Verringerung des PANSS-Gesamt um ≥ 20% vor Beginn der Behandlungsperiode (Ausgangswert) gegenüber dem Screening. [(PANSS-Gesamt beim Screening – PANSS-Gesamt vor Behandlungsbeginn)/PANSS-Gesamt beim Screening] * 100 ≥ 20% 2) Der Patient ist gemäß Einschätzung des Prüfarztes für die Studie ungeeignet.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie Die Studie wurde an 92 Zentren in drei Ländern durchgeführt (Anzahl der Zentren in Klammern): Japan (67), Korea (14), Taiwan (11) Sponsor der Studie: Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in vier Gruppen im Verhältnis 2:2:2:1 randomisierten Patienten erhielten: ▪ Lurasidon 40 mg/Tag + Placebo ▪ Lurasidon 80 mg/Tag + Placebo ▪ Placebo ▪ Risperidon 4 mg/Tag + Placebo ***Beobachtungsphase*** Den Patienten wurde zusätzlich zu den bereits verschriebenen Antipsychotika, eine Woche lang, Placebo verabreicht. Das Placebo wurde zweimal täglich (nach dem Frühstück und nach dem Abendessen) peroral eingenommen. Dabei erhielten die Patienten morgens sechs Placebotabletten und abends zwei Placebotabletten. Die Dosierung der Antipsychotika blieb unverändert. Verschlechterten sich die psychotischen Symptome eines Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
		gemäß Einschätzung des Prüfarztes, so konnte die Phase auf bis zu drei Tage verkürzt werden. Erhielt ein Patient keine bisherige Behandlung mit Antipsychotika, so wurde ihm ausschließlich Placebo verabreicht. Während der Beobachtungsphase waren alle Patienten hospitalisiert. ***Behandlungsphase (doppelblind)*** Die randomisierten Patienten erhielten sechs Wochen lang, im doppelblinden Design, entweder eine von zwei festen Dosen Lurasidon (40 mg/Tag oder 80 mg/Tag), Risperidon (4 mg/Tag) oder Placebo. Bei den Gruppen Lurasidon 80 mg/Tag und Risperidon wurde die Dosis schrittweise bis zur Zieldosis auftitriert. Während der Behandlungsphase waren alle Patienten hospitalisiert. Die Patienten konnten nach Abschluss aller Bewertungen der Behandlungsphase in Woche 6 oder bei einem vorzeitigen Studienabbruch aus der Hospitalisierung entlassen werden. Das Prüfpräparat wurde in Kombination mit Placebo zweimal täglich innerhalb von 30 Minuten nach dem Frühstück und nach dem Abendessen für sechs Wochen peroral eingenommen. Insgesamt wurden sechs Tabletten morgens und zwei Tabletten abends eingenommen. ***Intervention pro Studienarm*** <u>1. Studienarm: N = 131 Patienten</u> **40 mg/Tag Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid)** Darreichungsform: weiße Filmtabletten mit 20 mg Lurasidon Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: 40 mg einmal täglich nach dem Frühstück. <u>2 Studienarm: N = 131 Patienten</u> **80 mg/Tag Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid)** Darreichungsform: weiße Filmtabletten mit 20 mg Lurasidon Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: Initial Tag 1-7: 40 mg; Tag 8-14: 55,5 mg/Tag; anschließend 80 mg einmal täglich nach dem Frühstück. <u>3. Studienarm: N = 133 Patienten</u> **Placebo** Darreichungsform: mit 1 und 2 mg Risperidontabletten und 20 mg Lurasidontabletten optisch identische Filmtabletten Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: zweimal täglich nach einer Mahlzeit <u>4. Studienarm: N = 65 Patienten</u> **4 mg/Tag Risperidon** Darreichungsform: weiße Filmtabletten mit 1 und 2 mg Risperidon Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: Initial Tag 1-7: 2 mg/Tag während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit, zweimal täglich; Tag 8-14: 3 mg/Tag (1 mg morgens, 2 mg abends); anschließend 4 mg/Tag. **Nachbeobachtungsphase** Die Nachbeobachtung erfolgte ein bis zwei Wochen nach Abschluss oder Abbruch der Studienmedikation.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
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	**Primärer Endpunkt:** Veränderung des PANSS-Gesamt nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert. **Sekundäre Endpunkte:** -Veränderung des PANSS-Gesamt anhand der Subskalen nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert; -Veränderung des PANSS-Gesamt anhand des Fünf-Faktoren-Modells nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert; -Anteil an Patienten nach individuellem PANSS-Symptomscore auf der PANSS-Skala in Woche 6; -Veränderung des PANSS Gesamt zu den Bewertungszeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert; -Veränderung des *Clinical Global Impression –Severity Scale* (CGI-S)-Scores nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert. **Sicherheitsendpunkte:** -Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelreaktionen; -Anteil an Patienten mit extrapyramidalen unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Arzneimittelreaktionen; -Veränderung des Gesamtscores auf der *Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale* (DIEPSS)- (ausgenommen Gesamtschwere) nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert; -Anteil an Patienten für jeden Score auf der DIEPSS nach Schweregrad in Woche 6; -Anteil an Patienten, die Medikamente gegen Parkinson als Begleitmedikation einnehmen in Woche 6; -Veränderung des Prolaktinspiegels im Serum in Woche 6 gegenüber dem Ausgangswert -Veränderung des Elektrokardiogramm (EKG)-Parameters (QTc) zu jedem Mess-Zeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert; -Veränderung des Nüchternglukose-, HbA_{1c}- und Glykoalbumin-Spiegels in Woche 6 gegenüber dem Ausgangswert; -Veränderung des Gesamtcholesterin- und Triglycerid-Spiegels in Woche 6 gegenüber dem Ausgangswert -Veränderung des Körpergewichts in Woche 6 gegenüber dem Ausgangswert -Laborwerte und Vitalparameter **Pharmakokinetik** -Lurasidonspiegel im Serum -Serumspiegel der Hauptmetabolite von Lurasidon (ID-14283 und ID-14326 als Hydroxylmetabolite und ID-11614 als Abbauprodukt)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Änderungen der geplanten Analysen** Es erfolgten zusätzliche Subgruppenanalysen nach Land und Subgruppe von Interesse nach der Entblindung, um Unterschiede zwischen den Ländern bei den Wirksamkeitsergebnissen zu erfassen. Die Analysen erfolgten bezüglich der Änderung des PANSS-Gesamt in Woche 6 (LOCF) gegenüber dem Ausgangswert je Land und den Subgruppen: Geschlecht, vorherige Behandlung mit Antipsychotika, Dauer der Erkrankung, DSM-IV-Krankheitsstatus, PANSS-Gesamt zu Studienbeginn und der zusammengesetzten PANSS-Subskala zu

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
		Studienbeginn. Die Zieldosis der 80 mg-Gruppe wurde in einem schrittweisen Verfahren durch Auftitrierung erreicht, beginnend mit 40 mg/Tag, gefolgt von 55,5 mg/Tag und anschließend 80 mg/Tag. Die Patienten erhielten innerhalb der ersten zwei Wochen 40 bis 55,5 mg/Tag Lurasidon. Nach mindestens 21 Behandlungstagen, waren die Patienten der Zieldosis von 80 mg/Tag Lurasidon mindestens eine Woche lang ausgesetzt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit von 80 mg/Tag Lurasidon wurden zusätzliche Wirksamkeitsanalysen bezüglich der Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 6 (LOCF) anhand der Behandlungsdauer (< 15 Tage, ≥ 15 Tage, < 21 Tage, ≥ 21 Tage) und dem Zeitpunkt des Studienabbruches (vor oder an Tag 14, nach Tag 14, vor oder an Tag 21, nach Tag 21) durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Bestimmung der Fallzahlen** Das Studiendesign erforderte jeweils 126 Patienten in den Gruppen 40 mg Lurasidon, 80 mg Lurasidon und Placebo und 63 Patienten in der Risperidongruppe, so dass eine Gesamtzahl von 441 Patienten benötigt wurde. Die erforderlichen Fallzahlen dieser Studie basierten auf den Ergebnissen der frühen und späten Phase II-Studien in Japan (Studien D1001016 und D1001001), sowie auf den placebokontrollierten Phase II-Studien aus den USA (Studien D1050006 und D1050174). Anhand kombinierter Daten der beiden placebokontrollierten Studien aus den USA, unterschied sich die Veränderung des PANSS-Gesamt bei den 40 und 80 mg/Tag-Gruppen gegenüber der Placebogruppe um etwa -7 bis -8 Punkte. In der japanischen späten Phase II-Studie, unterschied sich die Veränderung des PANSS-Gesamt der 40 mg/Tag-Gruppe um etwa -4 Punkte von der 20 mg/Tag-Gruppe. In der japanischen frühen Phase II-Studie mit flexiblen Dosierungen lag die Standardabweichung der Veränderung des PANSS-Gesamt bei etwa 18 Punkten. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde angenommen, dass der Populationsunterschied zwischen Lurasidon (40 mg- und 80 mg-Gruppen) und Placebo bezüglich der Veränderung des PANSS-Gesamt bei -6,0 liegen würde, zudem wurde eine Standardabweichung von 18 angenommen. Basierend auf dieser Annahme war eine Fallzahl von 114 Patienten pro Gruppe erforderlich, um eine Überlegenheit gegenüber Placebo bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % und einer Power von 80 %, unter Anwendung der Maximalkontrast-Methode mit zwei Kontrastfaktoren, [Placebo, Lurasidon 40 mg, Lurasidon 80 mg] = [-1, 0, 1] und [-2, 1, 1], welche in der primären Analyse dieser Studie angewendet wurde, festzustellen. Unter Berücksichtigung der aus dem Analyseset ausgeschlossenen Anzahl an Patienten, wurde eine Gesamtfallzahl von 441 Patienten festgelegt (Lurasidon 40 mg- und 80 mg-Gruppen und Placebo mit jeweils 126 Patienten, Risperidongruppe mit 63 Patienten).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Interimsanalysen waren nicht vorgesehen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand computergenerierter Zufallszahlen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:2:1 (40 mg Lurasidon, 80 mg Lurasidon, Placebo, Risperidon). Es wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt, wobei mindestens sieben Patienten einem Block zugeordnet wurden.
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 bei CMIC Co., Ltd. für die Behandlungszuteilung verantwortliche Person bereitete eine Sequenztabelle für die randomisierte Zuteilung vor und pflegte diese bis zum Abschluss der Studie. Die für die Medikationszuteilung verantwortliche Person bereitete, für den Fall eines medizinischen Notfalls wie z. B. eines SUEs, für jeden Patienten einen Notfallschlüsselcode vor und pflegte diesen. Nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses wurde jedem Patienten durch den Prüfarzt eine individuelle sechsstellige Patienten-Identifikationsnummer (PIN) zugeteilt. Die ersten drei Zahlen der PIN entsprachen der spezifischen Nummer des Prüfzentrums und die letzten drei Zahlen entsprachen der spezifischen Patientennummer des teilnehmenden Zentrums. Die PINs wurden chronologisch und der Reihenfolge nach zugeteilt. Jeder Patient erhielt eine PIN. Falls ein Patient die Einschlusskriterien nicht erfüllte, konnte die PIN nicht auf einen anderen Teilnehmer übertragen werden. Die PIN diente zur Patientenidentifikation für alle Verfahren vor der Randomisierung. Erfüllte ein Patient alle Einschlusskriterien beim Screening, so registrierte der Prüfarzt den Patienten mittels E-DMS online, einem Onlinesystem für die Patientenregistrierung. Im Anschluss an die drei- bis sieben-tägige Beobachtungsphase wurden Patienten, welche die Einschlusskriterien vor Behandlungsbeginn erfüllten, einer Behandlung mittels E-DMS online doppelblind zugeteilt. Jeder Patient erhielt nur eine Randomisierungsnummer durch E-DMS online. Das individuelle Medikationsset für die Zuteilung der Patienten wurde den Patienten der Reihenfolge nach zugeordnet, wobei der erste Patient die niedrigste individuelle Zuordnungseinheit eines Prüfzentrums erhielt. Sollte ein Patient die Studie abbrechen, so konnte die Randomisierungsnummer nicht einem anderen Teilnehmer zugeteilt werden.
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?	Erfüllte ein Patient alle Einschlusskriterien beim Screening, so registrierte der Prüfarzt den Patienten mittels E-DMS online, einem Onlinesystem für die Patientenregistrierung. Im Anschluss an die drei- bis sieben-tägige Beobachtungsphase wurden Patienten, welche die Einschlusskriterien vor Behandlungsbeginn erfüllten, einer Behandlung mittels E-DMS online doppelblind zugeteilt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
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?	Doppelblindprinzip a) Die Patienten waren gegenüber der Behandlung durch den Einsatz von Placebo verblindet (*Double-dummy*-Design). Jeder Patient musste täglich ungeachtet des Behandlungsarmes morgens sechs Tabletten und abends zwei Tabletten einnehmen. b) Das Studienpersonal war gegenüber der Behandlung verblindet. - Der Schlüsselcode konnte nicht durch die Verpackung oder das Label identifiziert werden - Die Serumspiegel von Lurasidon und seinen Metaboliten wurden nicht vor der Entblindung offengelegt. - Die Prolaktinspiegel im Serum wurden nicht offengelegt, bevor nicht alle Daten (ausgenommen der Serumspiegel von Lurasidon und seinen Metaboliten) durch den Prüfarzt bewertet und aufgezeichnet worden waren. c) Personen, welche die Zielgrößen beurteilten waren gegenüber der Behandlung verblindet. Der Schlüsselcode war nur Personen zugänglich, die nicht an der Auswertung der Studie beteiligt waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Vermeidung von Verzerrungen und zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein *Double-Dummy*-Verfahren angewendet. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten alle Behandlungsgruppen die gleiche Anzahl an Tabletten zweimal täglich nach dem Frühstück und dem Abendessen, durch Kombination von Wirkstoff- und Placebotabletten. Die Placebo-Filmtabletten waren optisch identisch mit den 20 mg Lurasidontabletten bzw. den 1 mg und 2 mg Risperidontabletten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Datensets für die Analyse** Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte anhand des *Full Analysis Set* (FAS). Die Sensitivitätsanalyse wurde mit dem *Per-Protokoll Set* (PPS) durchgeführt. Für die Sicherheitsanalyse wurde das *Safety Analysis Set* herangezogen. Die Serumspiegel wurden anhand des *Pharmacokinetic (PK) Analysis Set* analysiert. *Full Analysis Set (FAS)* Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde das FAS herangezogen. Das FAS umfasste alle Patienten, welche die folgenden Parameter erfüllten: - Patienten, bei denen gemäß der DSM-IV-Kriterien Schizophrenie diagnostiziert wurde; - Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Behandlungsphase erhielten, unabhängig von jeglichen Protokollverletzungen; - Patienten, die über Ausgangsdaten bezüglich des PANSS und über mindestens ein Datenset nach Studienbeginn im Rahmen der Behandlungsphase verfügten. *Per-Protokoll Set (PPS)* Das PPS bestand aus einem Teil des FAS und wurde folgendermaßen definiert:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
		- Patienten, welche weder die Einschlusskriterien verletzten, noch die Ausschlusskriterien erfüllten; - Patienten, welche ≥ 80 % der zugeteilten Studienbehandlung während der Behandlungsphase erhielten; - Patienten, welche keine schwerwiegenden Protokollverletzungen oder –abweichungen aufwiesen. *Safety Analysis Set* Das *Safety Analysis Set* umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Behandlungsphase erhielten. *Pharmacokinetic (PK) Analysis Set* Das *PK Analysis Set* umfasste alle Patienten des *Safety Analysis Set*, bei denen eine PK-Probe im Rahmen der Behandlungsphase genommen wurde. Patienten, welche die falsche Behandlung erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheits- und PK-Analyse anhand der tatsächlichen Behandlung bewertet. Im FAS wurden die Patienten anhand der ihnen zugeteilten Behandlung bewertet. Patienten, welche die falsche Behandlung erhielten, wurden aus dem PPS ausgeschlossen. **Wirksamkeitsanalyse** Die primäre Wirksamkeitsvariable war die Veränderung des PANSS-Gesamt in Woche 6 (*Last Observation Carried Forward* [LOCF]) gegenüber dem Ausgangswert. Die Überlegenheit von Lurasidon gegenüber Placebo wurde anhand der Maximalkontrast-Methode mit zwei kontrastkoeffizienten Vektoren [Placebo, Lurasidon 40 mg, Lurasidon 80 mg] = [-1, 0, 1] und [-2, 1, 1] bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % analysiert. Die Risperidongruppe wurde aus der Analyse ausgeschlossen. Die deskriptiven Statistiken über die beobachteten Werte und die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt, der Scores auf den PANSS-Subskalen und dem zusammengesetzten Score des PANSS Fünf-Faktoren-Modells wurden je Visite und Woche 6 (LOCF) pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Für jede Visite nach Studienbeginn und in Woche 6 (LOCF) wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt, der Scores auf den PANSS-Subskalen und dem zusammengesetzten Score des PANSS Fünf-Faktoren-Modells anhand einer einseitigen Varianzanalyse (ANOVA) mit der Behandlung als fixen Faktor bewertet. Die *Least-Square*-Mittelwertdifferenz, der Standardfehler und das assoziierte 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie der p-Wert für den Behandlungsunterschied versus Placebo wurden pro Lurasidon-Behandlungsgruppe und für die Risperidon-Behandlungsgruppe dargestellt. Für jeden der 30 individuellen PANSS-Symptomscores wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten anhand des Scores auf der PANSS-Skala pro Visite aufgelistet. Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM, engl. *Mixed Models for Repeated Measurements*) wurde für die Sensitivitätsanalyse der primären Variablen herangezogen. Das

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
		MMRM modellierte die Veränderung des PANSS-Gesamt gegenüber dem Ausgangswert und beinhaltete Effekte für den Ausgangswert des PANSS-Gesamt, die Visite (Woche 1, 2, 3, 4, und 6) als kategoriale Variable, die Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde für die Korrelation der jeweiligen Werte beim gleichen Patienten herangezogen. Kontrastschätzungen bezüglich der Behandlungsunterschiede versus Placebo, Standardfehler, 95 %-KI und p-Werte wurden für jede Lurasidongruppe und die Risperidongruppe pro Visite dargestellt. Deskriptive Statistiken bezüglich des beobachteten Wertes und der Veränderung des CGI-S gegenüber dem Ausgangswert, wurden für jede Visite und für Woche 6 (LOCF) pro Behandlungsgruppe dargestellt. Die Veränderung des CGI zu jeder Visite nach Studienbeginn und in Woche 6 (LOCF) gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels einer ANOVA und einem MMRM ausgewertet. **Analyse weiterer Endpunkte: PANSS-Responder in Woche 6 (LOCF)** Patienten mit einer Verbesserung des PANSS-Gesamt ≥ 20 % in Woche 6 (LOCF) gegenüber dem Ausgangswert, wurden als „Responder“ definiert. Die Veränderung des PANSS-Gesamt wurde folgendermaßen definiert: [(Wert in Woche 6 (LOCF) – 30) – Ausgangswert – 30)] * 100 / (Ausgangswert – 30) Der Responder-Indikator sollte auf 1 festgelegt werden, wenn die prozentuale Veränderung bei ≥ 20 % lag, auf 0, wenn sie bei < 20 % lag oder auf „fehlend“, wenn die Prozentangabe fehlte. Die logistische Regression wurde mit dem 0-1 Responder-Indikator als abhängige Variable, der Behandlung als kategorialen Faktor und dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt als Kovariate durchgeführt. Wenn das Modell nicht konvergierte wurde es erneut ohne den Ausgangswert des PANSS-Gesamt als Kovariate durchgeführt. Die Odds Ratio-Schätzungen, das 95 %-KI und Chi-Quadrat p-Werte der Responder wurden pro Behandlungsgruppe (Lurasidon-Behandlungsgruppen und Risperidon) versus Placebo dargestellt. Für diese Analysen wurde das FAS herangezogen. **Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelreaktionen** Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem unter der Behandlung aufgetretenem unerwünschten Ereignis (TEAE, engl. *Treatment-emergent Adverse Event*) und die Gesamtzahl an Patienten mit einem Ereignis gemäß *Preferred Term* (PT) und Systemorganklasse (SOC, engl. *System Organ Class*) wurden pro Behandlungsgruppe dargestellt. Die Inzidenz von TEAEs wurde gemäß SOC, PT und maximalem Schweregrad pro Behandlungsgruppe dargestellt. Alle beschriebenen Zusammenfassungen wurden auch für behandlungsbedingte TEAEs durchgeführt. **Laboruntersuchungen, Vitalparameter, Körpergewicht und 12-Kanal-EKG** Zusammenfassungen der Variablen aus Laboruntersuchungen, Vitalparameter, Körpergewicht und 12-Kanal-EKG erfolgten für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
		Ausgangswert und für jede Visite pro Behandlungsgruppe. Kategoriale Variablen wurden bezüglich Ausgangswert und Woche 6 (LOCF) mittels einer Shift-Tabelle analysiert. Die Veränderung von Nüchternglukose, HbA_{1c}, Glykoalbumin, Gesamtcholesterin, Triglyceride, Prolaktin im Serum, Körpergewicht und QTc in Woche 6 (LOCF) gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels einer ANOVA mit der Behandlung als fixem Faktor bewertet. Die *Least-Square*-Mittelwertdifferenz, der Standardfehler, das 95 %-KI und der p-Wert für den Behandlungsunterschied versus Placebo wurden pro Lurasidongruppe und Risperidon dargestellt. **DIEPSS** Deskriptive Statistiken bezüglich der beobachteten Werte und der Veränderung des DIEPSS-Gesamtscores zu jeder Visite und Woche 6 (LOCF) gegenüber dem Ausgangswert wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Veränderung des DIEPSS-Gesamtscores in Woche 6 (LOCF) gegenüber dem Ausgangswert wurde mittels einer ANOVA mit der Behandlung als fixem Faktor bewertet. Die *Least-Square*-Mittelwertdifferenz, der Standardfehler, das 95 %-KI und der p-Wert für den Behandlungsunterschied versus Placebo wurden pro Lurasidongruppe und Risperidon dargestellt. **Pharmakokinetik** Die Serumspiegel von Lurasidon und seiner Metabolite (ID-14283 und ID-14326 als Hydroxylmetabolite und ID-11614 als Abbauprodukt) wurden zusammengefasst und pro Behandlungsgruppe und Land geplottet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Die Wirksamkeitsvariablen, einschließlich der Veränderung des PANSS-Gesamt und des CGI-S in Woche 6 (LOCF) gegenüber dem Ausgangswert, wurden pro Subgruppen dargestellt. Folgende Subgruppen wurden analysiert: Land, Geschlecht, Alter (< 65 oder ≥ 65), vorherige Behandlung mit Antipsychotika, Dauer der Erkrankung (< 1, ≥ 1 bis < 5, ≥ 5 bis < 10, oder ≥ 10), DSM-IV-Krankheitsstatus, PANSS-Gesamt zu Studienbeginn (< 80, ≥ 80 bis < 100, ≥ 100 bis < 120, oder ≥ 120) und zusammengesetzte PANSS-Subskala zu Studienbeginn. Die Analyse der Veränderung des PANSS-Gesamt, der Score auf jeder PANSS-Subskala und der zusammengesetzte Score des PANSS-Fünf-Faktoren-Modells und des CGI-S in Woche 6 (LOCF) gegenüber dem Ausgangswert erfolgte mittels eines ANOVA-Modells, mit Behandlung, Land und der Interaktion zwischen Behandlung und Land als fixe Faktoren. Die Sicherheitsparameter, einschließlich unerwünschter Ereignisse, Veränderung des DIEPSS-Gesamtscores von Studienbeginn bis Woche 6 (LOCF), Nüchternglukose, HbA_{1c}, Glykoalbumin, Gesamtcholesterin, Triglyceride, Prolaktin im Serum, Körpergewicht und QTc wurden pro Subgruppe dargestellt. Die Subgruppen Geschlecht, Alter und Land wurden analysiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	s. Flow-Chart zum Patientenfluss im Anschluss an die Tabelle.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
	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) Randomisierte Patienten: N = 460 (100,0 %) Lurasidon 40 mg: n = 131 (100,0 %) Lurasidon 80 mg: n = 131 (100,0 %) Placebo: n = 133 (100,0 %) Risperidon 4 mg: n = 65 (100,0 %) b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N = 455 (98,9 %) Lurasidon 40 mg: n = 127 (96,9 %) Lurasidon 80 mg: n = 131 (100,0 %) Placebo: n = 132 (99,2 %) Risperidon 4 mg: n = 65 (100,0 %) c) Patienten, die für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (FAS-Population): N = 447 (97,2 %) Lurasidon 40 mg: n = 125 (95,4 %) Lurasidon 80 mg: n = 129 (98,5 %) Placebo: n = 129 (97,0 %) Risperidon 4 mg: n = 64 (98,5 %)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Aus der Gesamtpopulation von 460 randomisierten Patienten wurden insgesamt 151 Patienten (33,2 %) aufgrund verschiedener Gründe aus der Studie ausgeschlossen: Unerwünschte Ereignisse: N = 23 (5,1 %) Lurasidon 40 mg: n = 8 (6,3 %) Lurasidon 80 mg: n = 6 (4,6 %) Placebo: n = 8 (6,1 %) Risperidon 4 mg: n = 1 (1,5 %) Verschlechterung der psychiatrischen Symptome: N = 62 (13,6 %) Lurasidon 40 mg: n = 14 (11,0 %) Lurasidon 80 mg: n = 17 (13,0 %) Placebo: n = 24 (18,2 %) Risperidon 4 mg: n = 7 (10,8 %) Entscheidung des Prüfarztes: N = 1 (0,2 %) Lurasidon 40 mg: n = 0 Lurasidon 80 mg: n = 0 Placebo: n = 0 Risperidon 4 mg: n = 1 (1,5 %) Erwartete fehlende Compliance: N = 6 (1,3 %) Lurasidon 40 mg: n = 3 (2,4 %) Lurasidon 80 mg: n = 2 (1,5 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1001002
		Placebo: n = 1 (0,8 %) Risperidon 4 mg: n = 0 *Lost to follow-up*/administrative Gründe: N = 0 Lurasidon 40 mg: n = 0 Lurasidon 80 mg: n = 0 Placebo: n = 0 Risperidon 4 mg: n = 0 Protokollverletzung: N = 19 (4,2 %) Lurasidon 40 mg: n = 4 (3,1 %) Lurasidon 80 mg: n = 9 (6,9 %) Placebo: n = 5 (3,8 %) Risperidon 4 mg: n = 1 (1,5 %) Widerruf des Einverständnisses: N = 40 (8,8 %) Lurasidon 40 mg: n = 11 (8,7 %) Lurasidon 80 mg: n = 14 (10,7 %) Placebo: n = 11 (8,3 %) Risperidon 4 mg: n = 4 (6,2 %) Unbekannte Gründe: N = 0 Lurasidon 40 mg: n = 0 Lurasidon 80 mg: n = 0 Placebo: n = 0 Risperidon 4 mg: n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie (erster Patient eingeschlossen): 27. Juni 2008 Ende der Studie (letzte Visite des letzten Patienten): 27. April 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Durchführung und Beendigung der Studie erfolgten plangemäß.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

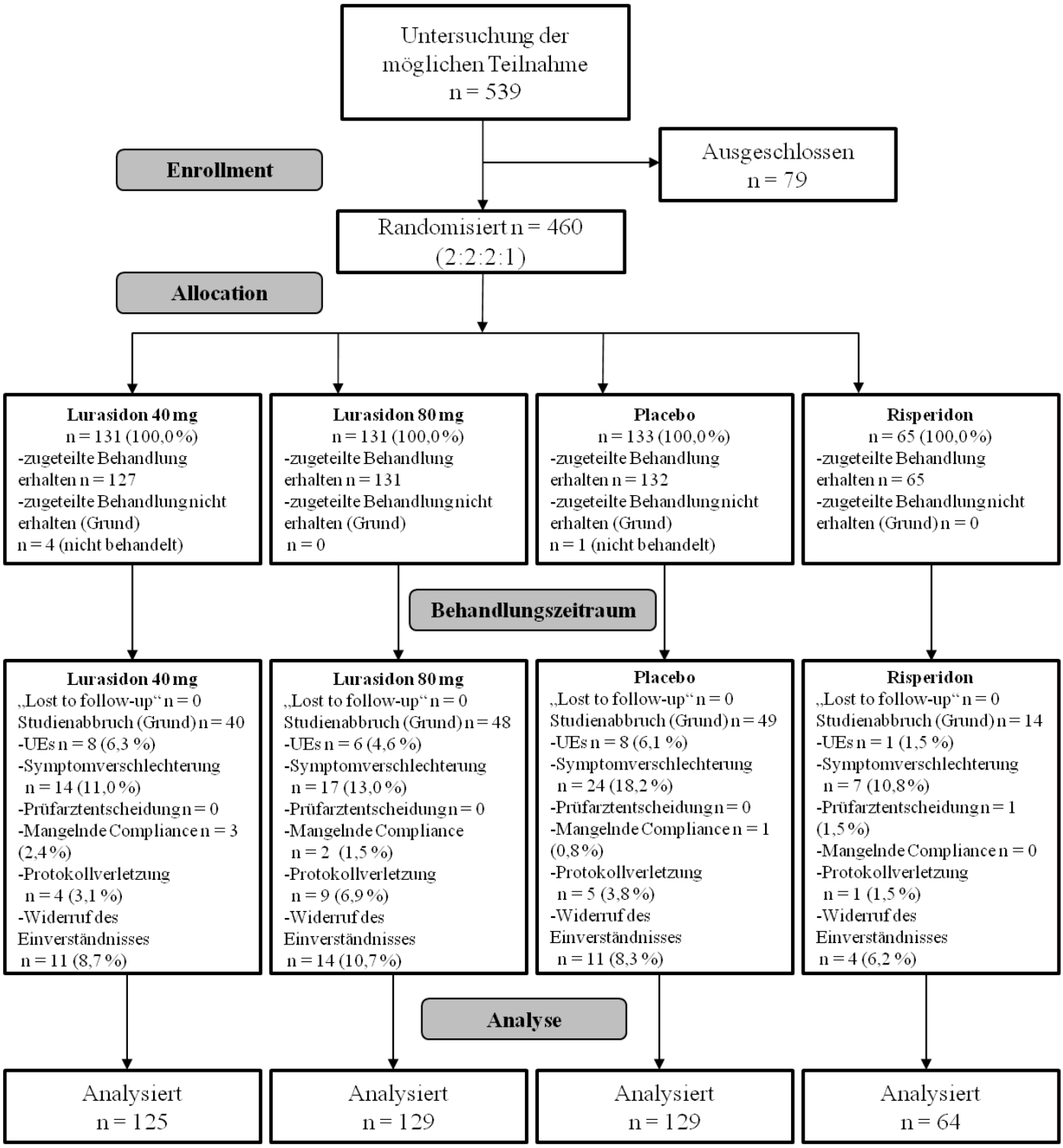

Abbildung 386: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1001002

Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1050231

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Ziele der Studie:** ▪ Das primäre Ziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) bei der Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit wurde anhand der Veränderung des Gesamtscores auf der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert an Tag 0 ermittelt. ▪ Die sekundären Ziele waren: - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) in Bezug auf die Verbesserung des funktionellen Outcomes im Vergleich zu Placebo. Diese wurde anhand des Scores auf der Skala für den klinischen Gesamteindruck zum Schweregrad der Erkrankung (CGI-S, engl. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert an Tag 0 ermittelt; - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) in Bezug auf die Verbesserung von Symptomen im Vergleich zu Placebo anhand der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt an Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert; - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der mittleren Veränderung des Scores auf der *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) nach sechs Behandlungswochen im Vergleich zum Ausgangswert; - die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) bei Patienten mit akuter Schizophrenie im Verlauf der sechswöchigen akuten Behandlungsphase. ▪ Die tertiären Studienziele waren: - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo anhand (a) der Beurteilung der Ansprechraten mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert), (b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert, (c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert und (d) der mittleren Veränderung auf der PANSS Subskala für Allgemeinsymptome in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; - die Beurteilung der Wirksamkeit von Olanzapin (15 mg/Tag) bei der Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit wurde anhand der Veränderung des Gesamtscores auf der PANSS nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt. **Hypothesen:** <u>Primäres Ziel:</u> ▪ Bei Patienten mit akuten schizophrenen Schüben weist Lurasidon (40 mg/Tag oder 120 mg/Tag) bei der Behandlung von Symptomen eine bessere Wirksamkeit in Bezug auf die mittlere Veränderung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		PANSS-Gesamt nach sechs Behandlungswochen gegenüber den Ausgangswert auf als Placebo; Sekundäre Ziele: ▪ Bei Patienten mit akuten schizophrenen Schüben weist Lurasidon (40 mg/Tag oder 120 mg/Tag) eine Überlegenheit gegenüber Placebo auf. Diese wird anhand folgender Parameter ermittelt: - der mittleren Veränderung auf der CGI-S nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert, - der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt an Tag vier und - der mittleren Veränderung auf der MADRS in Woche sechs. Tertiäre Ziele: ▪ Bei akut psychotischen Patienten mit Schizophrenie weist Lurasidon (40 mg/Tag oder 120 mg/Tag, oder beide) eine Überlegenheit gegenüber Placebo auf. Diese wird anhand folgender Parameter ermittelt: - der Beurteilung der Ansprechraten mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert), - der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert, - der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert und - der mittleren Veränderung auf der PANSS Subskala für Allgemeinsymptome in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; ▪ Bei akut psychotischen Patienten mit Schizophrenie weist Olanzapin (15 mg/Tag) eine Überlegenheit gegenüber Placebo auf. Diese wird anhand der Veränderung des Gesamtscores auf der PANSS nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo- und Komparator-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit jeweils fester Dosis Die Patienten wurden nach dem Screening (bis zu 2 Wochen) und 3-7-tägiger *Wash-out*-Phase unter Placebobehandlung jeweils über sechs Wochen mit der zugeteilten Medikation behandelt. Um die Behandlung von akut erkrankten Patienten zu ermöglichen und die Compliance gegenüber der Behandlung zu optimieren, erfolgte eine stationäre Behandlung mindestens innerhalb der ersten drei Behandlungswochen, sowie im Rahmen der *Wash-out*-Phase. Erfüllten die Patienten die Kriterien für eine Entlassung aus dem Krankenhaus, so konnte diese nach Abschluss der vorgesehenen Untersuchungen an Tag 21 erfolgen. Die Randomisierung der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu den Gruppen Lurasidon 40 und 120 mg/Tag, 15 mg/Tag Olanzapin sowie Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1. Bei den Studienteilnehmern in den Lurasidongruppen erfolgte die Behandlung ab Studienbeginn mit der jeweiligen Zieldosis. Studienteilnehmer in der Olanzapingruppe erhielten von Tag 1 bis Tag 7

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		zunächst eine Anfangsdosis von 10 mg Olanzapin/Tag und nachfolgend die Zieldosis von 15 mg/Tag. Studienteilnehmer, welche die sechswöchige Behandlungsphase erfolgreich abgeschlossen hatten, konnten an einer sechsmonatigen offenen Verlängerungsstudie teilnehmen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 18. Dezember 2007 wurde insgesamt zweimal geändert: **Protokolländerung Nr.1 vom 08. September 2008:** ▪ Erläuterung, dass bei Patienten mit abendlicher Verabreichung der Medikation die entsprechenden Prüfungen zur Wirksamkeit und Sicherheit am folgenden Morgen erfolgen sollten; ▪ Änderung dahingehend, dass die Patienten zu Visite 4 (Tag 4) nicht mehr nüchtern erscheinen mussten. ▪ Änderungen der sekundären Fragestellung und Hypothesen *von:* **Ziel:** Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon HCl (40 oder 120 mg/Tag) verglichen zu Placebo bezüglich einer Verbesserung des funktionellen Outcome gemessen anhand der mittleren Veränderung des Schweregrades der *Clinical Global Impression – Severity Scale* (CGI-S) nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert **Hypothese:** Bei akut psychotisch schizophrenen Patienten weist Lurasidon HCl (40 oder 120 mg/Tag) eine Überlegenheit gegenüber Placebo auf gemessen anhand der mittleren Veränderung des CGI-S nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert. *zu:* **Ziel**: 1. Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag) verglichen zu Placebo bezüglich einer Verbesserung des funktionellen Outcome gemessen anhand der mittleren Veränderung des Schweregrades der *Clinical Global Impression* – Severity Scale (CGI-S) nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert. 2. Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag) verglichen zu Placebo bezüglich einer Verbesserung der Symptome gemessen anhand der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt an Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert. 3. Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag) verglichen zu Placebo gemessen anhand der mittleren Veränderung auf der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert. 4. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag) bei akut schizophrenen Patienten während der sechswöchigen Behandlungsphase. 5. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		bei schizophrenen Patienten während der Erweiterungsphase. **Hypothese**: Bei akut psychotisch schizophrenen Patienten weist Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag) eine Überlegenheit gegenüber Placebo auf gemessen anhand der: 1. mittleren Veränderung des CGI-S nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert, 2. mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt an Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert, 3. mittleren Veränderung des MADRS nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert. • Änderung der tertiären Fragestellung und Hypothesen <u>*von:*</u> **Ziel:** 1. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon HCl (40 oder 120 mg/Tag) verglichen mit Placebo bei akut schizophrenen Patienten während der sechswöchigen Behandlungsphase. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand der *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS), der *Barnes Akathisia Scale* (BAS), der *Simpson-Angus Scale* (SAS), des Gewichtes, von Messungen der Lipide und der Prolaktin-Konzentrationen im Blut, des Nüchtern-glukosewertes, des *Body Mass Index* (BMI) und des Anteils an unerwünschten Ereignissen (UEs) gemessen. 2. Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon HCl bei schizophrenen Patienten während der Erweiterungs-phase. **Hypothese**: 1. Lurasidon HCl (40 oder 120 mg/Tag) wird von akut psychotisch schizophrenen Patienten im Vergleich zu Placebo allgemein gut vertragen. 2. Lurasidon HCl wird über einen längeren Zeitraum von bis zu 24 Monaten im Allgemeinen gut von schizophrenen Patienten vertragen. **Ziel:** 3. Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon HCl (40 oder 120 mg/Tag) verglichen mit Placebo bezüglich der Verbesserung der Symptome gemessen anhand: a) der Ansprechraten mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert); b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; d) der mittleren Veränderung auf der MADRS in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; e) der mittleren Veränderung des PANSS Gesamt in Woche eins gegenüber dem Ausgangswert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Hypothese: 3. Bei akut psychotisch schizophrenen Patienten weist Lurasidon HCl (40, 80, oder 120 mg/Tag) eine Überlegenheit gegenüber Placebo auf, gemessen anhand: a) der Ansprechraten mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert; b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; d) der mittleren Veränderung auf der MADRS in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; e) der mittleren Veränderung des PANSS Gesamt in Woche eins gegenüber dem Ausgangswert. **Ziel:** 4. Beurteilung der Wirksamkeit von Olanzapin (15 mg/Tag) verglichen mit Placebo bei Patienten mit akuter Schizophrenie (diagnostiziert anhand der DSM-IV Kriterien), gemessen anhand der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert. **Hypothese:** 4. Bei Patienten mit akuter Schizophrenie ist Olanzapin (15 mg/Tag) gegenüber Placebo überlegen, gemessen anhand der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert. **Ziel:** 5. Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon HCl (40 oder 120 mg/Tag) verglichen mit Olanzapin (15 mg/Tag) in der Verbesserung der Symptome gemessen anhand: a) der Ansprechrate mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert), b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; d) der mittleren Veränderung auf der MADRS in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; e) der mittleren Veränderung des PANSS Gesamt in Woche eins gegenüber dem Ausgangswert. **Hypothese:** 5. Bei akut psychotisch schizophrenen Patienten ist Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag oder beides) vergleichbar mit Olanzapin (15 mg/Tag) gemessen anhand: a) der Ansprechrate mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert); b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativsubskala

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; d) der mittleren Veränderung auf der MADRS in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; e) der mittleren Veränderung des PANSS Gesamt in Woche eins gegenüber dem Ausgangswert. *zu:* **Ziel**: 1. Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag) verglichen mit Placebo anhand: a) der Ansprechraten mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert); b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; d) der mittleren Veränderung auf der PANSS Subskala für Allgemeinsymptome in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; 2. Beurteilung der Wirksamkeit von Olanzapin (15 mg/Tag) verglichen mit Placebo bei Patienten mit akuter Schizophrenie (diagnostiziert anhand der DSM-IV Kriterien) gemessen anhand der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; 3. Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag) verglichen mit Olanzapin (15 mg/Tag) in der Verbesserung der Symptome gemessen anhand a) der Ansprechrate mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert); b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; d) der mittleren Veränderung auf der MADRS in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; e) der mittleren Veränderung des PANSS Gesamt in Woche eins gegenüber dem Ausgangswert. **Hypothese**: 1. Bei Patienten mit akuter Schizophrenie ist Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag oder beides) überlegen gegenüber Placebo in: a) den Ansprechraten mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert); b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; d) der mittleren Veränderung auf der PANSS Subskala für Allgemeinsymptome in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		2. Bei Patienten mit akuter Schizophrenie weist Olanzapin (15 mg/Tag) eine Überlegenheit gegenüber Placebo auf, gemessen anhand der mittleren Veränderung des PANSS Gesamt in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert. 3. Bei akut psychotisch schizophrenen Patienten ist Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag oder beides) vergleichbar zu Olanzapin (15 mg/Tag) gemessen anhand a) der Ansprechrate mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert); b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativsubskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; d) der mittleren Veränderung auf der MADRS in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; e) der mittleren Veränderung des PANSS Gesamt in Woche eins gegenüber dem Ausgangswert. • Erläuterung des Ausschlusskriteriums Nr.1, um sicherzustellen, dass HIV-seropositive Patienten ausgeschlossen wurden; • Änderung des zu Studienbeginn maximal zulässigen Prolaktinspiegels von 200 ng/ml auf 100 ng/ml; • Erläuterung der Anwendung von Zolpidem und Temazepam als Begleitmedikation. Zolpidem CR wurde als zulässige Begleitmedikation hinzugefügt; • Änderung des Zeitpunktes der Blutentnahme zwecks pharmakokinetischer Untersuchungen, zu den Visiten 4, 5, 6, 8 und 10, von vor der Verabreichung zu nach der Verabreichung (unterschiedliche Intervalle nach Verabreichung); • Hinzufügen der Vorschrift zur Dokumentation von Uhrzeit und Datum der drei vorherigen Verabreichungen der Studienmedikation für die Visiten 4, 5, 6, 8 und 10 von vor der Verabreichung zu nach der Verabreichung (mittels eines Patientenarbeitsblattes); • Änderung des Zeitpunkts für die Durchführung der EKG-Untersuchung von ca. einer Stunde nach Verabreichung zu ca. vier Stunden nach Verabreichung; • „Knochenfrakturen“ wurden den zu meldenden SUE hinzugefügt. Zudem wurden die Prozeduren für die Nachbeobachtung und die Meldung derartiger Ereignisse beschrieben; • Erläuterung der Anleitung für den Transport von pharmakokinetischen Proben. **Protokolländerung Nr.2 vom 15. Mai 2009:** • Die tertiäre Fragestellung und Hypothese zur Bewertung der Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Olanzapin wurde gestrichen; • Zur statistischen Auswertung wurde anstelle der Bonferroni-Methode die Gatekeeping-Prozedur nach Hommel herangezogen; • Der Abschnitt über die im Protokoll definierten Vorgaben zur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Kontrazeption (Abschnitt 3.2.4 im Studienprotokoll) wurde geändert, um die Ergebnisse einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen von Lurasidon mit oralen Kontrazeptiva (Studie D1050246) widerzuspiegeln. Es wurden keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen Lurasidon und oralen Kontrazeptiva in der Studie beobachtet; • Der Abschnitt zu den Interimsanalysen wurde geändert, damit dieser ausschließlich Informationen zu Interimsanalysen enthält: Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt. **Änderungen der geplanten Analysen:** Die statistische Analyse der geschlossenen Datenbank erfolgte wie im statistischen Analyseplan vom 6. Juli 2009 beschrieben. Die Seiten zur psychiatrischen Hospitalisierung des elektronischen Patientenerhebungsbogen (eCRF; engl. *electronic Case Report Form*) wurden für 16 Studienteilnehmer erst nach der Datenbanksperre ausgefüllt. Die Daten zur Hospitalisierung dieser Patienten sind in den Errata zusammengefasst. Eines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) wurde nicht in der geschlossenen Datenbank erfasst, es wird jedoch bei den SUEs dargestellt. Es wurden zwei *post hoc*-Wirksamkeitstabellen erstellt (Veränderung des PANSS-Gesamt und des Scores auf der CGI-S-Skala gegenüber dem Ausgangswert [wiederholte Messungen] nach den Regionen Nord Amerika und nicht-Nord Amerika). Eine *post hoc*-Sicherheitstabelle wurde erstellt (Vitalparameter - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert), um die Anzahl und den Anteil an Patienten mit ≥ 7 % Gewichtszunahme oder –verlust pro Visite darzustellen, welche in der Originaltabelle nicht enthalten waren.
	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Für die Studie geeignete Patienten mussten sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllen: 1) Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie; Anmerkung: Die Ablehnung eines genetischen Tests oder der Teilnahme an zusätzlichen optionalen Befragungen schloss die Patienten nicht von der Studienteilnahme aus. 2) Erwachsene Patienten zwischen 18 und einschließlich 75 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 3) Primärdiagnose einer Schizophrenie entsprechend dem Diagnostische und Statistische Manual für psychische Störungen der *American Psychiatric Association* (DSM-IV™ [einschließlich ungeordneter [295,10], paranoider [295,30] und undifferenzierter [295,90] Subtypen, welche anhand von klinischen Interviews ermittelt wurden [mittels des *Mini-International Neuropsychiatric Interview* plus diagnostisches Interview]). Die Krankheit (behandelt oder unbehandelt) musste seit über einem Jahr bestehen. 4) Akute Exazerbation der psychotischen Symptome (nicht länger als

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		zwei Monate) und deutliche Verschlechterung des Krankheitszustandes im Vergleich zur Vorgeschichte oder stationäre Aufnahme zur Behandlung einer akuten psychotischen Exazerbation für einen Zeitraum von höchstens zwei aufeinanderfolgenden Wochen unmittelbar vor dem Screening. Patienten, die nicht wegen eines psychotischen Rückfalls sondern wegen anderer Erkrankungen länger als zwei Wochen vor dem Screening stationär behandelt wurden, konnten dagegen nach Abstimmung mit dem Studienmonitor in die Studie aufgenommen werden. Beispielsweise Patienten, die über einen langen Zeitraum im Krankenhaus behandelt wurden (z. B. über mehrere Jahre), welche eine eindeutige akute Exazerbation aufwiesen und auf eine Station zur Behandlung akuter Fälle verlegt wurden (für maximal zwei Wochen). 5) PANSS-Gesamt von ≥ 80 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Studienbeginn, mit einem Score von ≥ 4 (mittelschwer) bei mindestens zwei der PANSS-Parameter: Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, ungewöhnliche Denkinhalte und Misstrauen; 6) CGI-S-Score ≥ 4 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Studienbeginn; 7) Negatives Testergebnis auf Drogenmissbrauch beim Screening und zu Studienbeginn. Sollte ein Patient positiv auf Cannabinoide (Tetrahydrocannabinol) oder Alkohol getestet werden, so war die Fähigkeit des Patienten während der Studie auf die verbotenen Substanzen zu verzichten vom Prüfarzt zu bewerten. Sollte der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes in der Lage sein auf die verbotenen Substanzen zu verzichten, so konnte der Patient nach Absprache mit dem Studienmonitor in die Studie eingeschlossen werden. 8) Negativer Schwangerschaftstest (Serum) zum Zeitpunkt des Screenings, kein Stillen und keine geplante Schwangerschaft während der voraussichtlichen Studiendauer; 9) Potenziell gebärfähige Frauen (d. h. nicht operativ sterilisiert oder postmenopausal, definiert als spontane Amenorrhö seit mindestens 12 Monaten oder zwischen sechs und 12 Monaten spontane Amenorrhö mit einer durch Laboranalyse bestimmten Konzentration des follikelstimulierenden Hormons [FSH] innerhalb des postmenopausalen Bereiches) mussten während des Studienverlaufes enthaltsam bleiben oder eine angemessene und zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, welche gemäß Einschätzung des Prüfarztes von der Patientin eingehalten werden würde. Anmerkung: Als angemessene Verhütungsmethoden galten die dauerhafte Anwendung von zwei Barrieremethoden (Kondom und Spermizid oder Diaphragma mit Spermizid) oder hormonelle Kontrazeptiva. Akzeptable hormonelle Kontrazeptiva waren: a) Verhütende Implantate (wie Norplant®), die mindestens drei Monate vor der *Wash-out*-Phase implantiert wurden, b) Injizierbare Kontrazeptiva (wie Medroxyprogesteron), welche mindestens 14 Tage vor der *Wash-out*-Phase verabreicht wurden, c) Orale Kontrazeptiva, welche seit mindestens einem Monat vor Beginn der *Wash-out*-Phase wie angegeben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		eingenommen wurden. 10) Fähigkeit und Einverständnis, vorher eingenommene antipsychotisch wirkende Medikamente für die Dauer der Studie nicht einzunehmen; 11) Stabile Lebensumstände seit mindestens drei Monaten vor der Randomisierung und Möglichkeit der Rückkehr zu ähnlichen Bedingungen nach dem Ende der Studie. Dieses Kriterium sollte nicht dazu dienen Patienten, die zeitweise ihr stabiles Lebensumfeld z. B. wegen einer akuten Psychose verlassen haben, auszuschließen. Obdachlose sollten jedoch nicht zugelassen werden. In einzelnen Fällen wurde der Studienmonitor konsultiert. 12) Anhand der Anamnese, körperlichen Untersuchung und den Laborwerten bestätigte gute körperliche Verfassung; 13) Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung des Studienprotokolls, inkl. stationärer Erfordernisse und ambulanter Untersuchungen (nach Ermessen des Studienpersonals) 14) Stabile Einstellung erforderlicher Begleitmedikationen, wie folgt: a) Orale Antidiabetika, stabil seit mindestens 30 Tagen vor der Randomisierung, b) Schilddrüsenhormone, stabil seit mindestens drei Monaten vor der Randomisierung, c) Antihypertensiva, stabil seit mindestens 30 Tagen vor der Randomisierung. Der medizinische Zustand des Patienten sollte laut Studienmonitor grundsätzlich stabil sein. **Ausschlusskriterien:** Anmerkung: Sollte eines der laborparametrischen Ausschlusskriterien zutreffen, so konnte das Studienzentrum den Patienten erneut testen. Sollte sich der Wert bei der erneuten Analyse außerhalb des im Protokoll festgelegten Bereiches befinden, so konnte die Relevanz des Parameters für die Studie mit dem Studienmonitor bezüglich Einschluss des Patienten besprochen werden. Jegliches der folgende Kriterien führte zum Ausschluss des Patienten aus der Studie: 1) Klinisch relevante neurologische, metabolische (einschließlich Typ-1-Diabetes), hepatische, renale, hämatologische, pulmonale, kardiovaskuläre, gastrointestinale und/oder urologische Begleiterkrankungen, wie instabile Angina, Herzinsuffizienz (unkontrolliert), oder eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu einem erhöhten Risiko für den Patienten führen würden oder die Studienergebnisse verfälschen könnten. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Seropositivität (oder Seropositivität in der Krankengeschichte) führte zum Ausschluss. Anmerkung: Weniger relevante oder gut eingestellte Begleiterkrankungen führten nicht zwingend zum Studienausschluss, wenn damit kein erhöhtes Risiko für den Patienten oder eine mögliche Verfälschung der Studienergebnisse verbunden war. In unklaren Fällen wurde der Studienmonitor konsultiert. Jeder Patient mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung oder einem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		bekannten kardiovaskulären Zustand (auch bei stabiler Einstellung) wurde mit dem Studienmonitor vor der Randomisierung diskutiert. 2) Hinweis auf eine akute Hepatitis, eine klinische relevante chronische Hepatitis oder Hinweis auf eine klinisch relevante Leberfunktionsstörung auf Basis klinischer Laboruntersuchungen; Anmerkung: Bei Patienten, bei denen der durch das Zentrallabor bestimmte Gehalt an Alanin Aminotransferase (ALT) oder Aspartat Aminotransferase (AST) im Serum ≥ 3-fach dem oberen Normalbereich entsprach, war eine erneute Analyse vorgeschrieben. Sollte sich dieser Wert bei der zweiten Analyse bestätigen, so wurde der mögliche Studieneinschluss des Patienten mit dem Studienmonitor besprochen. 3) Berechnete Kreatinin-Clearance < 60 ml/min; 4) Magen- oder Darmoperationen in der Anamnese oder andere Erkrankungen, die zur Beeinträchtigung von Absorption, Distribution, Metabolisierung oder Ausscheidung der Medikamente führen könnten; 5) Maligne Erkrankungen in der Anamnese, innerhalb der letzten fünf Jahre vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, mit Ausnahme von ausreichend therapiertem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom sowie Zervixkarzinom *in situ*. Hypophysentumoren führten unabhängig vom Erkrankungszeitraum zum Ausschluss aus der Studie. 6) Andere chronische ZNS-Erkrankungen außer Schizophrenie, wie z. B. Tumore, Entzündungen, aktive Krampfleiden, Gefäßerkrankungen, Parkinson- oder Alzheimer-Erkrankungen, oder andere Demenzformen, *Myasthenia gravis* oder andere degenerative Prozesse. Zudem wurden Patienten mit mentaler Retardierung oder fortbestehenden neurologischen Symptomen nach einer schweren Kopfverletzung in der Anamnese ausgeschlossen. Frühere Fieberkrämpfe, Drogen- oder Arzneimittel-induzierte Krämpfe oder Alkoholentzug bewirkten keinen Ausschluss aus der Studie. 7) Malignes Neuroleptika-Syndrom in der Anamnese; 8) Anzeichen einer schweren *Dyskinesia tarda*, einer schweren Dystonie oder jegliche weitere schwere Bewegungsstörungen. Der Schweregrad der Erkrankung wurde vom Prüfarzt festgestellt. 9) Drohendes Risiko für Suizid, Selbst-, Fremd- oder Sachgefährdung gemäß Einschätzung des Prüfarztes. 10) Klinisch relevanter Missbrauch von Alkohol oder Drogen innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Screening mit Ausnahme von Koffein- oder Nikotin-Abhängigkeit bzw. Missbrauch; 11) Makuladegeneration oder *Retinopathia pigmentosa* in der Anamnese 12) Abnormale Laborwerte (außer Blutzucker- und HbA_{1c}-Spiegel), die nach Einschätzung des Prüfarztes auf klinisch relevante Erkrankungen hinweisen könnten. Erhöhte Blutzucker- oder HbA_{1c}-Spiegel waren jedoch ein Ausschlusskriterium, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes, die Studienteilnahme für den Patienten ein erhebliches Risiko darstellte (in Übereinstimmung mit dem Studienmonitor); 13) Prolaktinspiegel > 100 ng/ml oder Hypophysen-Adenom in der Anamnese;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		14) Klinisch relevante EKG-Veränderungen akut oder in der Anamnese, gemäß Einschätzung des Prüfarztes; 15) BMI > 40 kg/m^2 oder < 18,5 kg/m^2; 16) Schlechter Zugang zu den peripheren Venen, gemäß Einschätzung des Studienpersonals; 17) Überempfindlichkeit gegen mehr als zwei verschiedene chemische Substanzklassen (z. B. Penicilline und Sulfonamide) in der Anamnese; 18) Überempfindlichkeit gegen Olanzapin in der Anamnese; 19) Anwendung von Olanzapin innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening und/oder inadäquates Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber der Behandlung mit Olanzapin; 20) Resistenz gegenüber der Behandlung mit Neuroleptika, definiert als Nicht-Ansprechen auf mindestens zwei Antipsychotika aus zwei verschiedenen Wirkstoffklassen, die während des vergangenen Jahres in adäquater Dosis über mindestens acht Wochen verabreicht wurden; 21) Gabe eines Depot-Neuroleptikums im Abstand von weniger als einem Behandlungszyklus vor der Randomisierung; 22) Clozapin-Gabe gegen refraktäre Psychosen in der Anamnese oder Behandlung mit Clozapin innerhalb der letzten vier Monate vor der Randomisierung; 23) Behandlung mit Stimmungsaufhellern oder Antidepressiva innerhalb der vergangenen Woche, mit Fluoxetin innerhalb des vergangenen Monats oder mit einem Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer innerhalb der vergangenen drei Wochen vor der Randomisierung; 24) Während der Studie erforderliche Behandlung mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor oder Induktor oder mit einer Substanz, die eine Verlängerung des QTc-Intervalls bewirken kann; 25) Elektroschockbehandlung innerhalb der vergangenen drei Monate vor der Randomisierung; 26) Verbesserung des PANSS-Gesamt um ≥ 20 % zwischen Screeening und der Visite zu Studienbeginn, oder der PANSS-Score sank auf < 80 bei der Bestimmung des Ausgangswertes; 27) Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Lurasidon; 28) Mehr als zweimaliges Screening oder *Wash-out* des Patienten für die Studie (insgesamt durfte ein Patient nicht mehr als drei Sreening- und *Wash-out*-Phasen im Rahmen der vorliegenden Studie durchlaufen); 29) Laufende oder vorhergehende Teilnahme an einer klinischen Studie, einschließlich Post-Marketing-Studien mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten innerhalb der letzten 30 Tage vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung; 30) Unfähigkeit zur Kooperation, zur Befolgung von Anweisungen oder zur Einhaltung von Terminen innerhalb des Studienablaufes nach Ermessen des Prüfarztes oder geplanter Umzug während der voraussichtlichen Studiendauer.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie Die Studie wurde an 52 Zentren in fünf Ländern durchgeführt (Anzahl der Zentren in Klammern): Indien (14), Kolumbien (5), Litauen (4),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Philippinen (4) und U.S.A. (25) Sponsor der Studie: Dainippon Sumitomo Pharma America, Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in vier Gruppen im Verhältnis 1:1:1:1 randomisierten Patienten erhielten: ▪ 40 mg/Tag Lurasidon + Placebo ▪ 120 mg/Tag Lurasidon + Placebo ▪ 15 mg/Tag Olanzapin + Placebo ▪ Placebo ***Wash-out-Phase*** Alle für die Studie geeigneten Patienten durchliefen eine *Wash-out*-Phase mit Placebo. Während dieser Zeit wurden die Patienten stationär behandelt und sie erhielten keine antipsychotischen Medikamente. Die *Wash-out*-Phase konnte auf drei Tage verringert werden und dauerte maximal sieben Tage. Während der *Wash-out*-Phase, erhielten die Patienten eine Placebobehandlung. Es wurden täglich drei Placebotabletten eingenommen, die optisch den 40 mg Lurasidontabletten entsprachen und eine Placebokapsel, welche optisch der Olanzapinkapsel entsprach (überkapselte 5 mg-Tabletten). ***Doppelblinde Behandlungsphase*** Für die Studie geeignete Patienten wurden in einen der vier Studienarme randomisiert und erhielten die verblindete Studienmedikation, Lurasidon (40 mg/Tag oder 120 mg/Tag) oder das entsprechende Placebo und Olanzapinkapseln oder das entsprechende Placebo zu den Visiten 4, 5, 6, 7, 8 und 9. Patienten in der Olanzapingruppe erhielten an den Tagen 1-7, in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des Herstellers, als Anfangsdosis 10 mg Olanzapin, gefolgt von der Zieldosis 15 mg Olanzapin/Tag. In den ersten drei Wochen wurden die Patienten stationär behandelt. Die Patienten konnten nach Abschluss von Tag 21 der doppelblinden Behandlungsphase aus der stationären Behandlung entlassen werden, wenn sie alle Kriterien für eine Entlassung erfüllten. Die Prüfmedikation wurde in Blistern mit Reihen zu jeweils drei Tabletten und einer Kapsel ausgegeben. Jeder Patient musste täglich eine Reihe mit drei Tabletten und eine Kapsel einnehmen. Die drei Tabletten enthielten entweder 3x Lurasidon 40 mg oder 1x Lurasidon 40 mg und 2x Placebo oder 3x Placebo. Die Kapsel enthielt entweder zwei bzw. drei Olanzapintabletten à 5 mg oder Placebo. ***Intervention pro Studienarm*** 1. Studienarm: N = 120 Patienten **40 mg/Tag Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid)** Darreichungsform: 40 mg-Tablette Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: 40 mg einmal täglich morgens während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		2. Studienarm: N = 119 Patienten **120 mg/Tag Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid)** Darreichungsform: 40 mg-Tablette Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: 120 mg einmal täglich morgens während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit 3. Studienarm: N = 123 Patienten **15 mg/Tag Olanzapin** Darreichungsform: Kapsel (überkapselte Tablette); diese enthielten zwei oder drei Olanzapintabletten mit je 5 mg Wirkstoff Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: Die Patienten erhielten in den ersten sieben Tagen 10 mg Olanzapin pro Tag. Anschließend wurde die Dosis auf 15 mg/Tag erhöht. Die Einnahme erfolgte einmal täglich morgens während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit. 4. Studienarm: N = 116 Patienten **Placebo für Lurasidon oder Olanzapin** Darreichungsformen: ▪ Lurasidonplacebo: Tablette, die optisch der Lurasidontablette entsprach ▪ Olanzapinplacebo: überkapselte Tablette, die optisch der Olanzapinkapsel (überkapselte Tablette) entsprach Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: Einmal täglich morgens während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit Bei ausnahmsweise abendlicher Einnahme erfolgte die Erhebung des PANSS-Scores jeweils am nächsten Morgen. **Lurasidon:** In dieser Studie wurden weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit 40 mg Lurasidon verwendet. Diese wurden in Blistern aufbewahrt und waren 24 Monate bei einer Lagertemperatur < 30 °C haltbar. **Olanzapin:** In dieser Studie wurden Kapseln verwendet, die zwei oder drei 5 mg Olanzapintabletten enthielten. **Placebo:** Zur Verblindung der Studienmedikation wurden jeweils optisch identische Placebo-Filmtabletten für Lurasidon bzw. überkapselte Tabletten als Placebo für Olanzapin bereitgestellt. **Kriterien für die Entlassung aus der stationären Behandlung nach erfolgreichem Abschluss von 21 Tagen der doppelblinden Phase:** 1) Der Patient war nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch stabil und eignete sich für die Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung; 2) Relevante klinische Verbesserung basierend auf einem CGI-S Score ≤ 3;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		3) Kein drohendes Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung; 4) Lebensumstände, welche ein Fortbestehen der Sicherheit für den Patienten gewährleisteten, sowie den Kontakt mit dem Behandlungsteam für die restliche Studiendauer ermöglichten; 5) Eine zuverlässige Kontaktperson (Familienmitglieder oder Betreuungsperson), welche sich dazu bereit erklärte die Einhaltung der Studienbehandlung in der Zeit außerhalb der stationären Behandlung zu überwachen.
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	**Primärer Endpunkt:** ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 oder 120 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit akuter Schizophrenie (diagnostiziert anhand der Kriterien des DSM-IV). Die Wirksamkeit wurde anhand der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert an Tag 0 ermittelt. **Sekundäre Endpunkte:** ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) in Bezug auf die Verbesserung des funktionellen Outcomes im Vergleich zu Placebo. Diese wurde anhand der mittleren Veränderung des Scores auf der Skala für den klinischen Gesamteindruck zum Schweregrad der Erkrankung (CGI-S, engl. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert an Tag 0 ermittelt; ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) in Bezug auf die Verbesserung von Symptomen im Vergleich zu Placebo anhand der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt an Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert; ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der mittleren Veränderung des Scores auf der *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) nach sechs Behandlungswochen im Vergleich zum Ausgangswert; ▪ die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) bei Patienten mit akuter Schizophrenie im Verlauf der sechswöchigen akuten Behandlungsphase. Hierzu wurden folgende Parameter herangezogen: Befund der körperlichen Untersuchung, Blutdruck, Körpergewicht, BMI, Taillenumfang, unerwünschte Ereignisse (UE), EKG, Laborwerte (z. B. Konzentrationen von Prolaktin und Studienmedikation im Plasma), *Barnes Akathisia Scale* (BAS), *Abnormal Involuntary Movement* Scale (AIMS), *Simpson-Angus* Scale (SAS) und die Dokumentation des Menstruationszyklus bei weiblichen Studienteilnehmern. **Tertiäre Endpunkte:** ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (40 bzw. 120 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo anhand a) der Beurteilung der Ansprechraten mittels des PANSS-Gesamt (Responder ≥ 20 % Verbesserung gegenüber dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Ausgangswert), b) der mittleren Veränderung auf der PANSS Positivskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert, c) der mittleren Veränderung auf der PANSS Negativskala in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert und d) der mittleren Veränderung auf der PANSS Subskala für Allgemeinsymptome in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert; ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Olanzapin (15 mg/Tag) bei der Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit wurde anhand der Veränderung des Gesamtscores auf der PANSS nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 18. Dezember 2007 wurde insgesamt zweimal ergänzt: **Relevante Änderungen der Zielkriterien aus Protokollergänzung 1 vom 08. September 2008:** Ergänzung der sekundären Endpunkte und Hypothesen zur Ermittlung der Wirksamkeit: ▪ Hinzugefügt: Mittlere Veränderung des PANSS-Gesamt, des MADRS, sowie der Sicherheit und Verträglichkeit, ▪ Ergänzung der Hypothese: PANSS-Gesamt und MADRS sind nach Einnahme von Lurasidon verbessert. Korrektur der tertiären Endpunkte zur Ermittlung der Wirksamkeit von Lurasidon sowie dessen Wirksamkeit im Vergleich zu Olanzapin: ▪ Responderraten (≥ 20 % PANSS-Gesamt-Verbesserung), ▪ Mittlere Veränderung der positiven PANSS-Symptome, ▪ Mittlere Veränderung der negativen PANSS-Symptome, ▪ Mittlere Veränderung der allgemeinen PANSS-Symptome, ▪ Wirksamkeit von Olanzapin über Veränderung des PANSS-Gesamt, ▪ Wirksamkeitsvergleich von Lurasidon und Olanzapin über Veränderung des MADRS. Korrektur der Hypothesen zur Ermittlung der Wirksamkeit von Lurasidon sowie von dessen Wirksamkeit im Vergleich zu Olanzapin: ▪ Lurasidon weist gegenüber Placebo eine bessere Wirksamkeit in Bezug auf die PANSS-Gesamt-Ansprechraten, positiven, negativen und allgemeinen PANSS-Symptomen auf; ▪ Olanzapin weist gegenüber Placebo eine bessere Wirksamkeit in Bezug auf die Verbesserung des PANSS-Gesamt auf; ▪ Lurasidon weist gegenüber Olanzapin eine vergleichbare Wirksamkeit in Bezug auf die PANSS-Gesamt-Ansprechraten, sowie auf die Veränderungen der positiven und negativen PANSS-Symptome und die MADRS auf.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Relevante Änderungen zu den Zielkriterien aus Protokollergänzung 2 vom 15. Mai 2009: ▪ Der im Amendment 1 ergänzte tertiäre Endpunkt zum Vergleich der Wirksamkeit von Lurasidon und Olanzapin wurde gestrichen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die zu erwartende Verbesserung auf der PANSS-Skala (und Standardabweichung [SD]) wurden anhand zweier vorheriger Studien mit Lurasidon (D1050006 und D1050196) berechnet. Der Unterschied bezüglich der Veränderung des PANSS-Gesamt im Vergleich zum Ausgangswert zwischen der Placebobehandlung und der Lurasidonbehandlung wurde auf 6,8 Punkte für 40 mg Lurasidon und auf 10,0 Punkte für 120 mg Lurasidon geschätzt, jeweils mit einer SD von 19,1 Punkten. Unter dieser Voraussetzung wird bei einer Gruppengröße von 120 Patienten die Nullhypothese „kein Unterschied zu Placebo“ für mindestens eine Dosierung Lurasidon bei einem zweiseitigen α von 0,05 mit einer Wahrscheinlichkeit von 97 % zu Recht verworfen werden. Diese Berechnung wurde über Computersimulation mit Hilfe der Bonferroni-Formel für paarweise Vergleiche gegen Placebo durchgeführt. Daher waren 120 Patienten pro Behandlungsarm geplant, sodass insgesamt 480 Patienten eingeschlossen werden sollten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht vorgesehen. **Ausschluss von Patienten aus der Therapie oder Bewertung** Die Patienten konnten die Studienteilnahme jeder Zeit aus jeglichen Gründen beenden. Zudem konnten die Patienten gemäß Einschätzung des Prüfarztes aus der Studie ausgeschlossen werden, sollten außergewöhnliche Zwischenfälle auftreten. Folgende Gründe führten zu einem Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation: • Die Patientin wurde während der Studie schwanger; • Auf Wunsch des Patienten; • Der Hauptprüfer oder Arzt auf dem *US Food and Drug Administration* Formular 1572 war der Meinung, dass ein Studienabbruch im besten Interesse des Patienten sei; • Nichteinhaltung der Dosierung, Bewertungen oder weiterer Studienanforderungen; Sollte ein Patient aufgrund eines UE die Studie abbrechen/oder ausgeschlossen werden, so musste der Prüfarzt oder Studienkoordinator dies dem Sponsor oder seinem Beauftragten unverzüglich melden (Telefon oder Fax).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand computergenerierter Zufallszahlen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte ohne Stratifizierung im Verhältnis 1:1:1:1 zu den Behandlungsarmen Lurasidon 40 mg, Lurasidon 120 mg, Olanzapin 15 mg oder Placebo.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses und Aufnahme in die Screeningphase wurde jedem Patienten unter Einsatz des *Interactive*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	*Voice Response Systems* (IVRS) eine individuelle achtstellige Patienten-Identifikationsnummer (PID) zugeteilt. Falls ein Patient nicht zur eigentlichen Studie zugelassen wurde, konnte die PID nicht auf einen anderen Teilnehmer übertragen werden. Sobald ein Patient in die *Wash-out*-Phase eintrat, wurde ihm über das IVRS ein Medikationsset zugeteilt. Erfüllte der Patient nach der 3-7-tägigen *Wash-out*-Phase noch immer die Einschlusskriterien, erfolgte die doppelblinde Randomisierung mittels IVRS. Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung der Medikation war gewährleistet. Randomisierungsdaten wurden durch Anwendung des IVRS streng vertraulich behandelt und waren bis zur Offenlegung der zugeordneten Behandlung aller Versuchspatienten nach der Schließung der Datenbank beim Abschluss der Studie nur berechtigten Personen zugänglich. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle beschränkt und entsprechend zu dokumentieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die individuelle PID wies über das IVRS den Patienten automatisch einer Behandlungsgruppe zu und ermöglichte im weiteren Studienverlauf eine eindeutige Zuordnung der erhobenen Daten und Messwerte.
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?	Doppelblindprinzip Die Erzeugung der Patientennummern, der Randomisierungssequenzen und die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgten beim Sponsor und seinen Beauftragten. Behandler und Untersucher hatten dazu keinen Zugang. a) Die Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch Überkapselung des Präparates Zyprexa® (Olanzapin) und den Einsatz von nicht unterscheidbaren Placebopräparaten unter Anwendung der *Double-Dummy*-Technik. Jeder Patient musste täglich drei Tabletten und eine Kapsel einnehmen, ungeachtet des Behandlungsarmes. b) Das Studienpersonal konnte über das IVRS die jeweiligen Medikationssets unter Verblindung zuordnen und verteilen. Nicht nur den Patienten sondern auch dem Studienpersonal war eine Personal-Identifikationsnummer (PIN) zugeteilt, die nur streng personenbezogen verwendet werden durfte. Zur Aufhebung der Verblindung wurde ebenfalls ausschließlich das IVRS verwendet. Diese Maßnahme durfte jedoch nur bei absoluter Notwendigkeit ergriffen werden, z. B. um das Wohlergehen des Patienten zu gewährleisten, und musste dokumentiert werden. Zuvor sollten jedoch alle alternativen Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um eine Aufhebung der Verblindung zu vermeiden. c) Die primäre Datenanalyse erfolgte anhand erweiterter Identifikationsnummern, die neben dem achtstelligen Zahlencode und der Nummer des Prüfzentrums Informationen zu Alter,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Abstammung, ethnischer Herkunft und Geschlecht enthielten. Erst nach Abschluss der Studie, einschließlich Abschluss der Datenerhebung, wurden die Randomisierungsdaten zur Datenanalyse offengelegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Vermeidung von Verzerrungen und zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein *Double-Dummy*-Verfahren angewendet. Jeder Patient erhielt zu jedem Einnahmezeitpunkt jeweils drei Filmtabletten und eine Kapsel: ▪ Die Filmtabletten enthielten entweder einmal Lurasidon 40 mg und zweimal Placebo oder dreimal 40 mg Lurasidon (120 mg) oder dreimal Placebo. ▪ Die Kapsel enthielt drei Tabletten, entweder drei Tabletten mit jeweils 5 mg Olanzapin (Verumphase mit 15 mg/Tag) oder zwei Tabletten mit jeweils 5 mg Olanzapin und eine Placebo-Tablette (Initialphase mit 10 mg Olanzapin für Tag 1-7) oder drei Placebo-Tabletten. Insgesamt nahm somit jeder Patient täglich drei Filmtabletten und drei in eine Kapsel eingeschlossene Tabletten ein.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Datasets für die Analyse** *Intent-to-treat-Population:* Die Primärpopulation für die Wirksamkeitsanalyse war die *Intent-to-Treat* (ITT)-Population. Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, über einen Ausgangsmesswert für die Wirksamkeitsanalyse verfügten und über mindestens einen Messwert nach Studienbeginn für die Wirksamkeitsanalyse verfügten, wurden in die Wirksamkeitsanalyse der Behandlungsgruppe, zu der sie zugeteilt wurden, einbezogen. *Per-Protokoll-Population* Patienten, die mindestens eine Protokollabweichung aufwiesen wurden von der ITT-Population entfernt; die verbleibenden Patienten bildeten die *Per-Protokoll* (PP)-Population. Protokollabweichungen umfassten: • Positiver Drogentest nach Studienbeginn während der doppelblinden Phase (bis Woche 6) wobei die Anwendung eines ärztlich verschriebenen Arzneimittels, welches das positive Testergebnis verursacht haben könnte, ausgeschlossen wurde (bestätigt durch eine medizinische Überprüfung); • Verabreichung der falschen doppelblinden Studienbehandlung während der doppelblinden Phase; • Die Wirksamkeitsparameter wurden beim Patienten zu Studienbeginn nicht erhoben und keine Erhebung der Wirksamkeitsparameter nach Studienbeginn; • Kontinuierliche Behandlung mit der Studienmedikation von weniger als 14 Tagen; • Verstoß gegen die Ein- oder Ausschlusskriterien, einschließlich vorherige Behandlung mit Lurasidon; • Entblindung während der doppelblinden Phase; • Studienabbruch aufgrund einer Protokollverletzung;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		• Compliance gegenüber der Studienmedikation < 75 % oder > 125 %; • Einnahme eines verbotenen Medikaments, oder ein erlaubtes Medikament wurde in einer verbotenen Dosis an mehr als einem Tag eingenommen, während der doppelblinden Behandlungsphase, mit Ausnahme von Medikamenten, dessen Einnahme am letzten Tag der Behandlung begonnen wurde. *Safety-Population:* Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Behandlungsgruppe der Sicherheitsanalyse für den jeweiligen Patienten wurde durch seine tatsächliche Behandlung festgelegt. **Analyse der Wirksamkeitsendpunkte** **Primärer Wirksamkeitsendpunkt** **Gemischte Modelle für wiederholte Messungen** Der Primärparameter der Wirksamkeitsanalyse war die Veränderung des PANSS-Gesamt nach sechs Wochen gegenüber dem Ausgangswert, und wurde anhand eines MMRM-Modells berechnet, unter Annahme einer unstrukturierten Kovarianzmatrix. Das Modell schloss Faktoren für gepoolte Zentren, Zeit (einschließlich sämtlicher angesetzter Visiten nach Studienbeginn, welche als Kategorialvariable modelliert wurden), Ausgangswert des PANSS-Gesamt, Behandlung und Interaktion von Behandlung und Zeit ein. Die Kenward-Rogers-Methode wurde zur Ermittlung des Freiheitsgrades eingesetzt. Termini für Behandlung und Interaktion der Behandlung und Zeit erlaubten den Vergleich der Behandlungsgruppen zu jedem der geplanten Zeitpunkte. Die Unterschiede zwischen den Behandlungen wurden anhand des Kontrastes für den Behandlungszeit-Faktor ermittelt. Diese Methode diente dem Vergleich der Veränderungen, zu verschiedenen Zeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert, zwischen den Behandlungsgruppen. Der Primärzeitpunkt war die Veränderung nach 6 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. Die Primäranalyse basierte auf der ITT-Population. Die Analyse wurde zudem mit der PP-Population durchgeführt. Paarweise Vergleiche umfassten jede Lurasidongruppe versus Placebo und Olanzapin versus Placebo. Die p-Werte für Woche sechs aus den Vergleichen der Lurasidongruppen versus Placebo wurden mittels der Gatekeeping-Prozedur nach Hommel für den mehrfachen Vergleich angepasst. Zudem wurde die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem PANSS-Gesamt und der Dosis mit den entsprechenden Kontrasten anhand des MMRM berechnet. Ein linearer Trendtest wurde für Placebo und für die beiden Lurasidongruppen durchgeführt, ebenso wie paarweise Kontraste zwischen den beiden Lurasidongruppen. Olanzapin wurde in die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht einbezogen. **Analyse der Kovarianz pro Visite und LOCF Endpunkt** In einer unterstützenden Analyse wurde der LOCF-Endpunkt bezüglich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		der Veränderung des PANSS-Gesamt in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet, mit Ausgangswert des PANSS-Gesamt, gepoolte Zentren und Behandlung als Effekte. Die beobachteten Werte und die Veränderung des PANSS-Gesamt gegenüber dem Ausgangswert wurden für die Zeitpunkte Studienbeginn, Tag 4, sowie nach Wochen 1 bis 6 pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Behandlungsunterschiede für den Ausgangswert der PANSS-Daten basierten auf der Varianzanalyse (ANOVA), adjustiert nach gepooltem Zentrum. In einer unterstützenden Analyse wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt an Tag 4, Woche 1 bis 6 und dem LOCF-Endpunkt mit einer Kovarianzanalyse analysiert, mit Ausgangswert des PANSS-Gesamt, gepoolte Zentren und Behandlung als Effekte. Die Behandlungsunterschiede für die PANSS-Ausgangsdaten beruhen auf einem ANOVA-Modell, adjustiert nach gepoolten Zentren. Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen dem PANSS-Gesamt und der Dosis wurden ebenfalls mittels entsprechender Kontraste (ANCOVA-Modell) in Woche 6 und zum LOCF-Endpunkt (Woche 6) ermittelt. Diese Analyse verglich die beiden Spiegel der Lurasidondosis-Wirkung, indem paarweise Kontraste zwischen den beiden Lurasidongruppen gebildet wurden. Ein linearer Trendtest wurde auch für Placebo und die beiden Lurasidondosis-Gruppen durchgeführt. Olanzapin wird nicht in die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehungen einbezogen. **Zusammenfassungen nach Kohorten** In einer zusätzlichen Analyse wurden die Patienten jeweils in die entsprechende Visite gruppiert, zu welcher sie die Studienteilnahme abbrachen oder abschlossen. Die beobachteten PANSS-Gesamt wurden je nach Abschlusskategorie, Behandlung und Visite (vor der Abschlussvisite und einschließlich der Abschlussvisite) zusammengefasst. Die Mittelwerte dieser Zusammenfassung wurden für die ITT- und PP-Population geplottet. Eine ähnliche Analyse mit Dispositionskategorien wurde ebenfalls durchgeführt, um die Patienten anhand der Studienabbruch-Gründe zu klassifizieren. **Analyse der Zentren** Es wurden zusätzliche Analysen für den Primärparameter durchgeführt, um die Beständigkeit der Behandlungsauswirkung über die Zentren hinweg zu ermitteln. Ein Modell für wiederholte Messungen untersuchte, unter Annahme einer unstrukturierten Kovarianzmatrix, die Veränderung des Ausgangswertes des PANSS-Gesamt mit den fixen Effekten Visite, Ausgangswert, Behandlung, Interaktion der Behandlung nach Visite, gepoolte Zentren und Interaktion der Behandlung nach gepoolten Zentren. **Analyse der sekundären Endpunkte** Die Veränderung des CGI-S in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert wurde mit dem gleichen MMRM-Modell ermittelt, wie der PANSS Gesamt. Zudem erfolgte eine Adjustierung an multiple Vergleiche mittels der Gatekeeping-Prozedur nach Hommel. Dies wurde für die ITT- und PP-Populationen durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Die Veränderung des CGI-S zu den geplanten Visiten und dem LOCF-Endpunkt der Woche 6 gegenüber dem Ausgangswert wurde auch mit einer ANCOVA als unterstützende Analyse berechnet, mit den Effekten Ausgangswert, gepoolte Zentren und Behandlung. Es wurden Zusammenfassungen des Abbruchgrunds und von Abbruchkategorie-Kohorten angefertigt. Die gleiche Prozedur, welche für die Subgruppenanalyse angewendet wurde, wurde auch für den CGI-S-Score durchgeführt. Die Veränderung des PANSS-Gesamt an Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert wurde mit dem gleichen Modell für wiederholte Messungen ermittelt, welches auch für Schätzungen der Woche sechs herangezogen wurde. Auf vergleichbare Weise wurde der beobachtete Wert und die Veränderung des PANSS-Gesamt am Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert in die Zusammenfassung des PANSS-Gesamt eingefügt. Die Veränderung des MADRS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert wurde mit dem gleichen MMRM-Modell berechnet, wie der PANSS Gesamt, mit Ausnahme der p-Werte für die Woche sechs beim Behandlungsvergleich versus Placebo, welche mit der Hommel-Prozedur an multiple Vergleiche adjustiert wurden. **Analyse weiterer Endpunkte** Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 20 % gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt zum LOCF-Endpunkt der Woche sechs wurden als „Responder“ definiert. Es wurde eine logistische Regression durchgeführt, wobei der 0-1 Responder-Indikator als die abhängige Variable diente. Die Behandlung wurde als Kategorialfaktor definiert und der Ausgangswert des PANSS-Gesamt als Kovariante. Die p-Werte für die Kontraste jeder Lurasidondosis-Gruppe versus Placebo wurden mit der Hommel-Prozedur angepasst. Ein Cochran-Armitage-Trendtest wurde für die Placebo- und die beiden Lurasidon-Behandlungsgruppen mit diesem Ergebnis durchgeführt. Olanzapin wurde in den Cochran-Armitage-Trendtest nicht einbezogen. Vergleichbare Responder-Klassifikationen erfolgten bei Patienten, die eine Verbesserung von 30 %, 40 % und 50 % oder höher bezogen auf den Ausgangswert des PANSS-Gesamt zum LOCF-Endpunkt der Woche 6 aufwiesen. Die Veränderung des PANSS-Positivsubscores, des Negativsubscores, des PANSS Subscores für Allgemeinsymptome und des MADRS-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert wurden anhand des gleichen MMRM-Modells berechnet wie beim PANSS-Gesamt, jedoch wurden für jedes dieser Ergebnisse die p-Werte der Behandlungsvergleiche der Woche 6 versus Placebo mit der Hommel-Prozedur an multiple Vergleiche adjustiert. Die Veränderung des Ausgangswertes zu den geplanten Visiten und zum LOCF-Endpunkt der Woche 6 wurde mittels einer ANCOVA mit Ausgangswert, gepoolte Zentren und Behandlung als Effekte bewertet. **Sicherheit** **Unerwünschte Ereignisse** Die unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAEs, engl. *Treatment-emergent adverse events*) wurden als unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Tag der ersten Dosis und bis zu sieben Tage nach Abbruch der Studienmedikation in der doppelblinden Phase oder, wenn die Patienten die Behandlung im Rahmen der Verlängerungsphase einschließlich einer dreitägigen einzelblinden Placebo *Wash-out*-Phase fortsetzten, vor dem Tag der ersten Open-Label Dosis definiert. Die unerwünschten Ereignisse wurden anhand des MedDRA-Wörterbuches Version 11.1 definiert. Die unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurde durch die Anzahl und dem Anteil an Patienten mit jeglichem unerwünschten Ereignis, mit einem unerwünschten Ereignis gemäß SOC (Systemorganklasse) und *Preferred Term* und durch Darstellung von jedem einzelnen unerwünschten Ereignis zusammengefasst. Zusammenfassungen des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) und der Ergebnisse wurden ebenfalls erstellt. Die Anzahl und der Anteil an Patienten ohne TEAE, mit mindestens einem TEAE, mit mindestens einem medikamentenbedingtem TEAE, mit mindestens einem schwerwiegendem TEAE und die Anzahl an Todesfällen, wurden pro Behandlungsgruppe dargestellt. Eine kombinierte Lurasidon-Behandlungsgruppe, welche beide Lurasidondosen kombiniert (40 und 120 mg/Tag), wurde für den Vergleich zu Placebo dargestellt. Die Begriffe wurden gemäß Systemorganklasse und *Preferred Term* innerhalb jeder Systemorganklasse dargestellt. Der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen wurde im eCRF als „gering“, „moderat“ oder „schwerwiegend“ eingestuft. Die Darstellung der Inzidenz von TEAEs pro Behandlungsgruppe erfolgte gemäß SOC, *Preferred Term* und maximalem Schweregrad. Für die Ermittlung des maximalen Schweregrades, wurde das Ansprechen in aufsteigender Reihenfolge vom minimalen Schweregrad bis zum maximalen Schweregrad dargestellt und als „nicht spezifiziert“, „gering“, „moderat“ und „schwerwiegend“ bezeichnet. Es erfolgte eine Zusammenfassung bezüglich des Zusammenhangs von TEAEs zur Studienmedikation, wobei diese in den Kategorien „nicht zusammenhängend“, „zusammenhängend“ und „nicht spezifiziert“ gemäß SOC und *Preferred Term* dargestellt wurden. Die folgenden drei Kategorien „möglicherweise zusammenhängend“, „wahrscheinlich zusammenhängend“ und „zusammenhängend“ wurden gepoolt, um die „zusammenhängend“-Kategorie zu bilden. Auf diese Weise wurden auch die Kategorien „wahrscheinlich nicht zusammenhängend“ und „nicht zusammenhängend“ kombiniert, um die Kategorie „nicht-zusammenhängend“ zu bilden. Unerwünschte Ereignisse mit fehlenden Angaben bezüglich des Zusammenhangs zwischen Medikament und Ereignis, wurden als „nicht-spezifiziert“ eingestuft. Eine Zusammenfassung von TEAEs in Form von *Preferred Terms*, die in Zusammenhang mit extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS) standen, erfolgte gemäß *Preferred Term*. Die Anzahl und der Anteil an Patienten ohne oder mit jeglichem TEAE in Zusammenhang mit EPS wurden zusammengefasst. Jede Behandlungsgruppe, sowie die Inzidenz der kombinierten Lurasidongruppe wurde dargestellt. **Klinische Bewertung**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Die Proben für die Analyse von Glukose und Lipiden, Gesamtcholesterin, *Low-density Lipoprotein* (LDL)-Cholesterin, *High-density Lipoprotein* (HDL)-Cholesterin und Triglyceriden wurden im Nüchternzustand des Patienten genommen. Die Ergebnisse für diese Parameter wurden je nach Nüchternzustand separat dargestellt, d. h. ausschließlich Nüchtern und gesamt. Die Veränderung vom Ausgangswert des LOCF-Endpunktes für ausgewählte Laborparameter wurde mit dem nichtparametrischen Rangtest ANCOVA berechnet. Diese Analyse wurde für das Prolaktin, die Glukose, die Lipidtests, das Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride durchgeführt. Das Prolaktin wurde separat pro Geschlecht ausgewertet. Die normalen Referenzbereiche für die Laboruntersuchungen dienten als Vergleich dafür, ob die Laborwerte sich unterhalb, innerhalb oder oberhalb des normalen Bereiches befanden. Veränderungen des LOCF-Endpunkt-Ausgangswertes wurden pro Behandlungsgruppe dargestellt, um den Anteil an Patienten mit Testwerten unterhalb, innerhalb und oberhalb des normalen Bereiches, wiederzugeben. Die *Markedly Abnormal Post Baseline Laboratory Values* (MAPLV) waren ausgewählte Laborparameter und Grenzwerte von klinischer Bedeutung. Die Patienten wurden in die Auszählung eines bestimmten MAPLV einbezogen, wenn sie diesen MAPLV mindestens einmal im Rahmen der doppelblinden Phase nach Studienbeginn aufwiesen, unabhängig vom Ausgangswert. **Auswertung der Elektrokardiogramme** Elektrokardiogrammaufnahmen wurden durch das eResearch Technologies (eRT), ein zentralisierter EKG-Dienst, durchgeführt. *Bazetts* korrigiertes QT-Intervall (QTcB) und *Fridericias* korrigiertes QT-Intervall (QTcF) wurden gemäß folgender Methode berechnet: Bazett: $QTcB\ (msek) = QT\ (msek)/(RR*1000)^{1/2}$; Fridericia: $QTcF\ (msek) = QT\ (msek)/(RR*1000)^{1/3}$. Für die Patienten in der EKG-Gruppe wurde der Ausgangswert als Mittelwert der drei Messungen von Visite 3 berechnet. Die korrigierten *Bazett* und *Fridericia* QTc-Werte zu jeder Visite nach Studienbeginn für jeden Patienten, wurden anhand der folgenden Kriterien als QTc-Verlängerung klassifiziert Männer: > 450 msek oder Frauen: > 470 msek QTc > 450 msek QTc > 500 msek Zunahme vom Ausgangswert QTc ≥ 30 msek Zunahme vom ausgangswert QTc ≥ 60 msek Für andere EKG-Parameter wurden die Patienten als „normal“ oder „nicht-normal“ eingestuft. **Definition der abweichenden EKG-Werte nach Parameter** **Abweichende EKG-Parameter**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Herzfrequenz (Schläge pro Minute) ≥ 100 bpm PR-Intervall (msek) ≥ 210 msek QRS-Intervall (msek) ≥ 120 msek QT-Intervall (msek) > 500 msek **Vitalparameter** Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit *Markedly Abnormal Post-Baseline Vital Signs* (MAPVS) pro Behandlung wurden für die *Safety*-Population angegeben. Einbezogen wurden Patienten mit mindestens einem MAPVS nach Studienbeginn im Rahmen der doppelblinden Phase bis einschließlich dem LOCF-Endpunkt. Erfasst wurden Blutdruck, Puls, Gewicht und Temperatur. **Weitere Sicherheitsbewertungen** Die Veränderung des BAS-Gesamtscores, des AIMS-Gesamtscores und des SAS-Durchschnittscores gegenüber dem Ausgangswert wurden mit einer ANCOVA berechnet, mit den Effekten Ausgangswert, gepoolte Zentren und Behandlung. Die Unterschiede in der Behandlung für die Ausgangswerte basierten auf einem für gepoolte Zentren adjustierten ANOVA-Modell. Der AIMS-Gesamtscore zu jeder Visite wurde als „abnormal“ eingestuft, wenn bei mindestens zwei Items das Ergebnis „gering“ oder höher war oder bei mindestens einem Item das Ergebnis „moderat“ oder höher war. Ansonsten wurden vorhandene Gesamtscores als „normal“ eingestuft. Dies war eine Modifikation der Schooler-Kane-Kriterien für Tardive Dyskinesie. Die AIMS-Schweregradwerte nach Studienbeginn wurden als „verschlechtert“, „unverändert“ oder „verbessert“ eingeordnet, verglichen mit dem Ausgangswert des Patienten. Ein höherer Wert als der Ausgangswert wurde als „verschlechtert“, umgekehrt ein niedriger Wert als „verbessert“ definiert. Der mittlere SAS-Score zu jeder Visite wurde als „abnormal“ eingestuft wenn er über 0,3 lag. Ansonsten wurden vorhandene mittlere Werte als „normal“ definiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Subgruppenanalysen wurden anhand der Veränderung des PANSS-Gesamt gegenüber dem Ausgangswert des LOCF-Endpunktes in Woche sechs durchgeführt, um die geografischen Regionen, Geschlechter, Abstammung (weiß, schwarz, asiatisch und andere), ethnische Zugehörigkeit (hispanisch oder nicht-hispanisch) und Alter zu untersuchen. Die geografischen Regionen umfassten Nord-Amerika (U.S.), Süd-Amerika (Kolumbien), Europa (Litauen) und Asien (Indien und Philippinen). Das Alter wurde in „< 55 Jahre“ und „≥ 55 Jahre“ kategorisiert. Getrennte ANCOVA-Modelle mit unabhängigen Begriffen für die Behandlung, den Ausgangswert, die Subgruppe und die Behandlung nach Subgruppen-Interaktion wurden für jede Subgruppe zum LOCF-Endpunkt der Woche 6 für den PANSS-Gesamt der ITT-Population durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden für die beiden Hauptendpunkte PANSS und CGI-S zum Vergleich zwischen Ausgangswert und LOCF durchgeführt. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für verschiedene PANSS-Subscores nach Behandlungsland durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart zum Patientenfluss 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) Randomisierte Patienten: N = 478 (100 %) Lurasidon 40 mg: n = 120 (100 %) Lurasidon 120 mg: n = 119 (100 %) Olanzapin 15 mg: n = 123 (100 %) Placebo: n = 116 (100 %) b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N = 475 (99,4 %) Lurasidon 40 mg: n = 119 (99,2 %) Lurasidon 120 mg: n = 118 (99,2 %) Olanzapin 15 mg: n = 122 (99,2 %) Placebo: n = 116 (100 %) c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (ITT): N=471 (98,5%) Lurasidon 40 mg: n = 118 (98,3 %) Lurasidon 120 mg: n = 118 (99,2 %) Olanzapin 15 mg: n = 121 (98,4 %) Placebo: n = 114 (98,3 %)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Aus der Gesamtpopulation von 478 randomisierten Patienten wurden insgesamt 180 Patienten (38 %) aufgrund verschiedener Gründen aus der Studie ausgeschlossen: Unzureichendes klinisches Ansprechen: N = 51 (11%) Lurasidon 40 mg: n = 16 (13 %) Lurasidon 120 mg: n = 9 (8 %) Olanzapin 15 mg: n = 8 (7 %) Placebo: n = 18 (16 %) Unerwünschte Ereignisse: N = 40 (8 %) Lurasidon 40 mg: n = 8 (7 %) Lurasidon 120 mg: n = 14 (12 %) Olanzapin 15 mg: n = 8 (7 %) Placebo: n = 10 (9 %) *Lost to follow-up*: N = 6 (1 %) Lurasidon 40 mg: n = 1 (< 1 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050231
		Lurasidon 120 mg: n = 2 (2 %) Olanzapin 15 mg: n = 1 (< 1 %) Placebo: n = 2 (2 %) Protokollverletzung: N = 3 (< 1 %) Lurasidon 40 mg: n = 2 (2 %) Lurasidon 120 mg: n = 0 (0 %) Olanzapin 15 mg: n = 0 (0 %) Placebo: n = 1 (< 1 %) Widerruf des Einverständnisses: N = 75 (16 %) Lurasidon 40 mg: n = 16 (13 %) Lurasidon 120 mg: n = 28 (24 %) Olanzapin 15 mg: n = 19 (15 %) Placebo: n = 12 (10 %) Administrative Gründe: N = 5 (1 %) Lurasidon 40 mg: n = 0 (0 %) Lurasidon 120 mg: n = 0 (0 %) Olanzapin 15 mg: n = 3 (2 %) Placebo: n = 2 (2 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie (erster Patient eingeschlossen): 31. Januar 2008 Ende der Studie (letzter Besuch des letzten Patienten): 16. Juni 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Durchführung und Beendigung der Studie erfolgten plangemäß.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

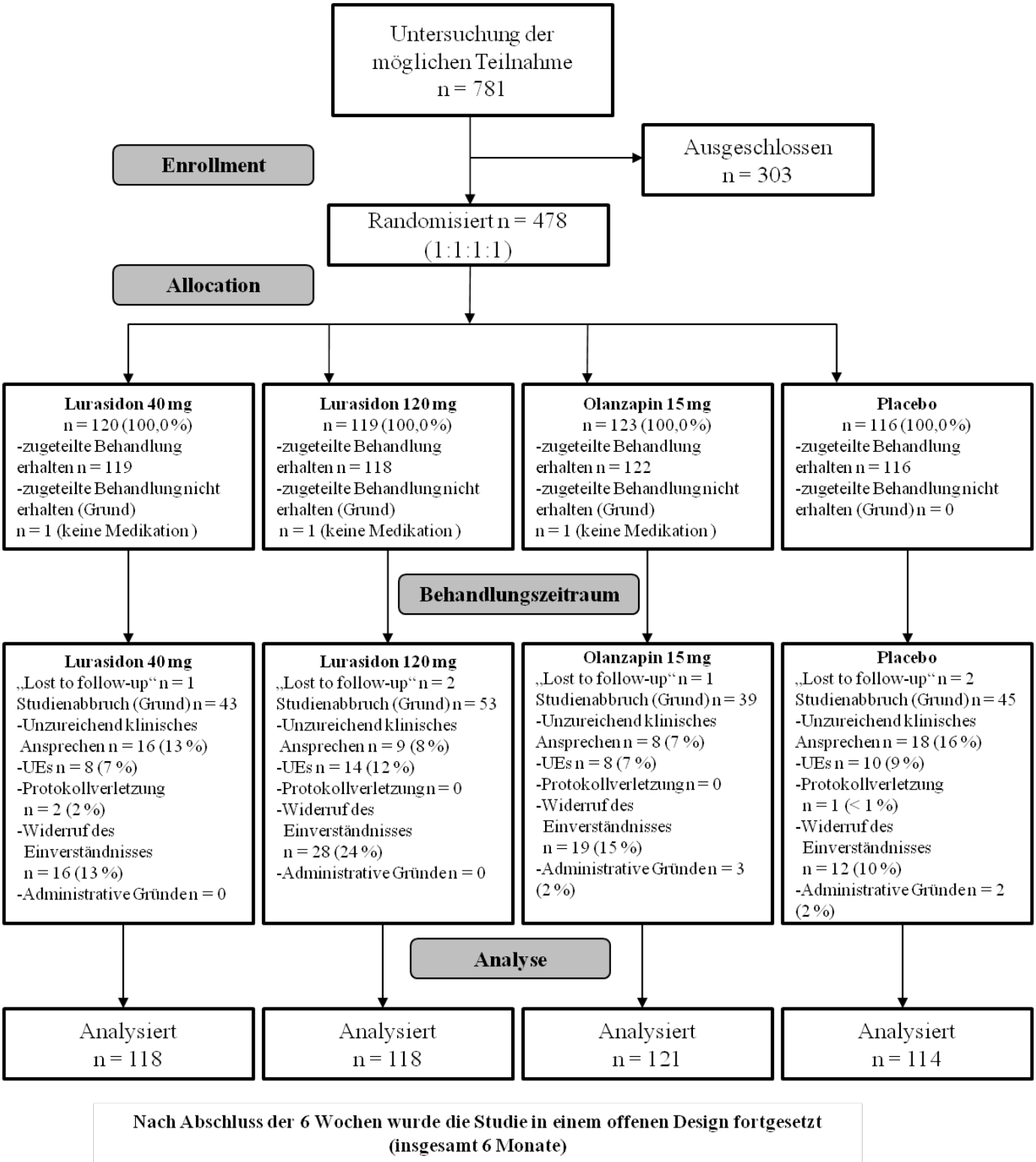

Abbildung 387: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1050231

Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1050233

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Ziele der Studie:** ▪ Das primäre Studienziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (80 und 160 mg/Tag) bei der Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit wurde anhand der Veränderung des Gesamtscores auf der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) nach sechs Behandlungs¬wochen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt. ▪ Die sekundären Ziele waren: - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (80 und 160 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo. Diese wurde anhand des Scores auf der Skala für den klinischen Gesamteindruck zum Schweregrad der Erkrankung (CGI-S, engl. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) nach sechs Behandlungs-wochen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt; - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (80 und 160 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo anhand der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt an Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert; - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (80 und 160 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Verbesserung assoziierter depressiver Symptome. Die Wirksamkeit wurde anhand der mittleren Veränderung des Scores auf der *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) nach sechs Behandlungswochen im Vergleich zum Ausgangswert ermittelt; - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin XR bei der Behandlung kognitiver Einschränkungen, die in Zusammenhang mit der Schizophrenie stehen. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte zu Studienende in Woche sechs; - die Beurteilung der Wirksamkeit von Quetiapin XR im Vergleich zu Placebo. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte zu Studienende (Woche 6) anhand des PANSS-Gesamt; - die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs) sowie dem Anteil an Studienabbrechern aufgrund von UEs und schwerwiegenden UEs (SUEs); - die Bestätigung der Verträglichkeit und Sicherheit des Behandlungsbeginns mit Lurasidondosen von 80 und 160 mg/Tag. **Hypothese:** Bei Patienten mit akuten schizophrenen Schüben weisen die beiden Lurasidondosierungen 80 und 160 mg/Tag in Bezug auf den PANSS-Gesamt nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert eine bessere Wirksamkeit auf als Placebo.
-	**Methoden**	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo- und Komparator-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit jeweils fester Dosis Die Patienten wurden nach dem Screening (bis zu zwei Wochen) und 3-7-tägiger *Wash-out*-Phase unter Placebobehandlung jeweils über sechs Wochen mit der zugeteilten Medikation behandelt. Um die Behandlung von akut erkrankten Patienten zu ermöglichen und die Compliance gegenüber der Behandlung zu optimieren, erfolgte eine stationäre Behandlung mindestens innerhalb der ersten drei Behandlungswochen, sowie im Rahmen der *Wash-out*-Phase. Erfüllten die Patienten die Kriterien für eine Entlassung aus dem Krankenhaus, so konnte dies nach Abschluss der vorgesehenen Untersuchungen an Tag 21 erfolgen. Die Randomisierung der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu den Gruppen Lurasidon 80 und 160 mg/Tag, 600 mg/Tag Quetiapin XR sowie Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1. Bei den Studienteilnehmern in der 80 mg Lurasidongruppe erfolgte die Behandlung ab Studienbeginn mit der Zieldosis. Studienteilnehmer der 160 mg-Lurasidongruppe erhielten an Tag 1 und 2 zunächst eine täglich Dosis von 120 mg Lurasidon und nachfolgend die Zieldosis von 160 mg Lurasidon. Studienteilnehmer der Quetiapingruppe wurden an Tag 1 und 2 zunächst mit 300 mg Quetiapin XR/Tag behandelt und erhielten nachfolgend die Zieldosis von 600 mg Quetiapin XR/Tag. Studienteilnehmer, welche die sechswöchige Behandlungsphase erfolgreich abgeschlossen hatten, konnten an einer 12-monatigen doppelblinden Verlängerungsstudie teilnehmen (D1050234).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 27. Mai 2008 wurde insgesamt dreimal geändert: **Protokolländerung Nr.1 vom 19. August 2008:** ▪ Änderung eines sekundären Endpunktes (vierter Bulletpoint) bezüglich der Wirksamkeit von Lurasidon bei der Behandlung von Wahrnehmungsstörungen im Zusammenhang mit der Schizophrenie; ▪ Die Erhebung des Verblindungszustands wurde aus der Studie gestrichen; ▪ Erläuterung des Einsatzes von Zolpidem und Temazepam als Begleitmedikation. Zolpidem CR wurde als zulässige Begleitmedikation hinzugefügt ▪ Änderung des Fragebogens zur Erhebung der Lebensqualität für die Visite 3 (Baseline) und Visite 10 (Woche 6) von *Quality of Well-being Assessment* (QWB) zu *Quality of Well-being-Self Administered Version* (QWB-SA) ▪ Erläuterung des 1. Ausschlusskriteriums zum sicheren Ausschluss HIV-seropositiver Patienten; ▪ Verlängerung des Zeitraumes der Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten vor der Randomisierung von 30 auf 90 Tage und Ausschluss von Patienten, die in drei oder mehr Studien mit einem Prüfpräparat oder Medizinprodukt innerhalb der letzte 12 Monate vor dem Screening teilgenommen hatten;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		▪ Zusätzliche Befragungen zur Zufriedenheit mit der Medikation (*Medication Satisfaction Questionnaire* [MSQ]) bei der Screening-Visite und der Visite 10 nach sechs Behandlungswochen; ▪ Ergänzung neuer Referenzen. **Protokolländerung Nr.2 vom 19. August 2009:** ▪ Zusätzliche Befragungen mittels der *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS) bei allen Visiten außer Visite 4. **Protokolländerung Nr.3 vom 31. März 2010:** ▪ Einer der wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte (PANSS-Gesamt an Tag 4) wurde in den Abschnitt „weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte“ verschoben; ▪ Die Epworth-Schläfrigkeits-Skala und die *Quality of Well-Being Scale Self-Administered* (QWB-SA) wurden dem Abschnitt „weitere sekundäre Endpunkte“ hinzugefügt; ▪ Zur statistischen Auswertung wurde anstelle der Bonferroni-Methode die Gatekeeping-Prozedur nach Hommel herangezogen; ▪ Zwei neue Referenzen wurden in Zusammenhang mit der Gatekeeping-Prozedur nach Hommel hinzugefügt; ▪ Ein weiterer Appendix (Appendix 9) wurde hinzugefügt, welcher die Gatekeeping-Prozedur nach Hommel erläutert. **Änderungen der geplanten Analysen** Die statistische Analyse der geschlossenen Datenbank erfolgte wie im finalen statistischen Analyseplan beschrieben am 01. Juli 2010.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Für die Studie geeignete Patienten mussten sämtliche der folgenden Kriterien erfüllen: 1) Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie; Anmerkung: Die Ablehnung genetischen Tests oder der Teilnahme an zusätzlichen optionalen Befragungen schloss die Patienten nicht von der Studienteilnahme aus. 2) Patienten im Alter zwischen 18 und einschließlich 75 Jahren am Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung; 3) Primärdiagnose einer Schizophrenie entsprechend dem Diagnostischen und Statistischen Manual für psychische Störungen der *American Psychiatric Association* (DSM-IV™ [einschließlich ungeordneter [295,10], paranoider [295,30] und undifferenzierter [295,90] Subtypen, welche anhand von klinischen Interviews ermittelt wurden [mittels des *Mini-International Neuropsychiatric Interview* plus diagnostisches Interview]). Die Krankheit (behandelt oder unbehandelt) musste seit über einem Jahr bestehen. 4) Akute Exazerbation der psychotischen Symptome (nicht länger als zwei Monate) und deutliche Verschlechterung des Krankheitszustandes im Vergleich zur Vorgeschichte oder stationäre Aufnahme zur Behandlung einer akuten psychotischen Exazerbation für einen Zeitraum von höchstens zwei aufeinanderfolgenden Wochen unmittelbar vor dem Screening.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Patienten, die nicht wegen eines psychotischen Rückfalls sondern wegen anderer Erkrankungen länger als zwei Wochen vor dem Screening stationär behandelt wurden, konnten dagegen nach Abstimmung mit dem Studienmonitor in die Studie aufgenommen werden. Beispielsweise Patienten, die über einen langen Zeitraum im Krankenhaus behandelt wurden (z. B. über mehrere Jahre), welche eine eindeutige akute Exazerbation aufwiesen und auf eine Station zur Behandlung akuter Fälle verlegt wurden (für maximal zwei Wochen). 5) PANSS-Gesamt von ≥ 80 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Studienbeginn, mit einem Score von ≥ 4 (mittelschwer) bei mindestens zwei der PANSS-Parameter: Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, ungewöhnliche Denkinhalte und Misstrauen; 6) CGI-S-Score ≥ 4 zum Zeitpunkt des Screenings und zu Studienbeginn; 7) Negatives Testergebnis auf Drogenmissbrauch beim Screening und zu Studienbeginn. Sollte ein Patient positiv auf Cannabinoide (Tetrahydrocannabinol) oder Alkohol getestet werden, so war die Fähigkeit des Patienten während der Studie auf die verbotenen Substanzen zu verzichten vom Prüfarzt zu bewerten. Sollte der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes in der Lage sein auf die verbotenen Substanzen zu verzichten, so konnte der Patient nach Absprache mit dem Studienmonitor in die Studie eingeschlossen werden. 8) Negativer Schwangerschaftstest (Serum) zum Zeitpunkt des Screenings, kein Stillen und keine geplante Schwangerschaft während der voraussichtlichen Studiendauer; 9) Potenziell gebärfähige Frauen (d. h. nicht operativ sterilisiert oder postmenopausal, definiert als spontane Amenorrhö seit mindestens 12 Monaten oder zwischen sechs und 12 Monaten spontane Amenorrhö mit einer durch Laboranalyse bestimmten Konzentration des follikelstimulierenden Hormons [FSH] innerhalb des postmenopausalen Bereichs) mussten während des Studienverlaufes enthaltsam bleiben oder eine angemessene und zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, welche gemäß Einschätzung des Prüfarztes von der Patientin eingehalten werden würde. Anmerkung: Als angemessene Verhütungsmethoden galten die dauerhafte Anwendung von zwei Barrieremethoden (Kondom und Spermizid oder Diaphragma mit Spermizid) oder hormonelle Kontrazeptiva. Akzeptable hormonelle Kontrazeptiva waren: a) Verhütende Implantate (wie Norplant®), die mindestens drei Monate vor der *Wash-out*-Phase implantiert wurden, b) Injizierbare Kontrazeptiva (wie Medroxyprogesteron), welche mindestens 14 Tage vor der *Wash-out*-Phase verabreicht wurden, c) Orale Kontrazeptiva, welche seit mindestens einem Monat vor Beginn der *Wash-out*-Phase wie angegeben eingenommen wurden. 10) Fähigkeit und Einverständnis, vorher eingenommene antipsychotisch wirkende Medikationen für die Dauer der Studie nicht einzunehmen; 11) Stabile Lebensumstände seit mindestens drei Monaten vor der Randomisierung und Möglichkeit der Rückkehr zu ähnlichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Bedingungen nach dem Ende der Studie. Dieses Kriterium sollte nicht dazu dienen Patienten, die zeitweise ihr stabiles Lebensumfeld z. B. wegen einer akuten Psychose verlassen haben, auszuschließen. Obdachlose sollten jedoch nicht zugelassen werden. In einzelnen Fällen wurde der Studienmonitor konsultiert. 12) Anhand von Anamnese, körperlicher Untersuchungen und Laborwerten bestätigte gute körperliche Verfassung; 13) Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung des Studienprotokolls, einschließlich stationärer Erfordernisse und ambulanter Untersuchungen (nach Ermessen des Studienpersonals); 14) Stabile Einstellung erforderlicher Begleitmedikationen, wie folgt: a) Orale Antidiabetika, stabil seit mindestens 30 Tagen vor der Randomisierung, b) Schilddrüsenhormone, stabil seit mindestens drei Monaten vor der Randomisierung, c) Antihypertensiva, stabil seit mindestens 30 Tagen vor der Randomisierung. Der medizinische Zustand des Patienten sollte laut Studienmonitor grundsätzlich stabil sein. **Ausschlusskriterien:** Anmerkung: Sollte eines der laborparametrischen Ausschlusskriterien zutreffen, so konnte das Studienzentrum den Patienten erneut testen. Sollte sich der Wert bei der erneuten Analyse außerhalb des im Protokoll festgelegten Bereiches befinden, so konnte die Relevanz dieses Parameters für die Studie mit dem Studienmonitor bezüglich des Einschlusses des Patienten in die Studie besprochen werden. Jegliches der folgenden Kriterien führte zum Ausschluss aus der Studie: 1) Klinisch relevante neurologische, metabolische (einschließlich Typ-1-Diabetes), hepatische, renale, hämatologische, pulmonale, kardiovaskuläre, gastrointestinale und/oder urologische Begleiterkrankungen, wie instabile Angina, Herzinsuffizienz (unkontrolliert), oder eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu einem erhöhten Risiko für den Patienten führen würden oder die Studienergebnisse verfälschen könnten. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Seropositivität (oder Seropositivität in der Krankengeschichte) führte zum Ausschluss. Anmerkung: Weniger relevante oder gut eingestellte Begleiterkrankungen führten nicht zwingend zum Studienausschluss, wenn damit kein erhöhtes Risiko für den Patienten oder eine mögliche Verfälschung der Studienergebnisse verbunden war. In unklaren Fällen wurde der Studienmonitor konsultiert. Jeder Patient mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung oder einem bekannten kardiovaskulären Zustand (auch bei stabiler Einstellung) wurde mit dem Studienmonitor vor der Randomisierung diskutiert. 2) Hinweis auf eine akute Hepatitis, eine klinische relevante chronische Hepatitis oder Hinweis auf eine klinisch relevante Leberfunktionsstörung auf Basis klinischer Laboruntersuchungen; Anmerkung: Bei Patienten, bei denen der durch das Zentrallabor bestimmte Gehalt an Alanin Aminotransferase (ALT) oder Aspartat

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Aminotransferase (AST) im Serum ≥ 3-fach dem oberen Normalbereich entsprach, war eine erneute Analyse vorgeschrieben. Sollte sich dieser Wert bei der zweiten Analyse bestätigen, so wurde der mögliche Studieneinschluss des Patienten mit dem Studienmonitor besprochen. 3) Magen- oder Darmoperationen in der Anamnese oder andere Erkrankungen, die zur Beeinträchtigung von Absorption, Distribution, Metabolisierung oder Ausscheidung der Medikamente führen könnten; 4) Maligne Erkrankungen in der Anamnese, innerhalb der letzten fünf Jahre vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, mit Ausnahme von ausreichend therapiertem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom sowie Zervixkarzinom in situ. Hypophysentumore führten unabhängig vom Erkrankungszeitraum zum Ausschluss aus der Studie. 5) Andere chronische ZNS-Erkrankungen außer Schizophrenie, wie z. B. Tumore, Entzündungen, aktive Krampfleiden, Gefäßerkrankungen, Parkinson- oder Alzheimer-Erkrankungen, oder andere Demenzformen, *Myasthenia gravis* oder andere degenerative Prozesse. Zudem wurden Patienten mit mentaler Retardierung oder fortbestehenden neurologischen Symptomen nach einer schweren Kopfverletzung in der Anamnese ausgeschlossen. Frühere Fieberkrämpfe, Drogen- oder Arzneimittel-induzierte Krämpfe oder Alkoholentzug bewirkten keinen Ausschluss aus der Studie. 6) Malignes Neuroleptika-Syndrom in der Anamnese 7) Anzeichen einer schweren *Dyskinesia tarda*, einer schweren Dystonie oder jegliche weitere schwere Bewegungsstörungen. Der Schweregrad der Erkrankung wurde vom Prüfarzt festgestellt. 8) Drohendes Risiko für Suizid, Selbst-, Fremd- oder Sachgefährdung gemäß Einschätzung des Prüfarztes. 9) Klinisch relevanter Missbrauch von Alkohol oder Drogen innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Screening mit Ausnahme von Koffein- oder Nikotin-Abhängigkeit bzw. Missbrauch; 10) Makuladegeneration oder *Retinopathia pigmentosa* in der Anamnese; 11) Patienten mit Typ-1-*Diabetes mellitus* oder mit Insulin-abhängiger Diabeteserkrankung wurden ausgeschlossen. Patienten mit Typ-2-Diabetes waren für die Studie geeignet, wenn sie folgende Bedingungen erfüllten: a) Glukosewerte < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) b) HbA_{1c}-Wert ≤ 7,0 % c) Wurde der Patient zum Zeitpunkt der Studie mit oralen Antidiabetika behandelt, so musste die Dosis mindestens innerhalb der letzten vier Wochen vor dem Screening stabil eingestellt sein. Die Medikamente konnten, wenn erforderlich, im Verlauf der Studie abgesetzt oder angepasst werden. d) Ein Krankenhausaufenthalt in Zusammenhang mit der Diabeteserkrankung oder einer daraus bedingten Komplikation innerhalb der letzten 12 Monate Anmerkung: Patienten, bei denen Typ-2-Diabetes beim Screening erstmalig diagnostiziert wurde, eigneten sich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		nicht für die Teilnahme an der Studie; 12) Abnormale Laborwerte, die nach Einschätzung des Prüfarztes auf eine klinisch relevante Erkrankung hinweisen könnten. Patienten, bei denen ein Blutzuckerwert (nicht nüchtern) > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) festgestellt wurde, wurden erneut im nüchternen Zustand getestet. Patienten mit einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) beim Screening wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patienten mit einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel von 100 bis 125 mg/dl (5,6 bis 6,9 mmol/l) konnten nach Absprache mit dem Studienmonitor in die Studie eingeschlossen werden. HbA_{1c}-Werte > 7 % galten als Ausschlusskriterium. 13) Prolaktinspiegel > 100 ng/ml beim Screening oder Hypophysen-Adenom in der Anamnese; 14) Klinisch relevante Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) akut oder in der Anamnese, gemäß Einschätzung des Prüfarztes (der Studienmonitor konnte gegebenenfalls bezüglich der klinischen Relevanz konsultiert werden); 15) BMI > 40 kg/m^2 oder < 18,5 kg/m^2; 16) Schlechter Zugang zu den peripheren Venen, gemäß Einschätzung des Studienpersonals; 17) Überempfindlichkeit gegen mehr als zwei verschiedene chemische Substanzklassen (z. B. Penicilline und Sulfonamide) in der Anamnese; 18) Überempfindlichkeit gegen Quetiapin in der Anamnese; 19) Anwendung von Quetiapin innerhalb der vergangenen 30 Tage vor dem Screening und/oder inadäquates Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber der Behandlung mit Quetiapin; 20) Resistenz gegenüber der Behandlung mit Neuroleptika, definiert als Nicht-Ansprechen auf mindestens zwei Antipsychotika aus zwei verschiedenen Wirkstoffklassen, die während des vergangenen Jahres in adäquater Dosis über mindestens acht Wochen verabreicht wurden; 21) Gabe eines Depot-Neuroleptikums im Abstand von weniger als einem Behandlungszyklus vor der Randomisierung; 22) Clozapin-Gabe gegen refraktäre Psychosen in der Anamnese und/oder Behandlung mit Clozapin innerhalb der vergangenen vier Monate vor der Randomisierung 23) Behandlung mit Stimmungsaufhellern oder Antidepressiva innerhalb der vergangenen Woche, mit Fluoxetin innerhalb des vergangenen Monats oder mit einem Monoaminooxidase (MAO)-Hemmer innerhalb der vergangenen drei Wochen vor der Randomisierung; 24) Während der Studie notwendige Behandlung mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor oder Induktor oder mit einer Substanz, die eine Verlängerung des QTc-Intervalls bewirken kann; 25) Elektroschockbehandlung innerhalb der vergangenen drei Monate vor der Randomisierung; 26) Verbesserung des PANSS-Gesamt um ≥ 20 % zwischen Screeening und der Visite zu Studienbeginn, oder der PANSS-Score sank auf < 80 bei der Bestimmung des Ausgangswertes; 27) Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Lurasidon; 28) Mehr als zweimaliges Screening oder *Wash-out* des Patienten für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Studie (insgesamt durfte ein Patient nicht mehr als drei Screening- und *Wash-out*-Phasen im Rahmen der vorliegenden Studie durchlaufen); 29) Laufende oder vorhergehende Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 90 Tage vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Teilnahme an drei oder mehr klinischen Studien mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten innerhalb der letzten 12 Monate vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Dies schloss Post-Marketing-Studien mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten ein. 30) Unfähigkeit zur Kooperation, zur Befolgung von Anweisungen oder zur Einhaltung von Terminen innerhalb des Studienablaufes nach Ermessen des Prüfarztes oder geplanter Umzug während der voraussichtlichen Studiendauer.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 63 Zentren in sechs Ländern durchgeführt (Anzahl der Zentren in Klammern): Indien (10), Kolumbien (4), Rumänien (6), Russland (10), Ukraine (9) und USA (24) <u>Sponsor der Studie:</u> Sunovion Pharmaceuticals, Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in vier Gruppen im Verhältnis 1:1:1:1 randomisierten Patienten erhielten: ▪ 80 mg/Tag Lurasidon + Placebo ▪ 160 mg/Tag Lurasidon + Placebo ▪ 600 mg/Tag Quetiapin XR + Placebo ▪ Placebo **Screening und Studienbeginn** Die Patienten wurden während einer bis zu 14-tägigen Screeningphase auf ihre Eignung für die Teilnahme an der Studie überprüft. Während dieser Zeit wurden die Psychopharmaka gemäß der Herstellerangaben abgesetzt. Das Absetzten der Medikamente erfolgte erst nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung und wurde durch den Prüfarzt überwacht. Alle für die Studie geeigneten Patienten durchliefen eine 3-7-tägige *Wash-out*-Phase unter Placebobehandlung. Im Verlauf dieser Zeit wurden die Patienten stationär behandelt. Während der *Wash-out*-Phase im einfachblinden Design, erhielten die Patienten (überkapselte) Placebotabletten, welche den Lurasidon- und Quetiapin XR-Kapseln optisch entsprachen. Alle Patienten schlossen die *Wash-out*-Phase (3-7 Tage) ab, bevor sie in eine der Behandlungsgruppen randomisiert wurden. **Doppelblinde Behandlungsphase** In den ersten drei Wochen wurden die Patienten stationär behandelt. Die Patienten konnten nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase (Tag 21) aus der stationären Behandlung entlassen werden, wenn sie alle Kriterien für eine Entlassung erfüllten. Für die Studie geeignete Patienten wurden in einen der vier Studienarme randomisiert und erhielten die verblindete Studienmedikation, Lurasidon (80 mg/Tag oder 160 mg/Tag) bzw. das entsprechende Placebo oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Quetiapin XR (600 mg/Tag) bzw. das entsprechende Placebo zu den Visiten 4, 5, 6, 7, 8 und 9. **Intervention pro Studienarm** 1. Studienarm: N = 125 Patienten **80 mg/Tag Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid)** Darreichungsform: 80 mg-Kapseln (überkapselte Tabletten) Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Wasser Dosierung: 80 mg einmal täglich abends während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit 2. Studienarm: N = 121 Patienten **160 mg/Tag Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid)** Darreichungsform: 160 mg-Kapseln (überkapselte Tabletten) Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Wasser Dosierung: An Tag 1 und 2 erhielten die Patienten zunächst 120 mg Lurasidon. Ab Tag 3 wurde die Dosis auf 160 mg einmal täglich erhöht. Die Einnahme erfolgte einmal täglich abends während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit 3. Studienarm: N = 120 Patienten **600 mg/Tag Quetiapin XR (Seroquel XR®)** Darreichungsform: 600 mg-Kapseln (überkapselte Tabletten) Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Wasser Dosierung: Die Patienten erhielten in den ersten zwei Tagen 300 mg Quetiapin XR pro Tag. Anschließend wurde die Dosis auf 600 mg/Tag erhöht. Die Einnahme erfolgte einmal täglich abends während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit 4. Studienarm: N = 122 Patienten **Placebo für Lurasidon oder Quetiapin XR** Darreichungsformen: • Lurasidonplacebo: überkapselte Tabletten, die optisch den Lurasidonkapseln entsprachen • Quetiapin XR-Placebo: überkapselte Tabletten, die optisch den Quetiapin XR-Kapseln entsprachen Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Wasser Dosierung: Einmal täglich abends während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit Die Prüfmedikation wurde in Blistern mit Reihen zu jeweils zwei Kapseln ausgegeben, die jeder Patient täglich einnehmen musste: Die erste Kapsel enthielt entweder 2 x Lurasidon 40 mg und 2 x Placebo oder 4 x Lurasidon 40 mg oder 4 x Placebo. Die zweite Kapsel enthielt entweder 1 x Quetiapin XR 300 mg und 1 x Placebo (Initial-Phase) oder 2 x Quetiapin XR 300 mg (Verum-Phase) oder 2 x Placebo. Alle Untersuchungen im Rahmen der Studie erfolgten in einem Zeitraum von 8-20 Stunden nach der abendlichen Medikamenteneinnahme.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Lurasidon: In dieser Studie wurden überkapselte Tabletten mit 80 mg oder 160 mg Lurasidon angewendet. Diese wurden in Blistern aufbewahrt und waren 24 Monate bei einer Lagertemperatur < 30 °C haltbar. **Quetiapin XR:** In dieser Studie wurden überkapselte Tabletten verwendet, die 600 mg Olanzapin XR enthielten. **Placebo:** Zur Verblindung der Studienmedikation wurden jeweils optisch identische überkapselte Tabletten als Placebo für Lurasidon bzw. überkapselte Tabletten als Placebo für Quetiapin XR bereitgestellt. **Kriterien für die Entlassung aus der stationären Behandlung nach erfolgreichem Abschluss von 21 Tagen der doppelblinden Phase:** 1) Der Patient war nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch stabil und eignete sich für die Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung; 2) Relevante klinische Verbesserung basierend auf einem CGI-S Score ≤ 3; 3) Kein drohendes Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung; 4) Lebensumstände, welche ein Fortbestehen der Sicherheit für den Patienten gewährleisteten, sowie den Kontakt mit dem Behandlungsteam für die restliche Studiendauer ermöglichten; 5) Eine zuverlässige Kontaktperson (Familienmitglieder oder Betreuungsperson), welche sich dazu bereit erklärte die Einhaltung der Studienbehandlung in der Zeit außerhalb der stationären Behandlung zu überwachen.
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	**Primärer Endpunkt:** ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (80 und 160 mg/Tag) bei der Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie (mittels der Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. [DSM-IV] diagnostiziert) im Vergleich zu Placebo. Die Wirksamkeit wurde anhand der mittleren Veränderung des Gesamtscores auf der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) nach sechs Behandlungs¬wochen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt. **Sekundäre Endpunkte:** ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (80 und 160 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo. Diese wurde anhand der mittleren Veränderung des Scores auf der Skala für den klinischen Gesamteindruck zum Schweregrad der Erkrankung (CGI-S, engl. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) nach sechs Behandlungswochen gegenüber dem Ausgangswert ermittelt; ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (80 und 160 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo anhand der mittleren Veränderung des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		PANSS-Gesamt an Tag 4 gegenüber dem Ausgangswert; ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon (80 und 160 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Verbesserung assoziierter depressiver Symptome. Die Wirksamkeit wurde anhand der mittleren Veränderung des Scores auf der *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) nach sechs Behandlungswochen im Vergleich zum Ausgangswert ermittelt; ▪ Beurteilung Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin XR bei der Behandlung kognitiver Einschränkungen, die in Zusammenhang mit der Schizophrenie stehen. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt in Woche sechs; ▪ Beurteilung der Wirksamkeit von Quetiapin XR im Vergleich zu Placebo. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgt zu Studienende (Woche 6) anhand des PANSS-Gesamt; ▪ Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit, gemessen anhand des Anteils an Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs) sowie dem Anteil an Studienabbrechern aufgrund von UEs und schwerwiegenden UEs (SUEs); ▪ Bestätigung der Verträglichkeit und Sicherheit des Behandlungsbeginns mit Lurasidon in Dosen von 80 und 160 mg/Tag. Hierzu wurden folgende Parameter herangezogen: Befund der körperlichen Untersuchung, Blutdruck, Körpergewicht, BMI, Taillenumfang, UE, EKG, Laborwerte (z. B. Konzentrationen von Prolaktin und Studienmedikation im Plasma), Barnes Akathisia Scale (BAS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson-Angus Scale (SAS) und Dokumentation des Menstruationszyklus bei weiblichen Studienteilnehmern.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Relevante Änderung der Zielkriterien aus Protokolländerung Nr.1 vom 19. August 2008:** ▪ Änderung eines sekundären Endpunktes (vierter Bulletpoint) bezüglich der Wirksamkeit von Lurasidon bei der Behandlung von Wahrnehmungsstörungen im Zusammenhang mit Schizophrenie. **Relevante Änderung der Zielkriterien aus Protokolländerung Nr.3 vom 31. März 2010:** ▪ Ein sekundärer Hauptwirksamkeitsendpunkt (PANSS-Gesamt an Tag 4) wurde in den Abschnitt „weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte“ verschoben. ▪ Die Epworth-Schläfrigkeits-Skala und *Quality of Well-being-Self Administered Version* (QWB-SA) wurden dem Abschnitt „weitere sekundäre Endpunkte“ hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Gruppengröße von N = 120 jeweils für 80 mg Lurasidon und 160 mg Lurasidon pro Tag im Vergleich zu Placebo bietet eine Teststärke von 82 % für alle signifikanten Vergleiche oder 98 % für die Nullhypothese „kein Unterschied zu Placebo“ zur Überprüfung der primären Hypothese (Bonferroni-basierte Gatekeeping-Prozedur, Familie F1). Diese Schätzung erfolgte unter der Annahme, dass sich der Unterschied bezüglich der Verbesserung des PANSS-Gesamt (Ausgangswert versus Wert nach sechs Behandlungswochen) zwischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		der Placebobehandlung und der Lurasidonbehandlung auf acht Punkte für 80 mg Lurasidon und auf zehn Punkte für 160 mg Lurasidon beläuft, jeweils mit einer Standardabweichung (SD) von 19 Punkten. Unter dieser Voraussetzung wird bei einer Gruppengröße von 120 Patienten die Nullhypothese „kein Unterschied zu Placebo“ für mindestens eine Lurasidondosierung zu Recht verworfen. Diese Berechnungen der Teststärke beruhen auf Ergebnissen der Monte-Carlo-Computersimulation unter Verwendung der erwarteten Effektgröße aus den Phase-II-Lurasidonstudien (D1050006 und D1050196). Die gesamte familienspezifische Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler 1. Klasse) bleibt somit unter 5 %. Gleichzeitig liefert die geplante Gruppengröße von N = 120 jeweils für 80 mg Lurasidon, 160 mg Lurasidon für den Vergleich gegen Quetiapin XR bezüglich der Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten eine Teststärke von 91 % um eine erwartete Effektgröße von 0,4 nach sechs Behandlungswochen festzustellen, unter Verwerfung der Nullhypothese „kein Unterschied zu Quetiapin XR“ für mindestens eine Lurasidon-Dosierung.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht vorgesehen. **Kriterien für einen Studienabbruch der Patienten** Folgende Gründe führten zu einem Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation: • Die Patientin wurde während der Studie schwanger; • Auf Wunsch des Patienten; • Der Hauptprüfer oder Arzt auf dem *US Food and Drug Administration* Formular 1572 war der Meinung, dass ein Studienabbruch im besten Interesse des Patienten sei; • Nichteinhaltung der Dosierung, Bewertungen oder weiterer Studienanforderungen. Sollte ein Patient aufgrund eines UE die Studie abbrechen/oder ausgeschlossen werden, so musste der Prüfarzt oder Studienkoordinator dies dem Sponsor oder seinem Beauftragten unverzüglich melden (Telefon oder Fax). Obwohl sich die antipsychotische Wirkung von Dopamin D2-Rezeptor (D2) Antagonisten erst nach 3 bis 6 Wochen vollständig entfaltet, war eine wesentliche und andauernde Verschlechterung nach der Randomisierung ein Grund zur Besorgnis; gemäß Einschätzung des Prüfarztes konnte daher ein Patient aufgrund mangelnder Wirksamkeit ausgeschlossen werden. Wies ein Patient eine Steigerung des PANSS Gesamt von mindestens 20 % auf, so sollten die Prüfarzte den klinischen Monitor bezüglich eines Ausschlusses des Patienten aus der Studie konsultieren. Eine wesentliche klinische Verschlechterung ist anhand von Bewertungsskalen schwer zu quantifizieren, daher wurde sich auf die Einschätzung des Prüfarztes bei dieser Entscheidung verlassen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur	Randomisierung anhand computergenerierter Zufallszahlen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
	Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung , Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte ohne Stratifizierung im Verhältnis 1:1:1:1 in die Behandlungsarme Lurasidon 80 mg, Lurasidon 160 mg, Quetiapin XR oder Placebo.
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	Nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses und Aufnahme in die Screeningphase wurde jedem Patienten unter Einsatz des *Interaktive Voice Response System* (IVRS) eine individuelle achtstellige Patienten-Identifikationsnummer (PID) zugeteilt. Falls ein Patient nicht zur eigentlichen Studie zugelassen wurde, konnte die PID nicht auf einen anderen Teilnehmer übertragen werden. Sobald ein Patient in die *Wash-out*-Phase eintrat, wurde ihm durch das IVRS ein Medikationsset zugeteilt. Erfüllte der Patient nach der 3-7-tägigen *Wash-out*-Phase noch immer die Einschlusskriterien, erfolgte die doppelblinde Randomisierung mittels IVRS. Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung der Medikation war gewährleistet. Randomisierungsdaten wurden durch Anwendung des IVRS streng vertraulich behandelt und waren bis zur Offenlegung der zugeordneten Behandlung aller Versuchspatienten nach der Schließung der Datenbank beim Abschluss der Studie nur berechtigten Personen zugänglich. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle beschränkt und entsprechend zu dokumentieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die individuelle PID wies über das IVRS den Patienten automatisch einer Behandlungsgruppe zu und ermöglichte im weiteren Studienverlauf eine eindeutige Zuordnung der erhobenen Daten und Messwerte.
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?	Doppelblindstudie Patienten, Behandler und Beurteiler waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. Die Erzeugung der Patientennummern, der Randomisierungssequenzen und die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgten beim Sponsor und seinen Beauftragten. Behandler und Untersucher hatten dazu keinen Zugang. a) Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch Überkapselung jeweils der Lurasidon- und der Seroquel XR®-Tabletten (Quetiapin XR) sowie durch den Einsatz von nicht unterscheidbaren Placebopräparaten unter Anwendung der *Double-Dummy*-Technik. Jeder Patient musste täglich zwei Kapseln einnehmen, ungeachtet des Behandlungsarmes. b) Das Studienpersonal konnte über das IVRS die jeweiligen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Medikationssets unter Verblindung zuordnen und verteilen. Nicht nur den Patienten sondern auch dem Studienpersonal war eine individuelle Identifikationsnummer (PIN) zugeteilt, die nur streng personenbezogen verwendet werden durfte. Zur Aufhebung der Verblindung wurde ebenfalls ausschließlich das IVRS verwendet. Diese Maßnahme durfte jedoch nur bei absoluter Notwendigkeit ergriffen werden, z. B. um das Wohlergehen des Patienten zu gewährleisten, und musste dokumentiert werden. Zuvor sollten jedoch alle alternativen Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um eine Aufhebung der Verblindung zu vermeiden. c) Die primäre Datenanalyse erfolgte anhand erweiterter Identifikationsnummern, die neben dem achtstelligen Zahlencode und der Nummer des Prüfzentrums Informationen zu Alter, Abstammung, ethnischer Herkunft und Geschlecht enthielten. Erst nach Abschluss der Studie, einschließlich Abschluss der Datenerhebung, wurden die Randomisierungsdaten zur Datenanalyse offengelegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Vermeidung von Verzerrungen und zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein *Double-Dummy*-Verfahren angewendet. Jeder Patient erhielt zu jedem Einnahmezeitpunkt jeweils zwei Kapseln: ▪ Die erste Kapsel enthielt vier Tabletten, entweder zweimal 40 mg Lurasidon (80 mg) und zweimal Placebo oder dreimal 40 mg Lurasidon (120 mg) und einmal Placebo (Initialphase Tag 1 und 2 des Lurasidon-160 mg-Behandlungsarms) oder viermal 40 mg Lurasidon (160 mg) oder viermal Placebo. ▪ Die zweite Kapsel enthielt zwei Tabletten, entweder eine Tablette mit 300 mg Quetiapin XR und eine Placebotablette (Initialphase Tag 1 und 2) oder zwei Tabletten mit 300 mg Quetiapin XR (Verumphase) oder zwei Placebotabletten. Insgesamt musste also jeder Patient täglich zwei Kapseln mit vier bzw. zwei eingeschlossenen Tabletten einnehmen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Datasets für die Analyse** **Analysepopulation** *ITT-Population* Die Primärpopulation für die Wirksamkeitsanalyse war die ITT-Population. Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, über einen PANSS- oder CGI-S-Ausgangswert verfügten und über mindestens einen PANSS und CGI-S Messwert nach Studienbeginn für die Wirksamkeitsanalyse verfügten, wurden in die Wirksamkeitsanalyse der ihnen zugeteilten Behandlungsgruppe einbezogen. Patienten, die nur über eine PANSS-Ausgangswertmessung und eine CGI-S Bestimmung nach Studienbeginn verfügten, oder umgekehrt, wurden der ITT-Population nicht zugeordnet. *PP-Population* Patienten, die dem Protokoll abwichen, wurden aus der ITT-Population entfernt. Die verbliebenen Patienten bildeten die Per-Protocol (PP)-Population.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Protokollabweichungen umfassten: • Positiver Drogentest nach Studienbeginn während der doppelblinden Phase (bis Woche 6) wobei die Anwendung eines ärztlich verschriebenen Arzneimittels, welches das positive Testergebnis verursacht haben könnte, ausgeschlossen wurde (bestätigt durch eine medizinische Überprüfung); • Verabreichung der falschen doppelblinden Studienbehandlung; • Die Wirksamkeitsparameter wurden Patienten zu Studienbeginn nicht erhoben und keine Erhebung der Wirksamkeitsparameter nach Studienbeginn; • Kontinuierliche Behandlung mit der Studienmedikation von weniger als 14 Tagen; • Verstoß gegen die Ein- oder Ausschlusskriterien, einschließlich vorherige Behandlung mit Lurasidon; • Entblindung des Patienten; • Studienabbruch aufgrund einer Protokollverletzung; • Compliance gegenüber der Studienmedikation < 75 % oder > 125 %; • Einnahme eines verbotenen Medikaments, oder ein erlaubtes Medikament wurde in einer verbotenen Dosis an mehr als einem Tag eingenommen, während der doppelblinden Behandlungsphase, mit Ausnahme von Medikamenten, mit dessen Einnahme am letzten Tag der Behandlung begonnen wurde. *Safety-Population* Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der doppelblinden Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Behandlungsgruppe der Sicherheitsanalyse für den jeweiligen Patienten wurde durch die tatsächliche Behandlung festgelegt. **Wirksamkeitsanalyse** **<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u>** **Gemischte Modelle für wiederholte Messungen** Der Primärparameter der Wirksamkeitsanalyse war die Veränderung des PANSS-Gesamt in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert, berechnet anhand eines MMRM-Modells mit eingeschränkter maximaler Wahrscheinlichkeitsschätzung, unter Annahme einer unstrukturierten Kovarianzmatrix. Das Modell schloss die Faktoren gepoolte Zentren, Zeit (einschließlich sämtlicher geplanter Visiten nach Studienbeginn, die als Kategorialvariable modelliert wurden), Ausgangswert des PANSS-Gesamt, Behandlung und Interaktion der Behandlung und Zeit ein. Die Kenward-Rogers Methode diente zur Berechnung der Freiheitsgrade. Die Termini Behandlung und Interaktion der Behandlungszeit erlaubten den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu den geplanten Zeitpunkten. Die Behandlungsunterschiede wurden anhand der Kontraste für die Behandlungszeit-Faktoren berechnet. Diese Methodik diente dem Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich der Veränderungen zu den verschiedenen Zeitpunkten gegenüber dem Ausganswert. Der Primärvergleich erfolgte für die ITT-Population in Woche sechs. Die Analyse wurde auch mit der PP-Population durchgeführt. Paarweise

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Vergleiche umfassten jeweils jede Lurasidondosis-Gruppe versus Placebo und Quetiapin XR versus Placebo. P-Werte, resultierend aus den Vergleichen aus Woche sechs der Lurasidondosen versus Placebo, wurden an den multiplen Vergleich mittels der Gatekeeping-Prozedur nach Hommel angepasst. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung mit den entsprechenden Kontrasten zwischen PANSS-Gesamt und Dosis wurden ebenfalls mit dem MMRM-Modell berechnet. Ein linearer Trendtest wurde für Placebo und für die beiden Lurasidondosis-Gruppen durchgeführt, ebenso wie paarweise Kontraste zwischen den beiden Lurasidondosis-Gruppen. Quetiapin XR wurde nicht in die Analyse der Dosis-Wirkungs-Kurve einbezogen. **Analyse der Kovarianz nach Visite und LOCF-Endpunkt** In einer unterstützenden Analyse wurde die Veränderung des PANSS-Gesamt zum Woche 6 LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgewertet, mit PANSS-Gesamt, gepoolte Zentren und Behandlung als Effekte. Die beobachtete Veränderung des PANSS-Gesamt gegenüber dem Ausgangswert wurde für die Zeitpunkte Studienbeginn, Tag 4, sowie für Wochen 1 bis 6, jeweils pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Behandlungsunterschiede für den Ausgangswert der PANSS-Daten basierten auf eine Varianzanalyse (ANOVA), adjustiert an gepoolte Zentren. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem PANSS-Gesamt und Dosis wurden ebenfalls mittels entsprechender Kontraste anhand eines ANCOVA-Modells in Woche sechs und zum Woche sechs LOCF-Endpunkt berechnet. Diese Analyse verglich die beiden Lurasidondosis-Wirkungsspiegel mit paarweisen Kontrasten zwischen den beiden Lurasidondosis-Gruppen. Ein linearer Trendtest wurde für die Placebo- und die beiden Lurasidondosis-Gruppen durchgeführt. Quetiapin XR wird nicht in die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung einbezogen. **Zusammenfassung nach Kohorten** In einer zusätzlichen Analyse wurden die Patienten entsprechend jener Visite gruppiert, zu welcher sie die Studienteilnahme abbrachen oder abschlossen. Die beobachteten PANSS-Gesamt wurden nach Abschlusskategorie, Behandlung und Visite (vor der Abschlussvisite und einschließlich der Abschlussvisite) zusammengefasst. Die Mittelwerte dieser Zusammenfassung wurden für die ITT- und PP-Population geplottet. Eine ähnliche Analyse wurde anhand der Dispositionskategorien durchgeführt, um die Patienten auf Basis der Studienabbruch-Gründe zu klassifizieren. **Analyse der Zentren** Es wurden zusätzliche Analysen mit dem Primärparameter durchgeführt, um die Beständigkeit des Behandlungseffektes über die Studienzentren hinweg zu ermitteln. Ein Modell für wiederholte Messungen untersuchte die Veränderung des Ausgangswertes des PANSS-Gesamt mit Visite, Ausgangswert, Behandlung, Interaktion der Behandlung nach Visite, gepoolten Zentren und Interaktion der Behandlung nach gepoolten Zentren als fixe Effekte, unter Annahme einer unstrukturierten Kovarianzmatrix.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Analyse der sekundären Endpunkte Die sekundäre Hauptwirksamkeitsvariable, die Veränderung des CGI-S-Scores in Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert, wurde mit dem gleichen MMRM-Modell analysiert, wie der PANSS Gesamt und wurde zur Adjustierung an multiple Vergleiche in die Gatekeeping-Prozedur nach Hommel eingeschlossen. Dies wurde für die ITT- und PP-Population durchgeführt. Die Veränderung des CGI-S-Scores zu den geplanten Visiten und dem LOCF-Endpunkt der Woche sechs gegenüber dem Ausgangswert wurde ebenfalls mit einer ANCOVA als unterstützende Analyse durchgeführt, mit den Effekten Ausgangswert, gepoolte Zentren und Behandlung. Zusammenfassungen wurden für den Abbruchgrund und nach Abbruchkategorie-Kohorten angefertigt. Die gleichen Verfahren, wie für die Subgruppenanalyse, wurden auch beim CGI-S-Score eingesetzt. **Analyse weiterer Endpunkte** Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 20 % gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt zum LOCF-Endpunkt der Woche sechs wurden als „Responder“ definiert. Es wurde eine logistische Regression durchgeführt, wobei der 0-1 Responder-Indikator als die abhängige Variable diente. Die Behandlung wurde als Kategorialfaktor definiert und der Ausgangswert des PANSS-Gesamt als Kovariante. Die p-Werte für die Kontraste jeder Lurasidondosis-Gruppe versus Placebo wurden mit der Hommel-Prozedur angepasst. Ein Cochran-Armitage-Trendtest wurde für die Placebo- und die beiden Lurasidon-Behandlungsgruppen mit diesem Ergebnis durchgeführt. Quetiapin XR wurde in den Cochran-Armitage-Trendtest nicht einbezogen. Vergleichbare Responder-Klassifikationen erfolgten bei Patienten, die eine Verbesserung von 30 %, 40 % und 50 % oder höher bezogen auf den Ausgangswert des PANSS-Gesamt zum LOCF-Endpunkt der Woche 6 aufwiesen. Die in der ANCOVA beschriebenen Verfahren pro Visite und LOCF-Endpunkt wurde für folgende Wirksamkeitsvariablen anhand der ITT-Population durchgeführt: • Veränderung des PANSS-Positivsubscores an Tag 4, Woche 1 bis 6 und dem LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert; • Veränderung des PANSS-Negativsubscores an Tag 4, Woche 1 bis 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert; • Veränderung des Scores auf der PANSS Subskala für Allgemeinsymptome an Tag 4, Woche 1 bis 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert; • Veränderung des PANSS-Reizbarkeitsubscores an Tag 4, Woche 1 bis 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert; • Veränderung des MADRS-Gesamtscores in Woche 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert • Veränderung des CogState computergesteuerten kognitiven kompositiven Scores und jeder der sieben kognitiven Bereiche in Woche 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert; • Veränderung des NSA-16-Gesamtscores in Woche 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		• Veränderung des UPSA-B-Gesamtscores in Woche 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert • Veränderung des *Epworth Sleepiness Scale*-Gesamtscores in Woche 3, 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert • Veränderung des MSQ-Scores in Woche 6 und LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert Die entsprechenden p-Werte der Tests zu den Behandlungsunterschieden zwischen jeder Lurasidondosis-Gruppe versus Placebo und Quetiapin XR versus Placebo wurden mit einem ANCOVA-Modell berechnet, mit Behandlung, gepooltem Zentrum und Ausgangswert als fixe Effekte. Bei diesen Analysen wurden nur jene nach geografischer Region, sowie nach den Regionen Nord-Amerika- und nicht Nord-Amerika mit der ITT-Population durchgeführt, die den PANSS-Subscore und MADRS-Gesamtscore betrafen. Der QWB-SA-Gesamtscore der Woche sechs und der LOCF-Endpunkt wurden mittels ANCOVA, basierend auf der ITT-Population, ausgewertet. **Sicherheit** **Unerwünschte Ereignisse** Die unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAEs, engl. *Treatment-emergent adverse events*) wurden als unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Tag der ersten Dosis und bis zu 7 Tagen nach Abbruch der Studienmedikation oder, bei Patienten, welche die Behandlung im Rahmen der Verlängerungsstudie fortsetzten, bis zur letzten Dosis in der doppelblinden Phase, definiert. Alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum nach Beginn der Verlängerungsstudie, aber vor der ersten Dosis dieser Studie, wurden in der Verlängerungsstudie separat zusammengefasst. Die unerwünschten Ereignisse wurden anhand des MedDRA-Wörterbuches Version 11.1 definiert. Die unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden durch die Anzahl und dem Anteil an Patienten mit jeglichem unerwünschten Ereignis, mit einem unerwünschten Ereignis gemäß SOC (Systemorganklasse) und *Preferred Term* und durch Darstellung von jedem einzelnen TEAE zusammengefasst. Zusammenfassungen des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) und der Ergebnisse wurden ebenfalls erstellt. Die Anzahl und der Anteil an Patienten ohne TEAE, mit mindestens einem TEAE, mit mindestens einem mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehendem TEAE, einem durch extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)-bedingtem TEAE mit oder ohne Akathisie, mindestens einem schwerwiegendem TEAE und die Anzahl an Todesfällen, wurden pro Behandlungsgruppe dargestellt. Eine kombinierte Lurasidonbehandlungs-Gruppe mit beiden Dosen (80 mg/Tag und 160 mg/Tag) wurde für den Vergleich mit Placebo separat dargestellt. Die Termini wurden nach Systemorganklasse und *Preferred Term* innerhalb jeder Systemorganklasse dargestellt. Der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen wurde im eCRF als „gering“, „moderat“ oder „schwerwiegend“ eingestuft. Die Darstellung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		der Inzidenz von TEAEs pro Behandlungsgruppe erfolgte gemäß SOC, *Preferred Term* und maximalem Schweregrad. Für die Ermittlung des maximalen Schweregrades, wurde das Ansprechen in aufsteigender Reihenfolge von minimalem Schweregrad zu maximalem Schweregrad dargestellt und als „nicht spezifiziert“, „gering“, „moderat“ und „schwerwiegend“ bezeichnet. Es erfolgte eine Zusammenfassung bezüglich des Zusammenhangs von TEAEs zur Studienmedikation, wobei diese in den Kategorien „nicht zusammenhängend“, „zusammenhängend“ und „nicht spezifiziert“ gemäß SOC und *Preferred Term* dargestellt wurden. Die folgenden drei Kategorien „möglicherweise zusammenhängend“, „wahrscheinlich zusammenhängend“ und „zusammenhängend“ wurden gepoolt, um die „zusammenhängend“-Kategorie zu bilden. Auf gleiche Weise wurden die Kategorien „wahrscheinlich nicht zusammenhängend“ und „nicht zusammenhängend“ kombiniert, um die Kategorie „nicht-zusammenhängend“ zu bilden. Unerwünschte Ereignisse mit fehlenden Angaben bezüglich des Zusammenhangs zwischen Medikament und Ereignis, wurden als „nicht-spezifiziert“ eingestuft. Eine Zusammenfassung von TEAEs in Form von *Preferred Terms*, die in Zusammenhang mit extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS) stehen, erfolgt gemäß *Preferred Term*. Die Anzahl und der Anteil an Patienten ohne oder mit jeglichem TEAE in Zusammenhang mit EPS wurden zusammengefasst. Jede Behandlungsgruppe, sowie die Inzidenz der kombinierten Lurasidongruppe wurde dargestellt. **Mögliche suizidale unerwünschte Ereignisse** Die klinische Datenbank wurde nach folgenden Termini durchsucht, um mögliche suizidale unerwünschte Ereignisse zu identifizieren: *suic*, *overdos*, *attempt*, *cut*, *gas*, *hang*, *hung*, *jump*, *mutilate*, ‘*self*r terms: *suic*, *overdos*, *attempt*, *cut*, *gas*, *hang*, *hung*, *jump*, *mutilate *poison*, *train*, *railway*, *crash*, *electr*, *asphyxia*, *suffocat*, *insulin*, *drown*, *tentamen*, *explos*, *immol*. Für jeden Patientenfall, der einem oder mehreren der obengenannten Termini entsprach, wurden die Informationen zusammengetragen und die entsprechenden Anfragen fehlender Informationen an die Studienzentren gestellt. Offensichtlich falsch-positive Suchergebnisse wurden ausgeschlossen (z. B. „Gas“ in „gastrointestial“, „cut“ in „acute“). Berichte über nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, welche in die mögliche suizidale unerwünschte Ereignis-Kategorie fielen wurden auch dargestellt. Mögliche suizidale unerwünschte Ereignisse wurden nach einer der folgenden *Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessement* (C-CASA; (34)) Kategorien klassifiziert: - Suizid abgeschlossen; - Suizidversuch; - Vorbereitung für bevorstehendes Suizidalverhalten; - Suizidgedanke; - SelbstschädigendesVerhalten ohne Suizidabsicht; - Andere, unbeabsichtigte Selbstverletzung; - Selbstschädigendes Verhalten, Suizidgedanke unbekannt; - Unzureichende Informationen. **Klinische Bewertung**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Die Proben für die Analyse von Glukose und Lipiden, Gesamtcholesterin, *Low-density Lipoprotein* (LDL)-Cholesterin, *High-density Lipoprotein* (HDL)-Cholesterin und Triglyceriden wurden im Nüchternzustand des Patienten genommen. Die Ergebnisse für diese Parameter wurden je nach Nüchternzustand separat dargestellt, d. h. ausschließlich nüchtern und gesamt. Die Veränderung vom Ausgangswert zum LOCF-Endpunkt für ausgewählte Laborparameter wurde mit einem nichtparametrischen ANCOVA-Test berechnet. Diese Analyse wurde für das Prolaktin, die Glukose, die Lipidtests, das Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride durchgeführt. Das Prolaktin wurde separat nach Geschlecht ausgewertet. Die normalen Referenzbereiche für die Laboruntersuchungen dienten als Vergleich dafür, ob die Laborwerte sich unterhalb, innerhalb oder oberhalb des normalen Bereiches befanden. Veränderungen des LOCF-Endpunkt-Ausgangswertes wurden je Behandlungsgruppe dargestellt, um den Anteil an Patienten mit Testwerten unterhalb, innerhalb und oberhalb des normalen Bereiches, anzugeben. Die *Markedly Abnormal Post Baseline Laboratory Values* (MAPLV) waren ausgewählte Laborparameter und Grenzwerte von klinischer Bedeutung. Die Patienten wurden in der Auszählung eines bestimmten MAPLV einbezogen, wenn sie diesen MAPLV mindestens einmal in der doppelblinden Phase nach Studienbeginn aufwiesen, unabhängig von dem Ausgangswert. **Auswertung der Elektrokardiogramme** Elektrokardiogrammaufnahmen wurden durch das eResearch Technologies (eRT), ein zentralisierter EKG-Dienst, durchgeführt. *Bazetts* korrigiertes QT-Intervall (QTcB) und *Fridericias* korrigiertes QT-Intervall (QTcF) wurden gemäß folgender Methode berechnet: *Bazett*: QTcB (msek) = QT (msek)/$(RR*1000)^{1/2}$; *Fridericia*: QTcF (msek) = QT (msek)/$(RR*1000)^{1/3}$. Für die Patienten in der EKG-Gruppe wurde der Ausgangswert als Mittelwert der drei Messungen von Visite 3 berechnet. Die korrigierten *Bazett* und *Fridericia* QTc-Werte bei jeder Visite nach Studienbeginn für jeden Patienten, wurden gemäß folgender Kriterien als QTc-Verlängerung klassifiziert **QTc-Verlängerung** Männer: > 450 msek oder Frauen: > 470 msek QTc > 450 msek QTc > 500 msek Zunahme vom Ausgangswert QTc ≥ 30 msek Zunahme vom ausgangswert QTc ≥ 60 msek Für andere EKG-Parameter wurden die Patienten als „normal“ oder „nicht-normal“ eingestuft. **Definition der abweichenden EKG-Werte nach Parameter**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Abweichende EKG-Parameter Herzfrequenz (Schläge pro Minute) ≥ 100 bpm PR-Intervall (msek) ≥ 210 msek QRS-Intervall (msek) ≥ 120 msek QT-Intervall (msek) > 500 msek **Vitalparameter** Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit *Markedly Abnormal Post-Baseline Vital Signs* (MAPVS) wurden für die Safety-Population pro Behandlung angegeben. Einbezogen wurden Patienten mit mindestens einem MAPVS nach Studienbeginn während der sechswöchigen Studienphase bis einschließlich zum LOCF-Endpunkt. Erfasst wurden Blutdruck, Puls, Gewicht und Temperatur. **Weitere Sicherheitsbewertungen** Die Veränderung des BAS-Gesamtscores, des AIMS-Gesamtscores und des mittleren SAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert wurden mittels ANCOVA berechnet, mit Ausgangswert, gepoolte Zentren und Behandlung als Effekte. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Ausgangsdaten wurden mit einem adjustierten ANOVA-Modell geprüft. Der AIMS-Gesamtscore wurde zu jeder Visite als „abnormal“ eingestuft, wenn bei mindestens zwei Items das Ergebnis „gering“ oder höher war oder bei mindestens einem Item das Ergebnis „moderat“ oder höher war. Ansonsten wurden vorhandene Gesamtscores als „normal“ eingestuft. Dies war eine Modifikation der Schooler-Kane-Kriterien für Tardive Dyskinesie. Die AIMS-Schweregradwerte nach Studienbeginn wurden als „verschlechtert“, „unverändert“ oder „verbessert“ eingeordnet, bezogen auf den Ausgangswert des Patienten. Einen höherer Wert als der Ausgangswert wurde als „verschlechtert“, umgekehrt ein niedrigerer Wert als „verbessert“ definiert. Der mittlere SAS-Score wurde zu jeder Visite als „abnormal“ eingestuft wenn er über 0,3 lag. Ansonsten wurden vorhandene mittlere Werte als „normal“ definiert. Für die C-SSRS wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglicher Art von Suizidgedanke oder jeglicher Gedankenbildung während der Studienphase pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die schwerwiegendste Gedankenbildung, die Intensität der Gedankenbildung (Häufigkeit, Dauer, Kontrollierbarkeit, die Abschreckung und die Gründe der Gedanken) und der Score für die Intensität der Gedankenbildung wurden ebenfalls pro Visite zusammengefasst. Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglicher Form von Suizidverhalten, wie tatsächlicher Versuch, unterbrochener Versuch, abgebrochener Versuch oder mit Vorbereitungsmaßnahmen oder –verhalten wurden ebenfalls pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die Gesamtzahl der Patienten mit jeglichem Suizidverhalten wurde pro Visite und allgemein erfasst. Die Gesamtzahl der Versuche jeglicher Form von Suizidverhalten, wie tatsächlicher Versuch, abgebrochener und unterbrochener Versuch, welche während dieser Zeit auftraten, wurden pro Visite erfasst. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglichem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		Suizidverhalten oder –Gedanken zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Veränderung des PANSS-Gesamt, ausgehend vom Wert zu Studienbeginn im Vergleich zum Zeitpunkt der planmäßigen Untersuchung nach sechs Behandlungswochen (*Last-Observation-Carried-Forward* [LOCF]-Methode) wurden Subgruppenanalysen für die ITT-Population durchgeführt. Diese erfolgten unter Berücksichtigung der Subgruppenkategorien geografische Region, Geschlecht, Abstammung (d. h. weiß, schwarz, asiatisch oder sonstige), ethnische Herkunft (d. h. hispanisch oder nicht-hispanisch) und Alter. Die geografischen Regionen umfassten Nord Amerika (U.S.A), Südamerika (Kolumbien), Europa (Rumänien, Russland, Ukraine) und Asien (Indien). Das Alter wurde in < 55 Jahre und ≥ 55 Jahre kategorisiert. Zusätzliche Subgruppenanalysen für die PANSS-Subscores erfolgten nach geografischer Region. Für jede Gruppe wurden getrennte Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit unabhängigen Termini für Behandlung, Ausgangsscore, Subgruppe, und Interaktion von Behandlung und Subgruppe vorgenommen. Weiterhin erfolgte eine Subgruppenanalyse für Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse wie z. B. Personen > 55 Jahren oder mit kardiovaskulären Erkrankungen in der Anamnese (EKG-Subgruppe) im Vergleich zur Safety-Population. Für die EKG-Änderungen (Shift von normal zu abnormal oder umgekehrt) wurden, ausgehend vom Ausgangswert im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt der planmäßigen Untersuchung nach sechs Behandlungswochen (*Last-observation-carried-forward*-Methode), Subgruppenanalysen sowohl für die Safety-Population als auch für die EKG-Subgruppe durchgeführt.
-	***Resultate***	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart Patientenfluss 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) Randomisierte Patienten: N = 488 (100 %) Lurasidon 80 mg: n = 125 (100 %) Lurasidon 160 mg: n = 121 (100 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 120 (100 %) Placebo: n = 122 (100 %) b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N = 488 (100 %) Lurasidon 80 mg: n = 125 (100 %) Lurasidon 160 mg: n = 121 (100 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 120 (100 %) Placebo: n = 122 (100 %) c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (ITT):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
		N = 482 (98,8 %) Lurasidon 80 mg: n = 125 (100 %) Lurasidon 160 mg: n = 121 (100 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 116 (96,7 %) Placebo: n = 120 (98,4 %)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Aus der Gesamtpopulation von 488 randomisierten Patienten wurden insgesamt 135 Patienten aus verschiedenen Gründen von der Studie ausgeschlossen: Unzureichendes klinisches Ansprechen: N = 62 (13 %): Lurasidon 80 mg: n = 16 (13 %) Lurasidon 160 mg: n = 12 (10 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 6 (5 %) Placebo: n = 28 (23 %) Unerwünschte Ereignisse: N = 18 (4 %): Lurasidon 80 mg: n = 5 (4 %) Lurasidon 160 mg: n = 4 (3 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 4 (3 %) Placebo: n = 5 (4 %) *Lost to follow-up*: N = 2 (< 1 %): Lurasidon 80 mg: n = 1 (< 1 %) Lurasidon 160 mg: n = 1 (< 1 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 0 Placebo: n = 0 Protokollverletzung: N = 1 (< 1 %): Lurasidon 80 mg: n = 1 (< 1 %) Lurasidon 160 mg: n = 0 Quetiapin XR 600 mg: n = 0 Placebo: n = 0 Widerruf des Einverständnisses: N = 48 (10 %): Lurasidon 80 mg: n = 12 (10 %) Lurasidon 160 mg: n = 9 (7 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 13 (11 %) Placebo: n = 14 (11 %) Administrative Gründe: N = 4 (< 1 %): Lurasidon 80 mg: n = 1 (< 1 %) Lurasidon 160 mg: n = 2 (2 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 0 Placebo: n = 1 (< 1 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050233
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie (erste Untersuchung): 21. Oktober 2008 Ende der Studie (letzter Besuch des letzten Patienten): 02. Juni 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Durchführung und Beendigung der Studie erfolgten plangemäß.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

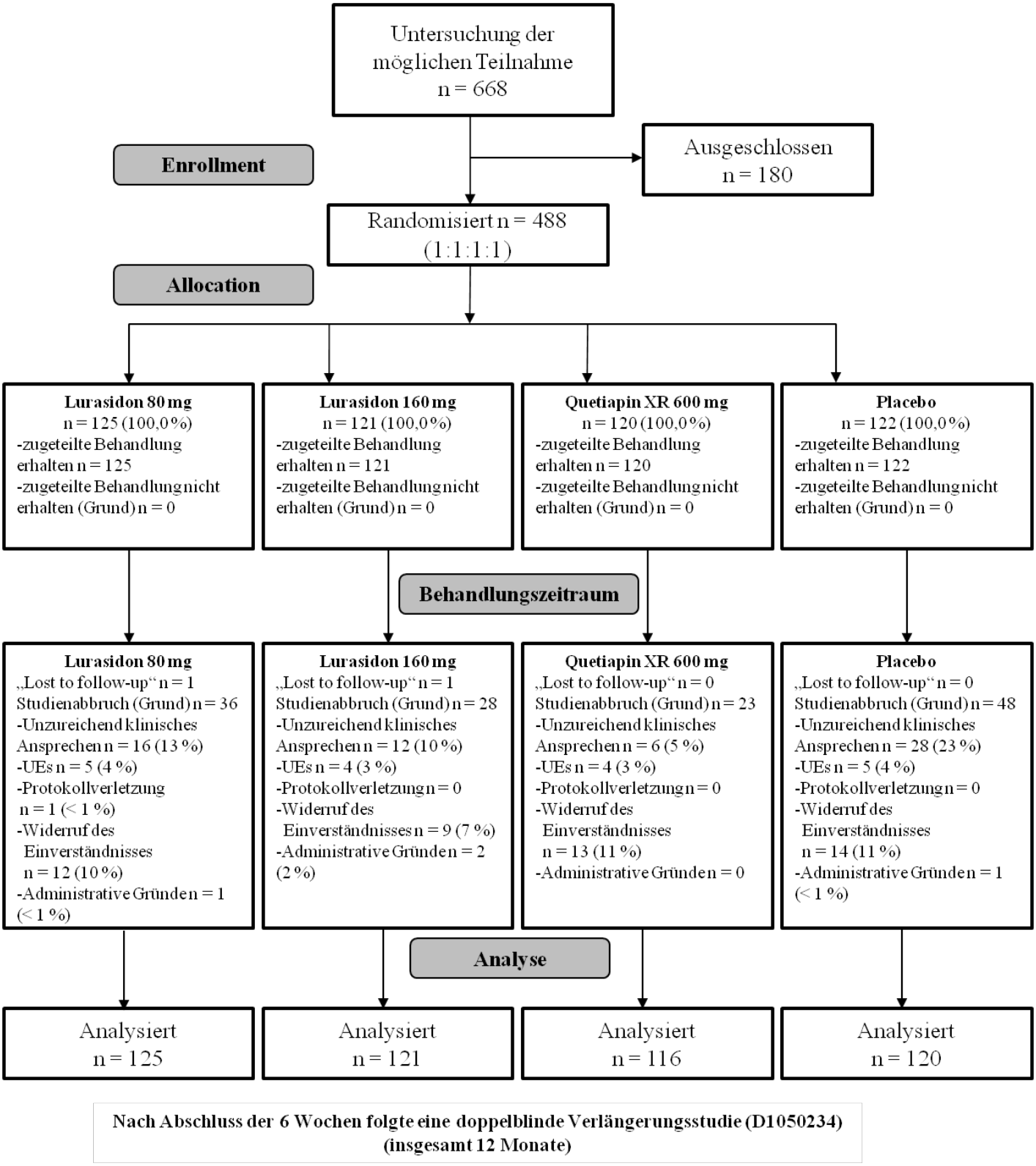

Abbildung 388: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1050233

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1050234

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Ziele der Studie:** ▪ Das primäre Studienziel war die Beurteilung der antipsychotischen Langzeitwirksamkeit von Lurasidon (40 mg/Tag bis 160 mg/Tag) im Vergleich zu Quetiapin XR (200 mg/Tag bis 800 mg/Tag) bei der Behandlung von schizophrenen Patienten, die im Rahmen der vorherigen sechswöchigen Studie D1050233 bereits ein klinisches Ansprechen auf die Behandlung mit Lurasidon oder Quetiapin XR gezeigt hatten. Die Langzeitwirksamkeit wurde anhand der Zeit bis zum Wiederauftreten schizophrener Symptome gemessen. ▪ Die sekundären Ziele waren: - die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin XR bei der Behandlung eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten, welche in Verbindung mit der Schizophrenie stehen. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte in Monat 6; - die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon, gemessen am Anteil an Patienten mit UEs, Studienabbrechern aufgrund von UEs und SUEs; - die Beurteilung der Langzeitwirksamkeit, -Sicherheit und -Verträglichkeit von Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin XR. **Hypothese:** Eine Behandlung mit Lurasidon ist einer Therapie mit Quetiapin XR bezüglich der Rückfallprävention bei Patienten mit chronischer Schizophrenie nicht unterlegen.
-	***Methoden***	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit variabler Dosis Für die Teilnahme an der Studie wurden jene Patienten zugelassen, welche die vorangegangene Studie D1050233 zur Wirksamkeit von Lurasidon abgeschlossen hatten (Tag 42, Visite 10) und sämtliche Einschlusskriterien erfüllten. In einer *Run-in*-Phase von Tag 0 bis 6 wurden Patienten, die in der Studie D1050233 Lurasidon (80 oder 160 mg/Tag) oder Placebo erhalten hatten, zunächst mit 120 mg Lurasidon pro Tag behandelt. Danach erfolgte entsprechend der klinischen Erfordernisse eine individuelle Anpassung der Dosis im Bereich von 40 bis 160 mg/Tag (jeweils das Vielfache von 40 mg). Patienten, welche in Studie D1050233 eine Behandlung mit 600 mg/Tag Quetiapin XR erhalten hatten, wurden während der *Run-in*-Phase zunächst weiterhin mit 600 mg Quetiapin XR/Tag behandelt. Auch in dieser Gruppe konnte ab Tag 7 die Dosis entsprechend dem klinischen Ansprechen individuell auf Tagesdosierungen von 200 bis 800 mg Quetiapin XR eingestellt werden. Die Dosis der beiden Medikationen konnte in der folgenden 12-monatigen Behandlungsphase in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		wöchentlichen Abständen neu den Erfordernissen entsprechend angepasst werden. Die Randomisierung erfolgte indirekt über die in Studie D1050233 erfolgreich behandelten Patienten. In dieser Studie wurden die eingeschlossenen Patienten zu den Gruppen Lurasidon 80 und 160 mg/Tag, 600 mg/Tag Quetiapin XR sowie Placebo im Verhältnis 1:1:1:1 aufgeteilt. In Studie D1050234 wurden die drei genannten Gruppen Lurasidon 80 und 160 mg/Tag sowie Placebo zur Behandlungsgruppe Lurasidon (flexible Dosis) zusammengeführt. Die Behandlungsgruppe Quetiapin XR wurde beibehalten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 27. Mai 2008 wurde insgesamt dreimal geändert: **Protokolländerung Nr.1 vom 19. August 2008:** ▪ Die Erhebung des Verblindungszustands wurde aus der Studie gestrichen; ▪ Zusätzliche *Intent-to-Attend* Beurteilung bei den Visiten 1E bis 13E ▪ Erläuterung des Einsatzes von Zolpidem und Temazepam als Begleitmedikation. Zolpidem CR wurde als zulässige Begleitmedikation hinzugefügt ▪ Austausch der *Quality of Well-Being* Skala gegen die *Quality of Well-Being* Skala in der Version für Selbst-Administration für die Beurteilungen an Visiten 5E (Monat 3), 8E (Monat 6) und 14E (Monat 12) ▪ Neu: Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Medikation beim Screening, zu Visite 8E (Monat 6) und Visite 14E (Monat 12) ▪ Es wurden neue Referenzen hinzugefügt **Protokolländerung Nr.2 vom 19. August 2009:** ▪ Zusätzliche C-SSRS-Befragungen bei allen Visiten außer Visite 1E **Protokolländerung Nr.3 vom 06. Juni 2011:** ▪ Erläuterung: Die Ausgangswerte für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden auf Tag 0 der D1050233-Studie (Basisausgangswert) und Tag 42 der D1050233-Studie (Erweiterungsausgangswert) festgelegt. ▪ Die folgenden Endpunkte wurden als Wirksamkeitsendpunkte von besonderem Interesse ergänzt: CGI-S, *Epworth*- Schläfrigkeits-Skala (ESS), Lebensqualitätsscore (QWB-SA), MSQ-Skala (Medikationszufriedenheit). Zusätzlich wurde spezifiziert, dass vom PANSS der Gesamtwert, die Unterskalen und Symptomfaktorscores evaluiert werden, einschließlich des PANSS Subscores für Allgemeinsymptome, des kognitiven Scores und fünf Symptomfaktorscores. ▪ Bei der Primäranalyse mit dem Cox-proportionalen *Hazard* Modell wurde das Behandlungsland als Kovariable hinzugefügt. ▪ Der Äquivalenzbereich für die *Hazard Ratio* wurde von 1,6 auf 1,93 erhöht. Der ursprünglich angenommene Bereich für die *Hazard Ratio* von 1,6 entspricht einer Rückfallquote von 50 % versus 35 % für Lurasidon bzw. Quetiapin XR (eine 15 %-ige Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den Unterschied zwischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Rückfallquoten). Die ursprünglich angenommenen Rückfallquoten erscheinen zu hoch gesetzt in Anbetracht der beobachteten allgemeinen verblindeten Rückfallquote in dieser Studie zum Zeitpunkt 7. April 2011 (einschließlich Placebo-Patienten) von 27 %; daher ist eine Grenze der *Hazard Ratio*, welche der allgemeinen verblindeten Rückfallquote entspricht angemessener. Unter der Annahme einer 35 %-igen Rückfallquote für Lurasidon und einer 20 %-igen Rückfallquote für Quetiapin XR, erscheint ein Hazard Ratio-Bereich von 1,93 angemessener, unter Beibehaltung der 15 %-igen Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den Unterschied zwischen den Rückfallquoten. ▪ Die Definition des Wiederauftretens psychotischer Symptome bezüglich des primären Wirksamkeitsendpunktes im statistischen Abschnitt des Protokolls wurde korrigiert, um der Definition in der Synopsis zu entsprechen, Verschlechterung von ≥ 30 % des PANSS-Gesamt von Tag 0 (letzter Behandlungstag [Tag 42] in Studie D1050233) und CGI-S ≥ 3 ▪ Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt mit demografischen- und Wirksamkeits-Ausgangsvariablen als Kovariablen ergänzt. ▪ Das Kovarianzanalyse-Modell (ANCOVA) wurde für die Wirksamkeitsendpunkte MADRS, NSA-16. ESS und QWB-SA durch ein MMRM ersetzt. ▪ Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen ergänzt, um den Einfluss der möglicherweise subtherapeutischen Dosis von 200 mg Quetiapin XR zu erfassen. Diese Sensitivitätsanalysen schlossen Patienten mit modalen Dosen, welche 200 mg Quetiapin XR entsprachen aus **Änderungen der geplanten Analyse:** Die statistische Analyse der geschlossenen Datenbank erfolgte gemäß des statistischen Analyseplans vom 07. Juli 2011. Nach Abschluss der Datenbankschließung und der geplanten Analysen, erfolgten Sensitivitätsanalysen der Rückfallanalyse.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Für die Studie geeignete Patienten mussten sämtliche der folgenden Kriterien erfüllen: 1) Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie; 2) Erfolgreicher Abschluss aller erforderlichen Untersuchungen der letzten Visite (Tag 42, Visite 10) von Studie D1050233; 3) Eignung des Patienten für einen ambulanten Studienrahmen; 4) Negatives Testergebnis auf Drogenmissbrauch beim Screening und bei der letzten Visite von Studie D1050233 an Tag 42. Sollte ein Patient positiv auf Cannabinoide (Tetrahydrocannabinol) oder Alkohol getestet werden, so war die Fähigkeit des Patienten während der Studie auf die verbotenen Substanzen zu verzichten vom Prüfarzt zu bewerten. Sollte der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes in der Lage sein auf die verbotenen Substanzen zu verzichten, so konnte der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Patient nach Absprache mit dem Studienmonitor in die Studie eingeschlossen werden. 5) Negativer Schwangerschaftstest (Serum) zum Zeitpunkt des Screenings, kein Stillen und keine geplante Schwangerschaft während der voraussichtlichen Studiendauer; 6) Potenziell gebärfähige Frauen (d. h. nicht operativ sterilisiert oder postmenopausal, definiert als spontane Amenorrhö seit mindestens 12 Monaten oder zwischen sechs und 12 Monaten spontane Amenorrhö mit einer durch Laboranalyse bestimmten Konzentration des follikelstimmulierenden Hormons [FSH] innerhalb des postmenopausalen Bereichs) mussten während des Studienverlaufes enthaltsam bleiben oder eine angemessene und zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, welche gemäß Einschätzung des Prüfarztes von der Patientin eingehalten werden würde. Als angemessene Verhütungsmethode galten die dauerhafte Anwendung von zwei Barrieremethoden (Kondom und Spermizid oder Diaphragma mit Spermizid) oder hormonelle Kontrazeptiva. Akzeptable hormonelle Kontrazeptiva waren: a) Verhütende Implantate (wie Norplant®) b) Injizierbare Kontrazeptiva (wie Medroxyprogesteron) oder c) Orale Kontrazeption 7) Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung des Studienprotokolls nach Ermessen des Studienpersonals; 8) Bei Erfordernis von Begleitmedikationen wie oralen Antidiabetika, Schilddrüsenhormonen oder Antihypertensiva konnten diese Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wenn bereits eine Behandlung während Studie D1050233 erfolgte. Der medizinische Zustand des Patienten sollte nach Absprache mit dem Studienmonitor als stabil eingeschätzt werden. **Ausschlusskriterien:** Anmerkung: Sollte eines der laborparametrischen Ausschlusskriterien zutreffen, so konnte das Studienzentrum den Patienten erneut testen. Sollte sich der Wert bei der erneuten Analyse außerhalb des im Protokoll festgelegten Bereichs befinden, so konnte die Relevanz von diesem Parameter für die Studie mit dem Studienmonitor bezüglich des Einschlusses des Patienten in die Studie besprochen werden. Jegliches der folgenden Kriterien führte zum Ausschluss aus der Studie: 1) Hinweis auf eine akute Hepatitis, eine klinisch relevante chronische Hepatitis oder Hinweis auf eine klinisch relevante Leberfunktionsstörung auf Basis klinischer Laboruntersuchungen; Anmerkung: Bei Patienten, bei denen der durch das Zentrallabor bestimmte Gehalt an Alanin Aminotransferase (ALT) oder Aspartat Aminotransferase (AST) im Serum ≥3-fach dem oberen Normalbereich entsprach, war eine erneute Analyse vorgeschrieben. Sollte sich dieser Wert bei der zweiten Analyse bestätigen, so wurde der mögliche Studieneinschluss

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		des Patienten mit dem Studienmonitor besprochen. 2) Andere chronische ZNS-Erkrankungen außer Schizophrenie, wie z. B. Tumore, Entzündungen, aktive Krampfleiden, Gefäßerkrankungen, Parkinson- oder Alzheimer-Erkrankungen, andere Demenzformen, Myasthenia gravis, andere degenerative Prozesse, geistige Retardierung oder fortbestehende neurologische Symptome nach einer schweren Kopfverletzung. Frühere Fieberkrämpfe, Drogen- oder Arzneimittel-induzierte Krämpfe oder Alkoholentzug bewirkten keinen Ausschluss aus der Studie. 3) Anzeichen einer schweren *Dyskinesia tarda*, einer schweren Dystonie oder jegliche weitere schwere Bewegungsstörungen. Der Schweregrad der Erkrankung wurde vom Prüfarzt festgestellt. 4) Drohendes Risiko für Suizid, Selbst-, Fremd- oder Sachgefährdung; 5) Abnormale Laborwerte, die nach Einschätzung des Prüfarztes auf eine klinisch relevante Erkrankung hinweisen könnten. Patienten, bei denen ein Blutzuckerwert (nicht nüchtern) > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) festgestellt wurde, wurden erneut im nüchternen Zustand getestet. Patienten mit einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel von ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) beim Screening wurden aus der Studie ausgeschlossen. Patienten mit einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel von 100 bis 125 mg/dl (5,6 bis 6,9 mmol/l) konnten nach Absprache mit dem Studienmonitor in die Studie eingeschlossen werden. Patienten mit HbA_{1c}-Spiegel > 7 % wurden ausgeschlossen. 6) Prolaktin-Spiegel > 100 ng/ml; 7) Klinisch relevante EKG-Veränderungen akut oder in der Anamnese, gemäß Einschätzung des Prüfarztes (der Studienmonitor konnte gegebenenfalls bezüglich der klinischen Relevanz konsultiert werden); 8) BMI > 40 kg/m^2 oder < 18,5 kg/m^2; 9) Schlechter Zugang zu den peripheren Venen, gemäß Einschätzung des Studienpersonals; 10) Notwendige Behandlung mit einem potenten CYP3A4-Inhibitor oder Induktor oder mit einer Substanz, die eine Verlängerung des QTc-Intervalls bewirken kann; 11) Unfähigkeit zur Kooperation, zur Befolgung von Anweisungen oder zur Einhaltung von Terminen innerhalb des Studienablaufes nach Ermessen des Prüfarztes oder geplanter Umzug während der voraussichtlichen Studiendauer.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an insgesamt 59 Zentren in 6 Ländern durchgeführt (Anzahl der Zentren in Klammern): Indien (10), Kolumbien (4), Rumänien (6), Russland (9), Ukraine (9) und USA (21) <u>Sponsor der Studie:</u> Dainippon Sumitomo Pharma America Inc. (im Studienverlauf Namensänderung zu Sunovion Pharmaceuticals)
5	Interventionen	Die doppelblinde Behandlung der Patienten entweder mit Lurasidon oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Quetiapin XR basierte auf der zugeteilten Behandlung in der vorherigen Studie D1050233 (80 oder 160 mg Lurasidon, 600 mg Quetiapin oder Placebo). Patienten, welche zuvor dem Placeboarm zugeteilt waren, erhielten in der Studie D1050234 Lurasidon. ▪ 40-160 mg/Tag Lurasidon ▪ 200-800 mg/Tag Quetiapin XR ***Intervention pro Studienarm*** 1. <u>Studienarm L80-Lur: N = 72 Patienten</u> Name: Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid) Darreichungsform: überkapselte Tabletten Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: In Studie D1050233 erhielten diese Patienten 80 mg Lurasidon pro Tag. In Studie D1050234: Initial (Tag 0 bis 6) einmal täglich 120 mg, anschließend 40 bis 160 mg einmal täglich abends während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit 2. <u>Studienarm L160-Lur: N = 79 Patienten</u> Name: Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid) Darreichungsform: überkapselte Tabletten Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: In Studie D1050233 erhielten diese Patienten 160 mg Lurasidon pro Tag. In Studie D1050234: Initial (Tag 0 bis 6) einmal täglich 120 mg, anschließend 40 bis 160 mg einmal täglich abends während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit 3. <u>Studienarm Pla-Lur: N = 56 Patienten</u> Name: Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid) Darreichungsform: überkapselte Tabletten Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: In Studie D1050233 erhielten diese Patienten Placebo. In Studie D1050234: Initial (Tag 0 bis 6) einmal täglich 120 mg, anschließend 40 bis 160 mg einmal täglich abends während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit 4. <u>Studienarm QXR-QXR: N = 85 Patienten</u> Name: Quetiapin Retard (XR) Darreichungsform: überkapselte Tabletten Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: In Studie D1050233 erhielten diese Patienten 600 mg Quetiapin XR pro Tag. In Studie D1050234: Initial (Tag 0 bis 6) einmal täglich 600 mg, anschließend 200 bis 800 mg einmal täglich abends während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit Die Prüfmedikation wurde in Blistern mit Reihen aus jeweils einer bzw. zwei Kapseln ausgegeben, die jeder Patient täglich einnehmen musste. Jede Kapsel enthielt eine oder zwei Tabletten Lurasidon oder Quetiapin XR. Die Füllung und Anzahl der einzunehmenden Kapseln ergab sich

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		aus dem Dosisniveau des Patienten. **Lurasidon** In dieser Studie wurden überkapselte Tabletten mit Lurasidon (40, 80, 120 oder 160 mg) verwendet. Diese wurden in Blistern gelagert und waren für 24 Monate bei einer Lagertemperatur unterhalb 30 °C haltbar. **Quetiapin XR** In dieser Studie wurden überkapselte Tabletten mit Quetiapin XR (200, 300 und 400 mg) verwendet. Diese wurden in Blistern gelagert. Die Haltbarkeit der Tabletten entsprach den Angaben des Herstellers auf der Verpackung bei einer Lagertemperatur unterhalb 30 °C.
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	**Primärer Endpunkt:** Evaluierung der Langzeitwirksamkeit bezüglich des antipsychotischen Effekts (Rückfallprävention) von Lurasidon in flexibler Dosierung (40 bis 160 mg/Tag) im Vergleich zu Quetiapin in Retardformulierung (flexible Dosierung von 200 bis 800 mg/Tag) bei Patienten mit chronischer Schizophrenie, die im Rahmen einer vorangegangenen 6-wöchigen Studie (D1050233) bereits auf die jeweilige Medikation Lurasidon oder Quetiapin XR angesprochen hatten. Hauptkriterium war die Zeit bis zum Rückfall in eine Psychose. Ein psychotischer Rückfall wurde definiert als: - Verschlechterung des PANSS-Gesamt um ≥ 30 % seit Tag 0 bei einem CGI-S ≥ 3 - stationäre Aufnahme aufgrund einer Verschlechterung der Psychose - Aufkommen suizidaler Gedanken oder Mordgedanken sowie Risiko der Selbstverletzung oder der Verletzung anderer. **Sekundäre Endpunkte:** • Untersuchung der Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin XR bezüglich der Behandlung von mit Schizophrenie assoziierten Wahrnehmungsstörungen zum Endpunkt nach sechs Behandlungsmonaten; • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon anhand des Patientenanteils mit unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse; • Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit, -Sicherheit und -Verträglichkeit von Lurasidon im Vergleich zu Quetiapin XR Die Wirksamkeitsvergleiche von Lurasidon und Quetiapin XR wurden anhand der mittleren Veränderungen bezüglich PANSS (Gesamt und Subscores), der Krankheitsschwereskala CGI-S, der Depressionsskala MADRS, der Beurteilungsskala für die Negativsymptomatik (NSA-16), der *Epworth*-Schläfrigkeits-Skala, des Lebensqualitätsfragebogens QWB-SA, der computergesteuerten Testreihe für kognitive Fähigkeiten (CogState) sowie der Einschätzung der leistungsbezogenen Geschicklichkeit nach einer Methode der Universität von Kalifornien/San Diego (Kurzversion) und dem *Medication Satisfaction*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Questionnaire (MSQ) durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab 3 Protokollergänzungen zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 27. Mai 2008: **Relevante Änderungen zu den Zielkriterien aus Protokollergänzung 1 vom 19. August 2008:** • Keine **Relevante Änderungen zu den Zielkriterien aus Protokollergänzung 2 vom 19. August 2009:** ▪ Keine **Relevante Änderungen zu den Zielkriterien aus Protokollergänzung 3 vom 06. Juni 2011:** ▪ Ein psychotischer Rückfall (primärer Endpunkt) wurde als Verschlechterung des PANSS-Gesamt um ≥ 30 % seit Tag 0 bei CGI-S ≥ 3 definiert. • Die folgenden Endpunkte wurden als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte von besonderem Interesse ergänzt: CGI-S, *Epworth*- Schläfrigkeits-Skala, Lebensqualitätsscore QWB-SA, MSQ-Skala (Medikationszufriedenheit). • Zusätzlich wurde spezifiziert, dass vom PANSS der Gesamtwert, die Unterskalen und Symptomfaktorenscores evaluiert werden.
7	Fallzahl	.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine Fallzahlermittlung für Studie D1050234 durchgeführt. Die Fallzahlen ergaben sich aus dem Verlauf der Studie D1050233. Die Anzahl der Studienteilnehmer, die D1050233 erfolgreich abschließen würden, war nicht vorhersehbar.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht vorgesehen. **Ausschluss von Patienten aus der Therapie oder Bewertung** Die Patienten konnten die Studienteilnahme jeder Zeit aus jeglichen Gründen beenden. **Kriterien für einen Studienabbruch des Patienten** Folgende Gründe führten zu einem Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation: • Die Patientin wurde während der Studie schwanger; • Auf Wunsch des Patienten; • Der Hauptprüfer oder Arzt auf dem *US Food and Drug Administration* Formular 1572 war der Meinung, dass ein Studienabbruch im besten Interesse des Patienten sei; • Nichteinhaltung der Dosierung, Bewertungen oder weiterer Studienanforderungen; Sollte ein Patient aufgrund eines UE die Studie abbrechen/oder ausgeschlossen werden, so musste der Prüfarzt oder Studienkoordinator dies dem Sponsor oder seinem Beauftragten unverzüglich melden (Telefon oder Fax).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Fortführung der Medikationszuteilung anhand der computergenerierten Zufallszahlen von Studie D1050233
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In Studie D1050234 wurden die Patienten aus den ursprünglichen Behandlungsarmen Lurasidon 80 und 160 mg/Tag sowie Placebo zusammengeführt und jeweils mit flexibler Dosis Lurasidon (40 bis 160 mg/Tag) behandelt. Die bereits in Studie D1050233 mit Quetiapin XR (600 mg/Tag) behandelten Patienten erhielten in D1050234 weiterhin Quetiapin XR, jedoch in flexibler Dosierung (200 bis 800 mg/Tag).
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	Nach erfolgreichem Abschluss der Studie D1050233 und Erteilung des schriftlichen Einverständnisses wurde jedem Patienten unter Anwendung des *Interaktiven Voice Response System* (IVRS) erneut eine individuelle 8-stellige Patienten-Identifikationsnummer zugeteilt. Hierzu musste das Studienpersonal die vorliegende Identifikationsnummer aus D1050233 telefonisch übermitteln. Den Patienten wurde durch das IVRS zusammen mit der neuen Identifikationsnummer ein individuelles Medikations-Set bereitgestellt. Patienten, die zuvor Lurasidon oder Placebo erhalten hatten, waren der neuen Lurasidongruppe mit flexibler Dosierung zugeteilt, während mit Quetiapin XR vorbehandelte Patienten weiterhin Quetiapin XR, jetzt in flexibler Dosis, erhielten. Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung der Medikation war gewährleistet. Randomisierungsdaten wurden durch Anwendung des IVRS streng vertraulich behandelt und waren bis zur Offenlegung der zugeordneten Behandlung aller Versuchspatienten nach der Schließung der Datenbank beim Abschluss der Studie nur berechtigten Personen zugänglich. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle beschränkt und entsprechend zu dokumentieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die individuelle Identifikationsnummer wies über das IVRS den Patienten automatisch einer Behandlungsgruppe zu und ermöglichte im weiteren Studienverlauf eine eindeutige Zuordnung der erhobenen Daten und Messwerte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und /	a) Die Patienten waren gegenüber der zugeteilten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch Überkapselung jeweils der Lurasidon- und der Seroquel XR®-Tabletten (Quetiapin XR). Jeder Patient musste täglich je nach Dosisniveau eine oder zwei Kapseln einnehmen, ungeachtet des Behandlungsarmes.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
	oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) Das Studienpersonal war gegenüber der Behandlung des Patienten verblindet. Die Erzeugung der neuen Patientennummern und die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte entsprechend der Identifikationsnummer und Randomisierung in Studie D1050233 und erfolgten beim Sponsor und seinen Beauftragten. Behandler und Untersucher hatten dazu keinen Zugang. Patienten und Studienpersonal waren hinsichtlich der Erhöhung oder Reduktion der jeweiligen Dosis wegen der klinischen Relevanz nicht verblindet. Bezüglich des zugeteilten Behandlungsarms Lurasidon oder Quetiapin XR hatten diese Personen jedoch keine Kenntnis. Das Studienpersonal konnte über das IVRS die jeweiligen Medikations-Sets unter Verblindung zuordnen und verteilen. Nicht nur den Patienten sondern auch dem Studienpersonal war eine individuelle Identifikationsnummer (PIN) zugeteilt, die nur streng personenbezogen verwendet werden durfte. c) Zur Aufhebung der Verblindung wurde ebenfalls ausschließlich das IVRS verwendet. Diese Maßnahme durfte jedoch nur bei absoluter Notwendigkeit ergriffen werden, z. B. um das Wohlergehen des Patienten zu gewährleisten, und musste dokumentiert werden. Zuvor sollten jedoch alle alternativen Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um eine Aufhebung der Verblindung zu vermeiden. Die primäre Datenanalyse erfolgte anhand erweiterter Identifikationsnummern, die neben dem 8-stelligen Zahlencode und der Nummer des Prüfzentrums Informationen zu Alter, Rasse ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht enthielten. Erst nach Abschluss der Studie einschließlich Abschluss der Datenerhebung wurden die Randomisierungsdaten zur Datenanalyse offengelegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Vermeidung von Verzerrungen und zur Gewährleistung der Verblindung wurde die Medikation identisch überkapselt. Jede Kapsel enthielt ein oder zwei Tabletten Lurasidon 40 mg oder Seroquel® XR 200 mg, 300 mg oder 400 mg. Je nach Dosisniveau mussten ein oder zwei Kapseln täglich eingenommen werden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Datasets für die Analyse** *Relapse-Population* Für die *Relapse*-Analysen wurde die *Relapse*-Population herangezogen. Diese bestand aus Patienten, welche - an der Studie D1050234 teilnahmen; - ein klinisches Ansprechen auf die aktive Medikation Lurasidon oder Quetiapin XR im Rahmen der sechswöchigen Behandlung in Studie D1050233 gezeigt hatten; - mindestens einmal die entsprechende Medikation in Studie D1050234 eingenommen hatten. In Studie D1050233 mit Placebo behandelte Patienten waren von der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Population ausgeschlossen. Folgende Kriterien mussten für die Definition eines klinischen Ansprechens erfüllt werden: - CGI-S-Score ≤ 4 at Tag 42/LOCF Endpunkt in Studie D1050233; - mindestens 20 %-ige Reduktion (Verbesserung) des PANSS Gesamt nach sechswöchiger Behandlung, im Vergleich zum Ausgangswert der vorangehenden Studie D1050233 an Tag 42/LOCF Endpunkt in Studie D1050233. *Per-Protokoll-Population* Alle Patienten der *Relapse*-Population, die auch Teil der PP-Population in der Studie D1050233 waren und die keine Protokollverletzungen aufwiesen wurden der *Per-Protokoll*-Population zugeordnet. Protokollabweichungen umfassten: • Positiver Drogentest nach Studienbeginn während der doppelblinden Phase (bis Tag 7 nach einer vorzeitigen Abschlussvisite bei Patienten, welche die Studie vorzeitig beendeten; bis Tag 7 nach Visite in Monat 12 bei Patienten, welche die Studie abschlossen) wobei die Anwendung eines ärztlich verschriebenen Arzneimittels, welches das positive Testergebnis verursacht haben könnte, ausgeschlossen wurde (bestätigt durch eine medizinische Überprüfung); • Verabreichung der falschen doppelblinden Studienbehandlung; • Keine Erhebung der Wirksamkeitsparameter nach Beginn der Studie D1050234; • Kontinuierliche Behandlung mit der Studienmedikation von weniger als 14 Tagen; • Verstoß gegen die Ein- oder Ausschlusskriterien, einschließlich vorherige Behandlung mit Lurasidon; • Entblindung des Patienten; • Studienabbruch aufgrund einer Protokollverletzung; • Compliance gegenüber der Studienmedikation < 75 % oder > 125 %; • Einnahme eines verbotenen Medikaments, oder ein erlaubtes Medikament wurde in einer verbotenen Dosis an mehr als einem Tag eingenommen, während der doppelblinden Behandlungsphase, mit Ausnahme von Medikamenten, mit dessen Einnahme am letzten Tag der Behandlung begonnen wurde. *ITT-Population* Patienten, welche folgende Kriterien erfüllten, gehörten der *Intent-to-Treat*-Population (ITT) an, welche für die weitere Wirksamkeitsanalyse herangezogen wurde: - Erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation in Studie D1050233 - Erhielten mindestens eine Dosis der aktuellen Studienmedikation - Verfügten entweder über einen PANSS- oder einen CGI-S-Ausgangswert für die Wirksamkeitsanalyse in Studie D1050233

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		- Verfügten über mindestens einen PANSS- oder CGI-S-Messwert nach Beginn der Erweiterungsstudie Die Wirksamkeitsanalysen der ITT-Population basierten auf der Behandlungsgruppe welcher die Patienten zugeteilt wurden. Patienten in dieser Analysepopulation mussten beide PANSS-Anforderungen oder beide der CGI-S-Anforderungen erfüllen, um dieser ITT-Population zugeordnet zu werden. *Safety-Population* Die *Safety*-Population wurde für die Sicherheitsanalyse herangezogen. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation in dieser Studie erhielten, wurden in die Sicherheitsanalyse einbezogen. Die Patienten wurden aufgrund der tatsächlichen Behandlung in die entsprechende Behandlungsgruppe eingeteilt. Dies stimmte im Allgemeinen mit der ihnen zu Studienbeginn zugeteilten Gruppe überein, es sei denn der Patient bekam die falsche Therapie während der gesamten Studienzeit. Im Rahmen der Studie erhielt kein Patient die falsche Therapie. Die Anzahl und der Anteil an Patienten einer Analysepopulation, aus allen Studienteilnehmern, wurden insgesamt und pro Behandlungsgruppe dargestellt. **Primäre Analysen:** Die primären vergleichenden Wirksamkeitsanalysen (Lurasidon versus Quetiapin XR) anhand der Zeit bis zu einem Rückfall innerhalb eines Behandlungsjahres wurden für die *Relapse*-Population durchgeführt. Unterschiede in der Zeit bis zum Eintreten eines Rückfalls in den Behandlungsarmen Lurasidon und Quetiapin XR wurden mittels eines Cox-proportionalen Hazard Modells, mit dem zugehörigen Behandlungsland als Kovariable analysiert. Behandlungskategorien zum Zweck der statistischen Modellierung bestanden aus Lur-Lur und QXR-QXR. Die Zeit wurde als die Anzahl an Tagen ab dem Erweiterungsausgangswert in Studie D1050234 definiert. Patienten, welche die Studie abbrachen oder abschlossen ohne, dass sie die Kriterien für einen Rückfall erfüllten wurden am Tag des Erhalts der letzten Dosis der Studienmedikation zensiert. Die Nicht-Unterlegenheit von Lurasidon gegenüber Quetiapin XR bezüglich einer Rückfallprävention sollte dann angenommen werden, wenn das obere Limit des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls für die Hazard Ratio nicht größer als ein Nicht-Unterlegenheitsbereich von 1,93 war. Die Analyse der Wirksamkeit von Lurasidon bei Patienten, die in der D1050233-Studie mit Placebo behandelt wurden, erfolgte separat. Die Proportionalitätsannahme für die Kovariable Behandlungsland wurde durch einen Plot von log(-log[Überleben]) für die Behandlung innerhalb eines Landes bewertet. Sobald die Proportionalitätsannahme verletzt wurde, musste ein stratifiziertes Cox-Modell angewendet werden. Für den Zeitraum bis zum Rückfall in eine Psychose wurden die folgenden Kaplan-Meier-Statistiken und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle aufgezeigt: 25. Perzentil, Median und 75. Perzentil. Kaplan-Meier-Schätzungen für die Wahrscheinlichkeit eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Studienabbruchs wurden ebenso erstellt. Die primäre Analyse erfolgte anhand der *Relapse*-Population. Zum Nachweis der Sensitivität der Untersuchung wurde diese Analyse ebenfalls für die *Per-Protokoll*-Population durchgeführt. **Sekundäre Analysen:** Sekundäre Wirksamkeitsanalysen über die computergesteuerte Testreihe für kognitive Fähigkeiten (CogState) wurden über ein MMRM-Modell mit restriktiver Schätzung der maximalen Wahrscheinlichkeit unter Annahme einer unstrukturierten Kovarianzmatrix durchgeführt. Die Analyse basierte auf der mittleren Veränderung von CogState und dem individuellen kognitiven Bereichsscore an Tag 0, Monat 3 und Monat 6, im Vergleich zum Ausgangswert in Studie D1050233 (Basisausgangswert). Das Modell beinhaltete Faktoren für die Behandlung, gepoolte Zentren, Zeit als kategoriale Variable, Basisausgangswert der Studie D1050233 und die Interaktion von Behandlung und Zeit. Behandlungskategorien zum Zweck der statistischen Modellierung bestanden im ersten Modell aus Patienten, die in beiden Studien Lurasidon oder Quetiapin XR erhalten hatten. Im zweiten Modell waren zusätzlich Patienten, die in der D1050233-Studie Placebo und in der D1050234-Studie Lurasidon erhalten hatten, berücksichtigt. Zur Bestimmung der Nenner-Freiheitsgrade wurde die *Kenward-Rogers*-Methode angewandt. Die Termini für Behandlung und die Interaktion für Behandlung und Zeit erlaubten einen Vergleich der Behandlungsgruppen zu den Zeitpunkten Tag 0, Monat 3 und Monat 6. Behandlungsdifferenzen wurden über Vergleiche des Faktors Interaktion von Behandlung und Zeit evaluiert. Die Methode erlaubte einen Vergleich der jeweiligen Änderungen unterschiedlicher Behandlungsgruppen zu jedem Untersuchungszeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert D1050233 (Basisausgangswert). Die Analyse wurde analog für die mittleren Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert der Studie D1050234 (Erweiterungsausgangswert), mit dem Faktor Erweiterungsausgangswert als Kovariable anstelle des Basisausgangswertes von D1050233, durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte jeweils als Standardabweichung mit 95 %-Konfidenzintervall und gegebenenfalls Angabe des p-Wertes. Die für den CogState beschriebene Analyse wurden ebenso für UPSA-B-Gesamtscore, PANSS-Gesamt und -Subscores, PANSS- Symptom-Faktor-Scores, MADRS-Gesamtscore, NSA-16-Gesamtscore, ESS-Gesamtscore, MSQ-Score, QWB-SA-Gesamtscore und CGI-S-Scores für die gesamte Behandlungszeit von 12 Monaten durchgeführt. Die entsprechende Analyse anhand des QWB-SA-Gesamtscores schloss die Veränderung im Vergleich zum Basisausgangswert aus. Alle beschriebenen sekundären Wirksamkeitsanalysen erfolgten für die ITT-Population. Ausschließlich die Analysen bezüglich CogState, PANSS-Gesamt, CGI-S-Score, MADRS-Gesamtscore, UPSA-B-Gesamtscore und NSA-16-Gesamtscore erfolgten nach geografischer Region. **Sicherheitsanalysen:** Die Sicherheitsanalysen erfolgten anhand des Patientenanteils mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Die hierzu herangezogene Studienpopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Medikation der D1050234-Studie erhalten hatten (*Safety*-Population). **Sicherheit** **Unerwünschte Ereignisse** Die unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAEs, engl. *Treatment-emergent Adverse Events*) wurden als unerwünschte Ereignisse (UEs) mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation der aktuellen Studie und bis zu sieben Tagen nach Abbruch der Studienmedikation definiert. Alle UEs mit einem Anfangsdatum nach dem Tag der Unterzeichnung der Einverständniserklärung der aktuellen Studie, aber vor der ersten Dosis der Studienmedikation, wurden ausschließlich in die UE-Liste aufgenommen. Auf gleiche Weise wurden alle UEs mit einem Anfangsdatum acht Tage nach der letzten Studienmedikation-Dosis ausschließlich in der UE-Liste aufgelistet. UEs und SUEs mit fehlendem Anfangsdatum wurden als TEAE aufgelistet, ohne den Schweregrad und den Zusammenhang zur Studienmedikation zu berücksichtigen, es sei denn das Enddatum des UE lag vor Beginn der Behandlung. Alle UEs mit einem Anfangsdatum von acht bis 14 Tagen nach der letzten Dosis wurden als unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Absetzung der Studienmedikation definiert und mit den UE-Daten aufgelistet, um die Absetzungswirkung zu erfassen. Die unerwünschten Ereignisse wurden anhand des MedDRA-Wörterbuches Version 11.1 definiert. Die unter der Behandlung aufgetretenen unterwünschten Ereignisse wurden nach Anzahl und dem Anteil an Patienten pro Behandlungsgruppe mit jeglichem unerwünschten Ereignis, mit einem unerwünschten Ereignis gemäß SOC und *Preferred Term* und durch Darstellung von jedem einzelnen TEAE zusammengefasst. Zusammenfassungen des Schweregrades, des Zusammenhangs zur Studienmedikation (gemäß Einschätzung des Prüfarztes) und der Ergebnisse wurden ebenfalls erstellt. Die Anzahl und der Anteil an Patienten ohne TEAE, mit mindestens einem TEAE, mit mindestens einem medikationsbedingtem TEAE, EPS-bedingtem TEAE, mit mindestens einem schwerwiegendem TEAE, mit mindestens einem schwerwiegenden medikationsbedingten TEAE und die Anzahl an Todesfällen, wurden pro Behandlungsgruppe dargestellt. Eine kombinierte Lurasidon-Behandlungsgruppe mit beiden Dosen (80 und 160 mg/Tag) ist für den Vergleich mit Placebo dargestellt. Die Termini wurden gemäß SOC und *Preferred Term* innerhalb jeder SOC dargestellt. Der Schweregrad von UEs wurde im eCRF als „gering“, „moderat“ oder „schwerwiegend“ klassifiziert. Die Darstellung der Inzidenz von TEAEs erfolgte gemäß SOC, *Preferred Term* und maximalem Schweregrad pro Behandlungsgruppe. Für die Ermittlung des maximalen Schweregrades wurde das Ansprechen in aufsteigender Reihenfolge von minimalem Schweregrad zu maximalem Schweregrad dargestellt und als „nicht spezifiziert“, „gering“, „moderat“ und „schwerwiegend“ bezeichnet. Es erfolgte eine Zusammenfassung bezüglich des Zusammenhangs von TEAEs zur Studienmedikation, wobei diese in den Kategorien „nicht zusammenhängend“, „zusammenhängend“ und „nicht spezifiziert“

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		gemäß SOC und *Preferred Term* dargestellt wurden. Die folgenden drei Kategorien „möglicherweise zusammenhängend“, „wahrscheinlich zusammenhängend“ und „zusammenhängend“ wurden gepoolt, um die „zusammenhängend“-Kategorie zu bilden. Auf diese Weise wurden die Kategorien „wahrscheinlich nicht zusammenhängend“ und „nicht zusammenhängend“ kombiniert, um die Kategorie „nicht-zusammenhängend“ zu bilden. Unerwünschte Ereignisse mit fehlenden Angaben bezüglich des Zusammenhangs zwischen Medikament und Ereignis, wurden als „nicht-spezifiziert“ eingestuft. Eine Zusammenfassung von TEAEs mit von *Preferred Terms*, die in Zusammenhang mit extrapyramidalmotorischen Störungen (EPS) stehen, erfolgt pro *Preferred Term*. Die Anzahl und der Anteil an Patienten ohne oder mit jeglichem TEAE in Zusammenhang mit EPS wurden zusammengefasst. Jede Behandlungsgruppe, sowie die Inzidenz der kombinierten Lurasidongruppe wurde dargestellt. Die Anzahl und der Anteil an Patienten nach Dauer der Exposition für das früheste Auftreten eines TEAE innerhalb einer SOC und eines *Preferred Term* wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Nenner für die Dauer der Exposition basierten auf der Anzahl an Patienten, die ab dem ersten Tag des Intervalls der Behandlung ausgesetzt waren; für die Fälle bei denen die Ereignisse der Definition für unter der Behandlung aufgetreten entsprachen, aber erst nach der letzten Dosis begannen, wurde die Dauer der Exposition für das Ereignis als das Intervall des letzten Behandlungstages angesehen. Zugeordnete Kategorien der Behandlungsdauer wurden definiert als: < 7 Tage, 7 bis 20 Tage, 21 bis 41 Tage, 42 bis 83 Tage, 84 bis 167 Tage, 168 bis 223 Tage, 224 bis 279 Tage, 280 bis 363 Tage, und ≥ 1364 Tage. **Klinische Bewertung** Für jeden hämatologischen, chemischen und urinanalytischen Test des Zentrallabors für die Sicherheitspopulation wurden deskriptive Statistiken für den beobachteten Wert, die Veränderung des Ausgangswertes der vorherigen Studie, und die Veränderung der Ausgangswertes der Verlängerungsstudie für jede Visite und LOCF-Endpunkt pro Behandlungsgruppe durchgeführt. Die Prolaktinwerte wurden pro Behandlungsgruppe und Geschlecht zusammengefasst. Die Proben für die Glukose- und Lipidtests (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) wurden im Nüchternzustand der Patienten entnommen. Dies erfolgte für den Basisausgangswert, den Erweiterungsausgangswert und in Monat 3, 6, 9 und 12 oder im Rahmen einer frühzeitigen Abschlussvisite. Die Ergebnisse für diese Parameter wurden je nach Nüchternzustand separat dargestellt, d. h. ausschließlich nüchtern und gesamt. Diese Parameter, ebenso wie das C-reaktive Protein, Insulin, HbA_{1c} und der Insulinresistenz-Test (HOMA-IR) wurden ebenfalls nach geografischer Region zusammengefasst. Der HOMA-IR basierte auf den Glukose- und Insulin-Ergebnissen: HOMA-IR = Glukose (mg/dL) x Insulin (mU/L)/405 Die Veränderung des LOCF-Endpunktes für ausgewählte Laborparameter gegenüber dem Ausgangswert der vorangegangenen Studie (Basisausgangswert) wurde mittels dem nichtparametrischen Rangtest ANCOVA berechnet. Lur-Lur und QXR-QXR waren die Behandlungskategorien für Zwecke der statistischen Modellierung. Die Werte für die Veränderung vom Basisausgangswert des LOCF-Endpunktes und die Basisausgangswerte wurden mit Rängen versehen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Eine lineare Regression wurde über die Veränderung des Basisausgangswert-Ranges mit einer unabhängigen Basisausgangswert-Rang-Variable durchgeführt, um Regressionsresiduen zu ermitteln. Durch Verwendung der Werte dieser Residuen als Score konnte der *Mantel-Haenszel Mean-Score*-Test für die Lur-Lur Behandlungsgruppe versus QXR-QXR Behandlungsgruppe angewendet werden. Dies wurde für das Prolaktin, die Glukose, das C-reaktive Protein, den HbA_{1c}, den HOMA-IR, die Insulin- und Lipidtests (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride) durchgeführt. Das Prolaktin wurde getrennt pro Geschlecht ausgewertet. Die obige Analyse wurde für die Veränderung des Erweiterungsausgangswertes mit der unabhängigen Variable Erweiterungsausgangswert-Rang (statt mit dem Basisausgangswert-Rang) für die folgenden Behandlungskategorien wiederholt: 1. Lur-Lur und QXR-QXR 2. Alle Lur und QXR-QXR. Die normalen Referenzbereiche für die Laboruntersuchungen dienten als Vergleich dafür, ob die Laborwerte sich unterhalb, innerhalb oder oberhalb des normalen Bereiches befanden. Veränderungen vom Basisausgangswert und Erweiterungsausgangswert zum LOCF-Endpunkt wurden je Behandlungsgruppe dargestellt, um den Anteil an Patienten mit Testwerten unterhalb, innerhalb und oberhalb des normalen Bereiches, anzugeben. Die *Markedly Abnormal Post Baseline Laboratory Values* (MAPLV) waren ausgewählte Laborparameter und Grenzwerte von klinischer Bedeutung. Die Patienten wurden in der Auszählung eines bestimmten MAPLV einbezogen, wenn sie diesen MAPLV mindestens einmal nach Studienbeginn der Erweiterungsstudie, unabhängig vom Erweiterungsausgangswert, aufwiesen. **Auswertung der Elektrokardiogramme** Elektrokardiogrammaufnahmen wurden durch das eResearch Technologies (eRT), ein zentralisierter EKG-Dienst, durchgeführt. *Bazetts* korrigiertes QT-Intervall (QTcB) und *Fridericias* korrigiertes QT-Intervall (QTcF) wurden gemäß folgender Methode berechnet: *Bazett*: $QTcB\ (msek) = QT\ (msek)/(RR*1000)^{1/2}$; *Fridericia*: $QTcF\ (msek) = QT\ (msek)/(RR*1000)^{1/3}$. Für die Patienten in der EKG-Gruppe wurde der Ausgangswert als Mittelwert der drei Messungen von Visite 3 berechnet. Die korrigierten *Bazett* und *Fridericia* QTc-Werte bei jeder Visite nach Studienbeginn für jeden Patienten, wurden als QTc-Verlängerung wie folgt klassifiziert: **QTc-Verlängerung** Männer: > 450 msek oder Frauen: > 470 msek QTc > 450 msek QTc > 500 msek Zunahme vom Ausgangswert QTc ≥ 30 msek Zunahme vom Ausgangswert QTc ≥ 60 msek

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Für andere EKG-Parameter wurden die Patienten als „normal“ oder „nicht-normal“ eingestuft. **Definition der abweichenden EKG-Werte nach Parameter** **Abweichende EKG-Parameter** Herzfrequenz (Schläge pro Minute) ≥ 100 bpm PR-Intervall (msek) ≥ 210 msek QRS-Intervall (msek) ≥ 120 msek QT-Intervall (msek) > 500 msek **Vitalparameter** Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit *Markedly Abnormal Post-Baseline Vital Signs* (MAPVS) pro Behandlung wurden für die *Safety*-Population gegeben. Einbezogen wurden die Patienten mit mindestens einem MAPVS nach Studienbeginn bis einschließlich zum LOCF-Endpunkt. Erfasst wurden Blutdruck, Puls, Gewicht und Temperatur. **Weitere Sicherheitsbewertungen** Die Veränderung des BAS-Gesamtscores, des AIMS-Gesamtscores und des mittleren SAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert wurden mit einer ANCOVA berechnet, mit Ausgangswert, gepoolte Zentren und Behandlung als Effekte. Die Behandlungsunterschiede für die Ausgangswerte basierten auf ein nach gepoolten Zentren adjustiertem ANOVA-Modell. Der AIMS-Gesamtscore zu jeder Visite wurde als „abnormal“ eingestuft, wenn bei mindestens zwei Items das Ergebnis „gering“ oder höher war oder bei mindestens einem Item das Ergebnis „moderat“ oder höher war. Ansonsten wurden vorhandene Gesamtscores als „normal“ eingestuft. Dies war eine Modifikation der Schooler-Kane-Kriterien für Tardive Dyskinesie. Die AIMS-Schweregradscores nach Studienbeginn wurden als „verschlechtert“, „unverändert“ oder „verbessert“ eingeordnet, verglichen mit dem Ausgangswert des Patienten. Einen höherer Score verglichen mit dem Ausgangswert wurde als „verschlechtert“, umgekehrt ein niedrigerer Score als „verbessert“ definiert. Der mittlere SAS-Score pro Visite wurde als „abnormal“ eingestuft wenn er über 0,3 lag. Ansonsten wurden vorhandene mittlere Werte als „normal“ definiert. Für die C-SSRS wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeder Art an Suizidgedanke oder jeglicher Gedankenbildung während der Studienphase pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die schwerwiegendste Gedankenbildung, die Intensität der Gedankenbildung (Häufigkeit, Dauer, Kontrollierbarkeit, die Abschreckung und die Gründe der Gedanken) und der Score für die Intensität der Gedankenbildung wurden ebenfalls pro Visite zusammengefasst. Die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeder Form von Suizidverhalten wie: tatsächlicher Versuch, unterbrochener Versuch, abgebrochener Versuch oder mit Vorbereitungsmaßnahmen oder –verhalten wurden ebenfalls pro Visite und allgemein zusammengefasst. Die Gesamtzahl der Patienten mit jeglichem Suizidverhalten wurde pro Visite und allgemein erfasst.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Die Gesamtzahl der Versuche für jede Art an Suizidverhalten wie: tatsächlicher Versuch, abgebrochener und unterbrochener Versuch, der während dieser Zeit vorkam, wurde pro Visite erfasst. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten mit jeglichem Suizidverhalten oder –Gedanken zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die Änderungen des Prolaktin-Spiegels im Vergleich zum Basisausgangswert von Studie D1050233 wurde eine Subgruppenanalyse bezüglich des Geschlechts durchgeführt. Analog erfolgten weiterhin Subgruppenanalysen der metabolischen Laborparameter (Zucker- und Fettstoffwechsel) in Bezug auf den Nüchternzustand (nüchtern gegen allgemein), das Behandlungsland sowie bezüglich der Unterscheidung in nordamerikanisch oder nicht-nordamerikanische Kliniken. Ebenso wurden Subgruppenanalysen zum PANSS-Gesamt und entsprechende Subscores nach Behandlungsland durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine EKG-Subgruppenanalyse für Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse wie z. B. Personen > 55 Jahren oder kardiovaskulären Erkrankungen in der Anamnese (EKG-Subgruppe) im Vergleich zur *Safety*-Population. Für die EKG-Änderungen (Shift von normal zu abnormal oder umgekehrt) wurden, ausgehend vom Ausgangswert im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt der planmäßigen Untersuchungstag nach 12 Behandlungsmonaten (*Last-observation-carried-forward*-Methode), Subgruppenanalysen sowohl für die *Safety*-Population als auch für die EKG-Subgruppe durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse im Hinblick auf das Behandlungsland wurde zu Veränderungen bezüglich CogState, PANSS-Gesamt, CGI-S, MADRS-, UPSA- und NSA-16-Gesamtscore im Vergleich zum Basisausgangswert und Extensionsausgangswert durchgeführt. Veränderungen bezüglich Gewicht und BMI nach Behandlungsland wurden mit dem Basisausgangwert verglichen.
-	***Resultate***	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart Patientenfluss 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	Randomisiert für D1050233: N = 488 (100 %) Lurasidon 80 mg: N = 125 (100 %) Lurasidon 160 mg: N = 121 (100 %) Quetiapin XR 600 mg: N = 120 (100 %) Placebo: N = 122 (100 %) Erfolgreicher Studienabschluss D1050233: n = 353 (72 %) Lurasidon 80 mg: n = 89 (71 %) Lurasidon 160 mg: n = 93 (77 %) Quetiapin XR 600 mg: n = 97 (81 %) Placebo: n = 74 (61 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
	primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Behandelt in Studie D1050234/Safety-Population: N = 292 (100 %) Lurasidon N = 207 (100 %) Lur-Lur: N = 151 (100 %) Pla-Lur: N = 56 (100 %) Quetiapin XR N = 85 (100 %) In der *Relapse*-Analyse berücksichtigte Patienten, die in Studie D1050233 eine aktive Medikation (Lurasidon oder Quetiapin XR) erhalten hatten/Relapse-Population: N = 218 (100 %) Lurasidon: n = 139 (92 % von 151) Quetiapin XR: n = 79 (93 % von 85)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Aus der Gesamtpopulation von 353 Patienten wurden insgesamt 152 aus verschiedenen Gründen von der Studie ausgeschlossen: Unzureichendes klinisches Ansprechen: n = 37 (13 %) Lurasidon: n = 19 (9 %) Lur-Lur: n = 14 (9 %) Pla-Lur: n = 5 (9 %) Quetiapin XR: n = 18 (21 %) Unerwünschte Ereignisse: n = 17 (6 %) Lurasidon: n = 13 (6 %) Lur-Lur: n = 10 (7 %) Pla-Lur: n = 3 (5 %) Quetiapin XR: n = 4 (5 %) *Lost to follow-up*: n = 21 (7 %) Lurasidon: n = 12 (6 %) Lur-Lur: n = 10 (7 %) Pla-Lur: n = 2 (4 %) Quetiapin XR: n = 9 (11 %) Protokollverletzung: n = 10 (3 %) Lurasidon: n = 9 (4 %) Lur-Lur: n = 7 (5 %) Pla-Lur: n = 2 (4 %) Quetiapin XR: n = 1 (1 %) Widerruf des Einverständnisses: n = 60 (21 %) Lurasidon: n = 41 (20 %) Lur-Lur: n = 29 (19 %) Pla-Lur: n = 12 (21 %) Quetiapin XR: n = 19 (22 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050234
		Administrative Gründe: n = 7 (2 %) Lurasidon: n = 6 (3 %) Lur-Lur: n = 3 (2 %) Pla-Lur: n = 3 (5 %) Quetiapin XR: n = 1 (1 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Startdatum der Studie (erste Untersuchung): 08. Dezember 2008 Abschlussdatum der Studie (letzter Besuch des letzten Patienten): 01. Juni 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Durchführung und Beendigung der Studie erfolgten plangemäß.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

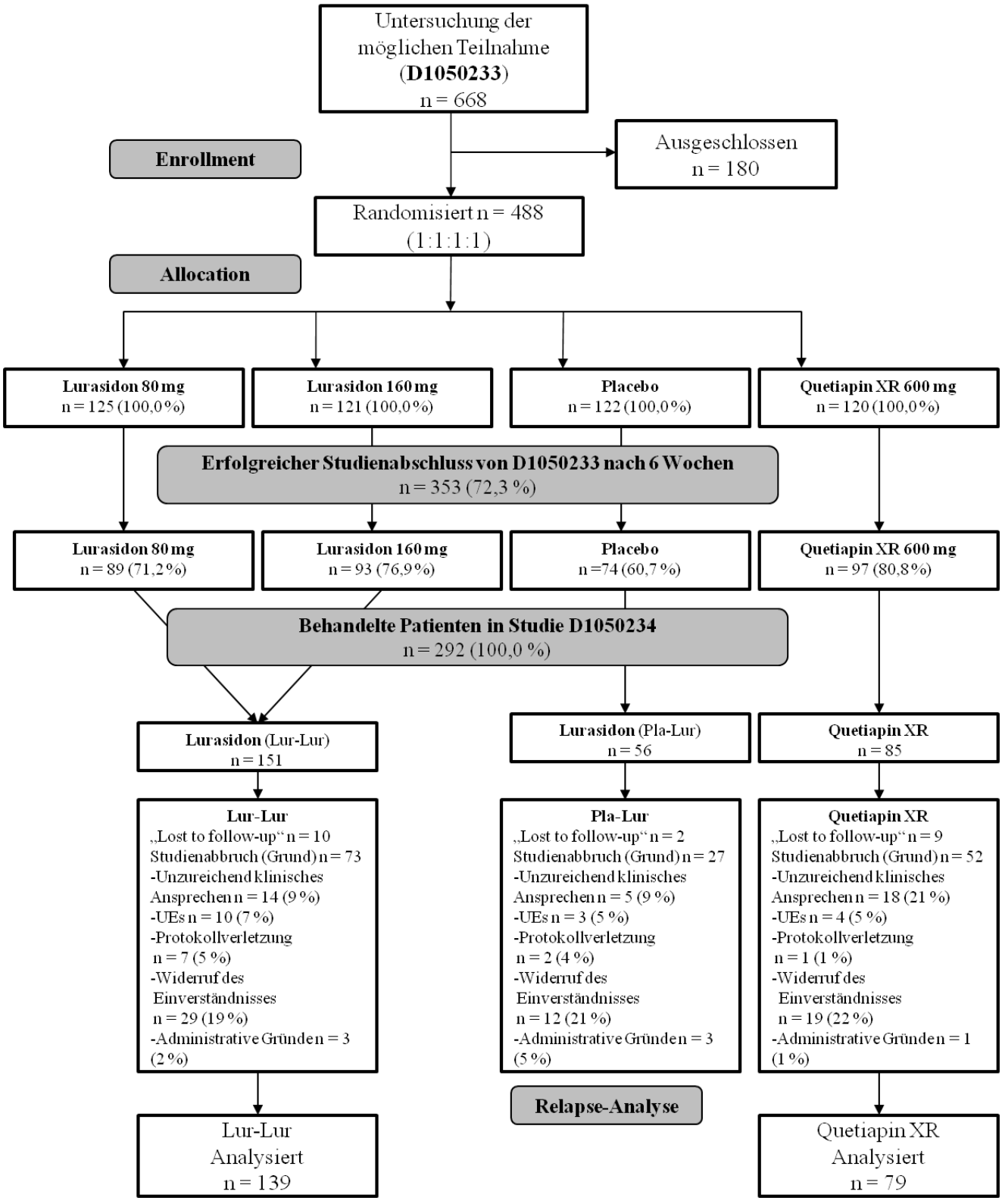

Abbildung 389: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1050234

Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D1050237

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Langzeit-Sicherheitsstudie** **Ziele der Studie:** • Das primäre Ziel war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon in der Rückfallprävention von Patienten mit chronischer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen im Rahmen einer 12-monatigen, doppelblinden Behandlungsphase, gefolgt von einer sechsmonatigen offenen Verlängerungsphase. • Das sekundäre Ziel war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon in der Rückfallprävention von Patienten mit chronischer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen im Rahmen einer 12-monatigen, doppelblinden Behandlungsphase, gefolgt von einer sechsmonatigen offenen Verlängerungsphase. **Fragestellungen:**. Zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon wurde die Inzidenz unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie die Anzahl von Studienabbrechern aufgrund unerwünschter Ereignisse innerhalb der 12-monatigen Behandlungsphase erhoben. Diesbezüglich erfolgte das Monitoring der Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKGs), Laborparameter sowie Markern des Knochenstoffwechsels und die Messung der Knochendichte. Zudem wurden ophthalmologische und körperliche Untersuchungen durchgeführt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon wurden Veränderungen von Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Taillenumfang, im EKG sowie dem Serum-Prolaktinspiegel, Testosteron, N-Telopeptid, Osteocalcin, der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase und des Parathormons ermittelt. Die Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von Lurasidon erfolgte anhand der Veränderungen: • des Gesamtscores auf der Positiv und Negativ Syndrom-Skala (PANSS), • des Scores auf den PANSS-Subskalen, • des Scores auf der Skala für den klinischen Gesamteindruck zum Schweregrad der Erkrankung (CGI-S, engl. *Clinical Global Impression – Severity Scale*) und • des Scores auf der *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS). Weiter sollte gezeigt werden, dass Lurasidon im Erhalt der klinischen Stabilität der Patienten und der Rückfallprävention ebenso wirksam ist wie Risperidon. **Kognition-Substudie**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Ziel der Studie: Im Rahmen einer Substudie erfolgte in einigen U.S.-amerikanischen Prüfzentren die Evaluierung von mit Schizophrenie assoziierten kognitiven Störungen. Ziel der Substudie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon bezüglich kognitiver Störungen über einen Zeitraum von sechs Monaten. **Hypothesen:** • Lurasidon ist hinsichtlich der Rückfallquote bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen mindestens so effektiv wie Risperidon. • F1 Kognition-Substudie: Lurasidon ist in der Verbesserung des MCCB Overall Composite Score nach sechs Monaten überlegen gegenüber Risperidon mit alpha = 5 % • Falls F1 zutrifft, wird F2 getestet, wonach Lurasidon in der Verbesserung des UPSA-B Score nach sechs Monaten überlegen ist gegenüber Risperidon mit alpha = 5 %
-	***Methoden***	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte, Parallelgruppenstudie in der Phase III mit jeweils variabler Dosis. Die Patienten wurden nach zweiwöchigem Screening und 1-7-tägiger *Wash-out*-Phase mit Placebo jeweils über 12 Monate mit der zugeteilten Medikation behandelt. Die Studienteilnehmer konnten sich im gesamten Verlauf der Studie sowohl in einer Tagesklinik als auch nicht-stationär aufhalten. Die Randomisierung der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu den Gruppen Lurasidon und Risperidon erfolgte im Verhältnis 2:1. Studienteilnehmer der Lurasidongruppen erhielten zunächst von Tag 1 bis Tag 7 jeweils 80 mg/Tag Lurasidon und konnten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen ab Tag 8 auf eine individuelle Dosis zwischen 40 und 120 mg/Tag Lurasidon eingestellt werden. Studienteilnehmer der Risperidongruppe wurden zunächst an Tag 1 und 2 mit 2 mg/Tag Risperidon sowie von Tag 3 bis 7 jeweils mit 4 mg/Tag Risperidon behandelt. Auch die Patienten dieser Behandlungsgruppe konnten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen ab Tag 8 auf eine individuelle Tagesdosis zwischen 2 und 6 mg Risperidon eingestellt werden. Die Anpassung der Dosierungen konnte bei Bedarf jeweils wöchentlich erfolgen. Untersuchungen zur Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit wurden innerhalb der ersten 12 Wochen alle ein bis drei Wochen, anschließend einmal im Monat durchgeführt. Die Patienten wurden in der Zwischenzeit in wöchentlichen Intervallen telefonisch kontaktiert, um eine Befragung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, Compliance sowie zum allgemeinen Wohlbefinden durchzuführen. In einigen Prüfzentren in den USA wurde zusätzlich eine Substudie zur Evaluierung von mit Schizophrenie assoziierten kognitiven Störungen durchgeführt. Diese Patienten konnten nach Beendigung der sechsmonatigen Untersuchung weiterhin an der übergeordneten Sicherheitsstudie teilnehmen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Studienteilnehmer, welche die 12-monatige Behandlungsphase abgeschlossen hatten, konnten an einer sechsmonatigen offenen Verlängerungsstudie teilnehmen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 10. Dezember 2007 wurde insgesamt dreimal geändert: **Protokolländerung Nr. 1 vom 19.06.2008:** • Zusätzliche Stratifizierung der Patienten aus der Substudie basierend auf der antipsychotischen Medikation (atypisch, konventionell oder keine/Kombination), welche innerhalb von sieben Tagen vor der Randomisierung verabreicht wurde; • Nähere Erläuterung zum Ausschlusskriterium für Laborwerte, welche außerhalb des Normbereichs liegen; • Änderung von Einschlusskriterium Nr. 3 durch Ersetzen von „Misstrauen (P6)“ durch „ungewöhnliche Denkinhalte (G9)“ zur Definition von klinischer Stabilität; • Nähere Erläuterung des zulässigen Zeitintervalls zwischen der Einnahme von Begleitmedikationen mit sedierender Wirkung und den terminierten Beurteilungen; • Nähere Erläuterung der klinischen Relevanz von bestimmten Veränderungen der Knochenmineraldichte (BMD, engl. *Bone Mineral Density*); • Präzisere Anweisungen zu, im Rahmen der Studie, durchzuführenden Augenuntersuchungen; • Änderung des Einschlusskriteriums Nr. 8 dahingehend, dass der Zeitraum vor der Randomisierung, in dem der Patient an einer Studie mit einem der Studienpräparate teilnehmen konnte, von 30 Tagen auf drei Monate erweitert wurde; • Ergänzung von Knochenfrakturen als ein zu berichtendes SUE und Beschreibung der Vorgehensweise bei der Nachbeobachtung und dem Berichten eines derartigen Ereignisses; • *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB), *University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment – Brief Version* (UPSA-B), und Bewertung der kognitiven Eigenschaften (CAI, engl. *Cognitive Assessment Interview*) als zusätzlich, bei Visite 8 (Woche 12), zu erhebende Parameter in der Cognition Substudie; • Nähere Erläuterung zum erlaubten Zeitintervall der MCCB Bewertungen zwischen Screening (Visite 1) und Studienbeginn (Visite 3); diese Bewertungen mussten mindestens vier Tage aber maximal 21 Tage auseinander liegen; • Ergänzung des C-terminalen Telopeptids Typ 1 und des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) als zusätzliche zu erhebende Laborparameter beim Screening und zu Studienbeginn; • Ergänzung des Körpergewichts als bei Visite 6 zu ermittelndem Parameter; • Änderung der Zeiten für die Blutentnahmen für pharmakokinetische Beurteilungen bei den Visiten 4, 6, 11, 17 und 23 von vor der Dosisverabreichung auf nach der Dosisverabreichung; • Änderung dahingehend, dass der Zeitpunkt und das Datum der drei vorhergehenden Dosen der Studienmedikation für die Visiten 4, 6,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		11, 17 und 23 aufgezeichnet werden musste; • Änderung der Zeit für die Durchführung eines EKGs von ungefähr ein bis vier Stunden nach der Dosierung auf vier Stunden nach der Dosierung; • Änderung dahingehend, dass lediglich Prolaktin als Laborparameter verblindet erhoben werden musste. **Protokolländerung Nr. 2 vom 15.06.2009:** • Der Begriff „long-term safety study sites“ wurde ersetzt durch „non-sub-study sites“; • Präzisierung der erforderlichen Dauer der doppelblinden Phase der Studie (12 Monate), um klarzustellen, dass die Patienten 365 Behandlungstage abgeschlossen haben mussten; • Das Zeitfenster für die monatlichen Visiten (Visiten 9 bis 23) wurde geändert (zuvor ± 7 Tage). Die Visiten 9 bis 23 mussten zwischen 31 und 36 Tage nach der vorhergehenden monatlichen Visite stattfinden; • Zolpidem CR (≤ 12 mg/d) wurde zur Schlafenszeit als Begleitmedikation gegen Schlafstörungen nach Bedarf zugelassen; • Der Gesamt-Knochenmineralgehalt wurde als DXA (engl. *dual-energy x-ray absorptiometry*) Endpunkt aufgenommen; • Nähere Angabe zum Zeitpunkt der Durchführung von EKG-Untersuchungen bei Patienten, welche abends ihre Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden ergänzt; • Aufnahme der *Columbia-Suicide-Severity-Rating*-Skala für alle Visiten; • Es wurde diskutiert, wie Sicherheitsdaten von Patienten, welche die Studie zum 01. Juli 2009 abbrachen oder die 12-monatige, doppelblinde Studienphase zu diesem Zeitpunkt abschlossen in die integrierte Sicherheitsdatenbank „for regulatory submission“ eingeschlossen werden würden; • Nähere Erläuterung zur Kalkulation monatlicher Visiten basierend auf dem Datum von Visite 8. Dabei wurde die Menge des Studienmedikaments, welche in den monatlichen Kits mit der Studienmedikation enthalten war (ausreichend für maximal 36 Tage) und das zulässige Zeitfenster für die Visite berücksichtigt; • Die geplanten *intent-to-attend* Analyseverfahren wurden geändert. **Protokolländerung Nr. 2A vom 30.08.2010 (gültig nur für Studienzentren innerhalb der USA):** Wegen zu geringer Fallzahlen für Patienten mit vorangegangener oder aktueller konventioneller antipsychotischer Medikation sowie konventioneller und atypischer Medikation wurde der Medikationsstatus bei verschiedenen Primär- und Sekundäranalysen gestrichen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschluss-kriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Für den Einschluss in die Studie mussten die folgenden Einschlusskriterien zum Zeitpunkt des Screenings und des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Studienbeginns von den Patienten erfüllt werden: 1) Erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eigneten sich für die Teilnahme an der Kognition- Substudie; 2) Primärdiagnose einer Schizophrenie entsprechend DSM-IV™ einschließlich desorganisierter Typus (295.10), paranoider Typus (295.30), undifferenzierter Typus (295.90), katatoner Typus (295.20) oder residualer Typus (295.60) oder Subtypen einer schizoaffektiven Störung (295.70), diagnostiziert durch ein *Mini-International Neuropsychiatric Interview*. Krankheitsdauer von mehr als einem Jahr (behandelt oder unbehandelt) Anmerkung: Lediglich schizophrene Patienten durften an der Substudie teilnehmen. 3) Klinisch stabile, nicht-stationäre Patienten ohne akute Exazerbation der psychotischen Symptome innerhalb der letzten acht Wochen vor Studienbeginn, welche folgende Kriterien erfüllten: a. CGI-S ≤ 4 beim Screening und zu Studienbeginn b. Keine relevante Umstellung der antipsychotischen Medikation innerhalb der letzten sechs Wochen vor dem Screening c. Keine stationäre Aufnahme wegen psychiatrischer Erkrankungen innerhalb der letzten acht Wochen vor dem Screening d. PANSS-Werte ≤ 4 beim Screening und zu Studienbeginn bezüglich der Positivsymptome Wahnideen (P1), formale Denkstörungen (P2), Halluzinationen (P3) und ungewöhnliche Denkinhalte (G9) 4) Negativer Schwangerschaftstest (Serum) zum Zeitpunkt des Screenings, kein Stillen und keine geplante Schwangerschaft während der voraussichtlichen Studiendauer; 5) Potenziell gebärfähige Frauen mussten während des Studienverlaufs eine zuverlässige Verhütungsmethode (hormonale Kontrazeptiva oder zwei Barrieremethoden gleichzeitig) anwenden; 6) Negatives Screening auf Drogenmissbrauch durch einen Urintest; 7) Bereitschaft zur Einhaltung des Studienprotokolls, inkl. ambulanter Untersuchungen (nach Ermessen des Studienpersonals); 8) Schriftliche Erklärung des freiwilligen Einverständnisses. **Ausschlusskriterien:** Anmerkung: Wurde eines der Ausschlusskriterien bezüglich eines Laborparameters erfüllt, so konnte das Studienzentrum den Patienten erneut testen. Wenn nach der erneuten Testdurchführung der Laborwert nach wie vor außerhalb des im Protokoll definierten Bereichs lag, so konnte die Signifikanz des Wertes mit dem medizinischen Monitor im Hinblick auf den Einschluss des Patienten diskutiert werden. Jegliches der folgenden Kriterien galt als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie: 1) Patienten mit einer klinisch relevanten neurologischen, hepatischen, renalen, hämatologischen, pulmonalen, kardiovaskulären, gastrointestinalen und/oder urologischen Erkrankung, wie einer instabilen Angina, kongestiven Herzerkrankung (unkontrolliert),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		einer Infektion des Zentralnervensystems (ZNS) oder einer Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV), die zu einem erhöhten Risiko für den Studienteilnehmer führen würde oder die Studienresultate verfälschen könnten. Weniger relevante oder gut eingestellte Begleiterkrankungen führten ausdrücklich nicht zum Studienausschluss, wenn damit kein erhöhtes Risiko für den Patienten oder eine mögliche Verfälschung der Studienergebnisse verbunden war. 2) Patienten mit Typ-1-*Diabetes mellitus*. Patienten mit Typ-2-*Diabetes mellitus*, wenn insulinabhängig. Patienten mit Typ-2-*Diabetes mellitus* konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn folgende Konditionen erfüllt wurden: - Glukosespiegel < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) zum Zeitpunkt des Screenings; - Glykosyliertes Hämoglobin (HbA_{1c}) ≤ 7,0 %; - Für mindestens vier Wochen vor dem Screening stabil auf orale Antidiabetika eingestellt; ein Anpassung oder ein Absetzen der Dosierung war im Verlauf der Studie, nach Bedarf, möglich; - Kein stationärer Krankenhausaufenthalt aufgrund der Diabeteserkrankung oder damit verbundenen Komplikationen in den vergangenen 12 Monaten. Anmerkung: Patienten mit Typ-2-Diabetes, welcher zum Zeitpunkt des Screenings erstmalig diagnostiziert wurde, eigneten sich nicht für die Teilnahme an der Studie. 3) Andere chronische ZNS-Erkrankungen außer Schizophrenie, wie z. B. Tumore, Entzündungen, aktive Krampfleiden, Gefäßerkrankungen, Parkinson- oder Alzheimer-Erkrankungen, andere Demenzformen, *Myasthenia gravis* oder andere degenerative Prozesse; frühere Fieberkrämpfe, Drogen- oder Arzneimittel-induzierte Krämpfe oder Alkoholentzug bewirkten keinen Ausschluss aus der Studie. 4) Patienten mit fortbestehenden neurologischen Symptomen nach einer schweren Kopfverletzung; 5) Malignes Neuroleptika-Syndrom in der Anamnese. Maligne Erkrankungen in der Anamnese, innerhalb der letzten 5 Jahre; Hypophysentumore führten unabhängig vom Erkrankungszeitraum zum Ausschluss aus der Studie. Entsprechend therapierte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome sowie Zervixkarzinome in situ galten nicht als Ausschlusskriterien. 6) Klinisch signifikanter Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Screening außer Koffein- oder Nikotinabhängigkeit bzw. Missbrauch; 7) Makula-Degeneration oder *Retinopathia pigmentosa*; 8) Magen- oder Darmoperationen in der Anamnese oder andere Besonderheiten, die zu Veränderungen bei der Absorption, Distribution, Metabolisierung oder Ausscheidung der Medikationen führen könnten; 9) Psychochirurgische Eingriffe in der Anamnese; 10) Malignes neuroleptisches Syndrom in der Anamnese; 11) Schwere Bewegungsstörungen; 12) Suizidgedanken, suizidales Verhalten und Neigung zu Gewalttätigkeiten in den letzten sechs Monaten; 13) BMI > 40 kg/m^2 oder < 18,5 kg/m^2;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		14) Akute Hepatitis, klinisch signifikante chronische Hepatitis oder klinisch signifikante Leberinsuffizienz; 15) Prolaktin-Spiegel > 100 ng/ml beim Screening; 16) Abnormale Laborwerte, die auf klinisch relevante Erkrankungen hinweisen könnten; 17) Neuroleptika-refraktär im Sinne eines Nicht-Ansprechens auf mindestens zwei Antipsychotika, die während des letzten Jahres in adäquater Dosis über mindestens sechs Wochen angewendet wurden oder Überempfindlichkeit gegen drei oder mehr verschiedene Antipsychotika; 18) Anwendung von Risperidon innerhalb der letzten sechs Wochen; 19) Inadäquates Ansprechen bzw. Überempfindlichkeit gegen Risperidon; 20) Elektroschockbehandlung innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung oder wahrscheinlicher Bedarf innerhalb der Studiendauer; 21) Clozapin-Gabe gegen refraktäre Psychosen in der Anamnese oder Behandlung mit Clozapin innerhalb der letzten vier Monate vor Randomisierung; 22) Behandlung mit Stimmungsaufhellern oder Antidepressiva innerhalb der letzten Woche mit Fluoxetin innerhalb des letzten Monats oder mit einem MAO-Hemmer innerhalb der letzten drei Wochen vor der Randomisierung; 23) Gabe eines Depot-Neuroleptikums im Abstand von weniger als einem Behandlungszyklus vor der Randomisierung; 24) Kein Bedarf einer antipsychotischen Medikation innerhalb der letzten drei Monate; 25) Umstände, laufende Behandlungen, abnormale Laborwerte oder andere Besonderheiten, die zu einer Verfälschung der Studienergebnisse führen könnten; 26) Überempfindlichkeit gegenüber Risperidon oder eine Allergie auf mehr als zwei chemische Substanzklassen (verschreibungspflichtig oder rezeptfrei); 27) Klinisch signifikante Veränderungen im EKG akut oder in der Anamnese; 28) Teilnahme an einer klinischen Studie einschließlich Post-Marketing-Studien (PMS) mit neuen Arzneimitteln oder Medizinprodukten innerhalb der letzten drei Monate; *29)* Blutspende oder Phlebotomie von > 300 ml innerhalb der letzten acht Wochen vor Studienbeginn sowie geplante Blutspende oder Erhalt von Blutprodukten innerhalb der Studiendauer; 30) Absolvierung von mehr als drei Screening- und *Wash-out*-Phasen innerhalb dieser Studie; 31) Dauerhafte Anwendung von anabolen Steroiden oder Bedarf einer weiteren peroralen oder inhalativen Behandlung mit Steroiden von mehr als 5 mg Prednison-Äquivalenten pro Tag; 32) Akuter oder vorangegangener Morbus Cushing, Morbus Addison, Wachstumshormon-Mangel oder Hyperparathyreoidismus; 33) Unfähigkeit zur Einhaltung der Anforderungen innerhalb des Studienablaufes; 34) Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Lurasidon. **Zusätzliche Ausschlusskriterien für die Substudie zur Evaluierung kognitiver Störungen:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Patienten, welche jegliches der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Kognition-Substudie ausgeschlossen (betraf lediglich ausgewählte Studienzentren in den USA): 35) Vorangegangene Behandlung mit täglich > 10 mg Haloperidol oder äquivalenten Dosierungen anderer klassischer Neuroleptika innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening; 36) Bei diagnostizierter Osteoporose zu Studienbeginn musste ein Arzt konsultiert und ggf. eine adäquate Behandlung eingeleitet werden. Betroffene Patienten waren über die Gefahren im Zusammenhang mit einer antipsychotischen Behandlung aufzuklären. 37) Die Knochendichte beeinflussende Medikationen mussten vor Studienbeginn abgesetzt werden. Orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Schilddrüsenhormone und Calcitonin drei Monate davor, Bisphosphonate und Raloxifen ein Jahr davor.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an insgesamt 68 Zentren in fünf Ländern durchgeführt (Anzahl der Zentren in Klammern): Argentinien (5), Brasilien (4), Chile (5), Kroatien (3), Israel (1), Südafrika (7), Thailand (3) und USA. (40) <u>Sponsor der Studie:</u> Dainippon Sumitomo Pharma America, Inc.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in zwei Gruppen im Verhältnis 2:1 randomisierten Patienten erhielten: ▪ Lurasidon + Placebo ▪ Risperidon + Placebo 1. <u>Studienarm N = 427 Patienten</u> **Lurasidon (Lurasidonhydrochlorid)** Darreichungsform: Tabletten Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: Initial 80 mg, anschließend 40 bis 120 mg jeweils einmal täglich morgens während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit 2. <u>Studienarm N = 202 Patienten</u> **Risperidon** Darreichungsform: überkapselte Kapseln Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: Initial 2 bzw. 4 mg/Tag, anschließend 2 bis 6 mg einmal täglich jeweils morgens während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit Name: Placebo für Lurasidon oder Risperidon Anwendung: Perorale Einnahme mit ausreichend Flüssigkeit Dosierung: Einmal täglich morgens während oder innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit Die Prüfmedikation wurde in Blistern mit Reihen zu jeweils drei Tabletten und einer Kapsel ausgegeben. Jeder Patient musste täglich eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Reihe mit drei Tabletten und einer Kapsel einnehmen. Die drei Tabletten bestanden entweder aus 3 x Lurasidon 40 mg oder 2 x Lurasidon und 1 x Placebo oder 1 x Lurasidon 40 mg und 2 x Placebo oder 3 x Placebo. Die Kapsel enthielt entweder drei Risperdal®-Tabletten oder zwei Risperdal®-Tabletten und eine Placebo-Tablette oder eine Risperdal®-Tablette und zwei Placebo-Tabletten oder drei Placebo-Tabletten, jeweils in einer neutralen Überkapsel. Bei abendlicher Einnahme, z. B. wegen zu erwartender relevanter Sedierung, waren die Untersuchungen zu PANSS am folgenden Morgen durchzuführen. Die einmal gewählte abendliche Applikation war bis zum Studienende weiter durchzuführen. **Lurasidon:** In dieser Studie wurden weiße bis cremefarbene, runde Filmtabletten mit je 40 mg Lurasidon verwendet. Die Tabletten wurden in Blistern gelagert und waren bei <30 °C für 24 Monate haltbar. **Risperidon:** In dieser Studie wurden Risperidonkapseln mit 2 mg Risperidon verwendet in Form von überkapselten Tabletten. **Placebo:** Zur Verblindung der Studienmedikation wurden optisch identische Placebo-Filmtabletten für Lurasidon und überkapselte Kapseln für Risperidon verwendet.
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	**Hauptstudie** **Primärer Endpunkt:** Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon (40 bis 120 mg/Tag) im Rahmen einer bis zu 12-monatigen doppelblinden Behandlungsphase, gefolgt von einer sechsmonatigen offenen Behandlungsphase, bei klinisch stabilen Patienten mit chronischer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störungen, bezüglich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie der Anzahl an Studienabbrechern aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diesbezüglich erfolgte das Monitoring der Vitalparameter, Elektrokardiogramme (EKGs), Laborparameter sowie Markern des Knochenstoffwechsels und die Bestimmung der Knochendichte. Zudem wurden ophthalmologische und körperliche Untersuchungen durchgeführt. **Sekundäre Endpunkte:** • Änderungen bezüglich Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Taillenumfang, Serum-Prolaktinspiegel, Testosteron, N-Telopeptid, Osteocalcin, der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, Parathormon und EKG-Parametern • Messungen zur Änderungen der Knochenmineraldichte wurden nach jeweils 6, 12 und 18 (nur Lurasidon) Behandlungsmonaten mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) in den Prüfzentren für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Substudie durchgeführt. • Augenuntersuchungen wurden ebenfalls nach jeweils 6, 12 und 18 (nur Lurasidon) Behandlungsmonaten nur in den Prüfzentren für die Substudie durchgeführt. • Zur Evaluierung der Langzeitwirksamkeit von Lurasidon und Risperidon wurden Änderungen vom PANSS-Gesamt sowie der entsprechenden Subscores, GCI-S und MADRS herangezogen. Es sollte gezeigt werden, dass Lurasidon bezüglich Erhaltung der klinischen Stabilität und des Vermeidens eines Rückfalls ebenso effektiv ist wie Risperidon (Nichtunterlegenheit). **Weitere erhobene Parameter:** • Zur Ermittlung der Sicherheit und Verträglichkeit von Lurasidon (40-120 mg/Tag) wurden weiterhin folgende Parameter herangezogen: Blutdruck, C-terminales Telopeptid Typ 1, Serumspiegel von Calcium- und Phosphationen, 25-Hydroxycholecalciferol, Konzentration der Studienmedikation im Plasma, Barnes Akathisia Scale (BAS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Simpson-Angus Scale (SAS) sowie die Dokumentation des Menstruationszyklus bei weiblichen Studienteilnehmern **Substudie** **Primärer Endpunkt:** Evaluierung der Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon bei der Langzeitbehandlung von mit Schizophrenie assoziierten kognitiven Störungen anhand zweier co-primärer Endpunkte: • Gemäß des *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB) Kombinations-Scores über einen Zeitraum von sechs Monaten • Gemäß dem Wahrnehmungs-assoziierten funktionalen Messwert des Performance-basierten Geschicklichkeitstests der *University of California San Diego* (UCSD), über einen Zeitraum von sechs Monaten **Sekundäre Endpunkte:** • Evaluierung der Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon über die kognitive Leistung in den von MCCB abgedeckten sieben kognitiven Bereichen im Studienzeitraum von sechs Monaten • Evaluierung der Wirksamkeit von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon über die Wahrnehmungs-assoziierte funktionale Verbesserung. Die kognitive Funktion wurde hierbei durch eine Befragungstechnik (*Cognitive-Assessment-Interview*/CAI), über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten geprüft. Für die Substudie zur Evaluierung von mit Schizophrenie assoziierten kognitiven Störungen waren nur Patienten mit Schizophrenie in den USA zugelassen. Die Resultate wurden in einem separaten Studienbericht dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab 3 Protokollergänzungen zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 10. Dezember 2007: **Relevante Änderungen zu den Zielkriterien aus Protokollergänzung 1 vom 19. Juni 2008:** • Zuordnung von „Knochenfraktur“ zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen **Relevante Änderungen zu den Zielkriterien aus Protokollergänzung 2 vom 15. Juni 2009:** ▪ Aufnahme des Gesamtmineralgehalts des Knochens als DXA-Endpunkt **Relevante Änderungen zu den Zielkriterien aus Protokollergänzung 2A vom 30. August 2010 (Nur für Studienzentren innerhalb der USA):** • Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ein Nicht-Unterlegenheits Logrank-Test mit der geplanten Gesamtfallzahl von 600 Patienten und einem Verteilungsschlüssel von 2:1 für Lurasidon (N = 400) versus Risperidon (N = 200) besitzt eine Power von etwa 85 %, bei einem Signifikanzniveau von 0,025 zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit von Lurasidon gegenüber Risperidon, bezüglich der Vermeidung eines Rückfalls in einem Zeitraum von 12 Monaten, basierend auf den folgenden Annahmen: 1. Nicht-Unterlegenheits Hazard-Ratio-Bereich von 1,6 (Hazard Rate 0,058 in der Lurasidongruppe versus 0,036 in der Risperidongruppe) im Logrank-Test, entsprechend dem Nicht-Unterlegenheits-Bereich 0,15 für die Differenz der Rückfallraten in der Überlebensanalyse zwischen Lurasidon (0,50) und Risperidon (0,35) nach 12 Monaten 2. Tatsächliche (eigentliche) Hazard Ratio = 1 (Äquivalenz der eigentlichen Hazard Rate von Lurasidon und Risperidon) Somit bieten die geplanten Gruppengrößen von 400 für Lurasidon und 200 für Risperidon eine Power von 85 % für den Nachweis, dass Lurasidon bezüglich der Vermeidung eines Rückfalls genauso wirksam ist wie Risperidon, unter Anwendung eines Nicht-Unterlegenheits Hazard-Ratio-Bereich von 1,6 oder eines Nicht-Unterlegenheits-Bereichs von 0,15 für das obere zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall der Risikodifferenz (Lurasidon minus Risperidon) in der Überlebenszeitanalyse aus Rückfallraten nach 12 Monaten. Patienten an ausgewählten U.S.-amerikanischen Prüfzentren, welche in die Substudie zur Evaluierung kognitiver Störungen aufgenommen waren, wurden ebenfalls im Verhältnis 2:1 randomisiert, um Lurasidon (N = 200) oder Risperidon (N = 100) zu erhalten. Mit 200 Lurasidon- und 100 Risperidonpatienten kann eine Effektstärke

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		von 0,344 Differenz zwischen zwei Behandlungen nach sechs Monaten, mit einer Power von 80 % in einem zweiseitigen Überlegenheitstest mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nachgewiesen werden. Die geplante Gruppengröße kann eine Effektgröße von 0,398 für einen Unterschied zwischen zwei Behandlungen mit 90 % Power in einem zweiseitigen Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nachweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interimsanalysen waren nicht vorgesehen. **Ausschluss von Patienten aus der Therapie oder Bewertung** Die Patienten konnten die Studienteilnahme jeder Zeit aus jeglichen Gründen beenden. Zudem konnten die Patienten gemäß Einschätzung des Prüfarztes aus der Studie ausgeschlossen werden, sollten außergewöhnliche Zwischenfälle auftreten. Folgende Gründe führten zu einem Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation: • Die Patientin wurde während der Studie schwanger; • Auf Wunsch des Patienten; • Der Hauptprüfer oder Arzt auf dem *US Food and Drug Administration* Formular 1572 war der Meinung, dass ein Studienabbruch im besten Interesse des Patienten sei; • Nichteinhaltung der Dosierung, Bewertungen oder weiterer Studienanforderungen; Sollte ein Patient aufgrund eines UE die Studie abbrechen/oder ausgeschlossen werden, so musste der Prüfarzt oder Studienkoordinator dies dem Sponsor oder seinem Beauftragten unverzüglich melden (Telefon oder Fax).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung anhand computergenerierter Zufallszahlen
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 zu den Behandlungsarmen Lurasidon oder Risperidon. Es erfolgte eine Stratifizierung für Patienten, die an einem für die Substudie zur Evaluierung kognitiver Störungen vorgesehenen Prüfungszentrum teilnahmen („in“) oder nicht („not in“). Um in den Behandlungsgruppen eine gleichmäßige Verteilung bezüglich der vorherigen oder noch bestehenden antipsychotischen Medikation zu erhalten, wurde die Randomisierung (2:1) für vier verschiedene Gruppen jeweils separat durchgeführt: • Stratum 1: Patienten aus einem Zentrum für die Substudie mit vorheriger konventioneller neuroleptischer Behandlung • Stratum 2: Patienten aus einem Zentrum für die Substudie mit vorheriger Behandlung mit atypischen Neuroleptika • Stratum 3: Patienten aus einem Zentrum für die Substudie mit vorheriger konventioneller und atypischer neuroleptischer Behandlung oder keinerlei Behandlung mit Antipsychotika • Stratum 4: Patienten, die nicht zu einem Zentrum für die Substudie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		gehörten
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	Nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses und Aufnahme in die Screening-Phase wurde jedem Patienten unter Anwendung des *Interactive Voice Response System* (IVRS) eine individuelle 8-stellige Patienten-Identifikationsnummer zugeteilt. Falls ein Patient nicht zur eigentlichen Studie zugelassen wurde, konnte die Identifikationsnummer nicht auf einen anderen Teilnehmer übertragen werden. Das Studienpersonal des jeweiligen Prüfzentrums war angewiesen, für jeden Patienten einen Code entsprechend der antipsychotischen Vormedikation einzugeben oder „not treated“. Sobald ein Patient in die *Wash-out*-Phase eintrat, wurde ihm durch das IVRS ein Medikations-Set zugeteilt. Erfüllte der Patient nach dem 3-7-tägigen *Wash-out* noch immer die Einschlusskriterien, erfolgte die doppelblinde Randomisierung unter Berücksichtigung der Stratifizierung bezüglich der antipsychotischen Vormedikation mittels IVRS. Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung der Medikation war gewährleistet. Randomisierungsdaten wurden durch Anwendung des IVRS streng vertraulich behandelt und waren bis zur Offenlegung der zugeordneten Behandlung aller Versuchspatienten nach der Schließung der Datenbank beim Abschluss der Studie nur berechtigten Personen zugänglich. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle beschränkt und entsprechend zu dokumentieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die individuelle Identifikationsnummer wies über das IVRS den Patienten automatisch einer Behandlungsgruppe zu und ermöglichte im weiteren Studienverlauf eine eindeutige Zuordnung der erhobenen Daten und Messwerte.
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) Die Patienten waren gegenüber der ihnen zugeteilten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch Überkapselung des Präparates Risperdal® (Risperidon) und den Einsatz von nicht unterscheidbaren Placebo-Präparaten, unter Anwendung der *Double-Dummy*-Technik. Jeder Patient musste täglich drei Tabletten und eine Kapsel einnehmen, ungeachtet des Behandlungsarmes. b) Das Studienpersonal war gegenüber der Behandlung verblindet. Über das IVRS wurden die jeweiligen Medikations-Sets unter Verblindung zugeordnet und verteilt. Nicht nur den Patienten sondern auch dem Studienpersonal war eine individuelle Identifikationsnummer (PIN) zugeteilt, die nur streng personenbezogen verwendet werden durfte. Die Erzeugung der Patientennummern, der Randomisierungssequenzen und die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgten beim Sponsor und seinen Beauftragten. Behandler und Untersucher hatten dazu keinen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Zugang. Patienten und Studienpersonal waren hinsichtlich der Erhöhung oder Reduktion der jeweiligen Dosis wegen der klinischen Relevanz nicht verblindet. Bezüglich des zugeteilten Behandlungsarms, Lurasidon oder Risperidon, hatten diese Personen jedoch keine Kenntnis. Zur Aufhebung der Verblindung wurde ebenfalls ausschließlich IVRS verwendet. Diese Maßnahme durfte jedoch nur bei absoluter Notwendigkeit ergriffen werden, z. B. um das Wohlergehen des Patienten zu gewährleisten, und musste bei einem der Studienzentren dokumentiert werden. Zuvor sollten jedoch alle alternativen Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um eine Aufhebung der Verblindung zu vermeiden. c) Die primäre Datenanalyse erfolgte anhand erweiterter Identifikationsnummern, die neben dem 8-stelligen Zahlencode und der Nummer des Prüfzentrums Informationen zu Alter, Rasse ethnischer Zugehörigkeit und Geschlecht enthielten. Erst nach Abschluss der Studie einschließlich Abschluss der Datenerhebung wurden die Randomisierungsdaten zur Datenanalyse offengelegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Vermeidung von Verzerrungen und zur Gewährleistung der Verblindung wurde ein *Double-Dummy*-Verfahren angewendet. Jeder Patient erhielt zu jedem Einnahmezeitpunkt jeweils drei Filmtabletten und eine Kapsel: • Die Filmtabletten enthielten entweder einmal Lurasidon 40 mg und zweimal Placebo oder zweimal Lurasidon 40 mg und einmal Placebo (80 mg) oder dreimal 40 mg Lurasidon (120 mg) oder dreimal Placebo • Die Kapsel enthielt drei Tabletten, entweder drei Tabletten mit jeweils 2 mg Risperidon (6 mg) oder zwei Tabletten mit jeweils 2 mg Risperidon und eine Placebotablette (4 mg) oder eine Tablette mit 2 mg Risperidon und zwei Placebotabletten (2 mg) oder drei Placebotabletten. Insgesamt musste also jeder Patient täglich drei Filmtabletten und drei in einer Kapsel eingeschlossene Tabletten einnehmen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Datasets für die Analyse** *Intent-to-Treat-Population* Die *Intent-to-Treat* (ITT)-Population war die Population für die Wirksamkeitsanalysen. Alle randomisierten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, über einen Ausgangsmesswert für die Wirksamkeitsanalyse verfügten und über mindestens einen PANSS- oder CGI-Messwert nach Studienbeginn verfügten, wurden in die Wirksamkeitsanalyse der Behandlungsgruppe, zu der sie für die Langzeit-Sicherheitsstudie (LTSS, engl. *Long-term Safety Study*) zugeteilt wurden, einbezogen. *Per-Protokoll-Population* Für die *Per-Protokoll*-Population wurden Patienten mit Protokollverletzungen aus der ITT-Population ausgeschlossen, die verbleibende Population bildete die *Per-Protokoll*-Population.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Protokollabweichungen umfassten: • Positiver Drogentest nach Studienbeginn während der doppelblinden Phase (bis Monat 12) wobei die Anwendung eines ärztlich verschriebenen Arzneimittels, welches das positive Testergebnis verursacht haben könnte, ausgeschlossen wurde (bestätigt durch eine medizinische Überprüfung); • Verabreichung der falschen doppelblinden Studienbehandlung während der doppelblinden Phase; • Kontinuierliche Behandlung mit der Studienmedikation von weniger als 6 Wochen; • Verstoß gegen die Ein- oder Ausschlusskriterien, einschließlich vorherige Behandlung mit Lurasidon; • Entblindung während der doppelblinden Phase, mit Ausnahme von Patienten, welche für die integrierte Sicherheitsdatenbank für die regulatorische Einreichung entblindet wurden; • Compliance gegenüber der Studienmedikation < 75 % oder > 125 %; • Einnahme eines verbotenen Medikaments, oder ein erlaubtes Medikament wurde in einer verbotenen Dosis an mehr als einem Tag eingenommen, während der doppelblinden Behandlungsphase, mit Ausnahme von Medikamenten, dessen Einnahme am letzten Tag der Behandlung begonnen wurde. Die definierten Protokollabweichungen galten auch für die Kognitions-Substudie, wobei diese jedoch auf die ersten 6 Monate begrenzt waren. *Safety-Population* Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden in die Sicherheitsanalysen eingeschlossen. Die Behandlungsgruppe für die Sicherheitsanalyse wurde durch die tatsächliche Behandlung eines Patienten festgelegt. Diese entsprach im Allgemeinen der zugeteilten Behandlung, außer ein Patient erhielt irrtümlicherweise Lurasidon und Risperidon. In diesem Fall wurde der Patient jener Behandlung zugeordnet, von der er die meisten Tabletten erhalten hatte. Diese Population wurde ausschließlich für die LTSS eingesetzt. **Sicherheit (primärer Endpunkt)** Für die Sicherheitsanalysen wurde die *Safety*-Population herangezogen. Generell wurden unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Behandlungszeit (TEAE), d. h. im Zeitraum zwischen der ersten Einnahme und bis zu sieben Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation bewertet. Die Darstellung erfolgte nach Anzahl und Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen (allgemein, nach Systemorganklasse, nach *Preferred Term*, nach Schweregrad und nach Konsequenz). Laborparameter sowie Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden bis Monat 12 (LOCF) gewertet. **Wirksamkeit (sekundärer Endpunkt)** *Analyse der Rückfallrate* Für die Wirksamkeitsanalysen wurde die *Intent-to-Treat*-Population herangezogen. Ein Rückfall wurde als das erste Auftreten eines der folgenden Ereignisse definiert: • Verschlechterung des PANSS-Gesamt um > 30 % im Vergleich zum

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Ausgangswert (Tag 0) und CGI-S > 3 • Stationäre Aufnahme aufgrund Verschlechterung der Psychose • Aufkommen suizidaler oder Mord-Gedanken und/oder erhöhtes Risiko für eine Selbstverletzung bzw. eine Verletzung anderer Eine Wirkungserhaltungs-Analyse für die Rückfallrate wurde durch ein Cox-Regressionsmodell mit Termini für die Behandlung und das Poolen kleiner Zentren durchgeführt. Die Zeit bis zum Rückfall gemessen in Tagen war definiert als das Datum des Rückfalls – Tag der ersten Studienmedikation + 1. Patienten ohne Rückfall, einschließlich Studienteilnehmer mit vorzeitigem Studienabbruch ohne Erfüllung der Kriterien für einen Rückfall, wurden mit der letzten Dosis der Studienmedikation der Doppelblind-Phase zensiert. Patienten, welche die Doppelblind-Phase aufgrund fehlender Studienmedikation vorzeitig beendeten, und in die offene Verlängerungsphase aufgenommen wurden, wurden auf gleiche Weise zensiert. Patienten zu denen der Kontakt unmittelbar nach der Randomisierung verloren ging ohne Zeit-Ereignis-Befund wurden als „ohne Ereignis“ bis zu Tag 1 eingestuft. Die Nicht-Unterlegenheit von Lurasidon im Vergleich zu Risperidon wurde durch Vergleich des oberen 95 %-Konfidenzintervalls für die Hazard Ratio aus einem Cox-proportionalen Hazard-Modell mit einem Nicht-Unterlegenheits-Bereich von 1,6 beurteilt. *Analyse des PANSS-Gesamt und CGI-S-Score* Die beobachteten Werte zu PANSS-Gesamt sowie der entsprechenden Subskalen, GCI-S und MADRS für jede geplante Visite wurden über ein gemischtes Modell für wiederholte Analysen (MMRM) mit Anpassungen an den Ausgangswert analysiert. Das MMRM umfasste Termini für die festen Effekte Zeit als kategoriale Variable, kleine gepoolte Zentren und die Interaktion von Behandlung und Zeit. Die reaktionsabhängigen Variablen waren die bei den jeweiligen Visiten beobachteten Scores, einschließlich der Visite für den Ausgangswert, unter Anwendung eines Ausgangswert-adaptierten gemischten Modells. Ohne den Haupteffekt der Behandlung in diesem Modell schätzt die Analyse einen Gesamtmittelwert für die Wirksamkeitsvariable zu Studienbeginn kombiniert für beide Behandlungsgruppen. Dieser Gesamtmittelwert diente als Referenz, um andere Termini in dem Modell zu testen. Daher war der statistische Test für einen gegebenen Zeitpunkt (z. B. Woche 6) mit einem einzigen Freiheitsgradkontrast für den Behandlungszeitfaktor äquivalent zu einem Behandlungseffekt-Test für diesen Zeitpunkt, adjustiert an den Ausgangswert. Behandlungsunterschiede wurden mittels Kontrast für die Behandlungszeitfaktoren zu den Visiten nach Studienbeginn versus Ausgangswert berechnet. Diese Methodik wurde angewendet, um die Behandlungsgruppen auf Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert für jeden Zeitpunkt zu untersuchen. Die Kenward-Rogers-Methode wurde angewendet, um den Freiheitsgradnenner zu schätzen. Die restriktive maximale Wahrscheinlichkeitsschätzungs-Methode wurde mit einem unstrukturierten Kovarianzmodell angewendet. Vergleiche der Behandlung zu jeder geplanten Visite wurden mit der auf Wahrscheinlichkeit basierenden MMRM-Methode berechnet. Diese ermöglichte eine valide Schätzung des Behandlungseffekts unter der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		MAR-Annahme (*Missing At Random*). **MMRM mit Hauptbehandlungseffekt** Eine Sensitivitätsanalyse wurde für den PANSS-Gesamt und den CGI-S-Score anhand der ITT-Population durchgeführt. Diese erfolgte unter Anwendung des Strategie 1-Modells (Fitzmaurice-2004), bei dem der Ausgangswert Teil der abhängigen Variable war und der Hauptbehandlungseffekt im Modell berücksichtigt wurde. Das MMRM-Modell umfasste die Termini Behandlung, Zeit (als eine Kategorialvariable), Behandlungszeit-Interaktion und gepoolte Zentren als fixe Effekttermini: PANSS = Zeit + Behandlung + Zeit*Behandlung+ gepooltes Zentrum. CGI-S = Zeit + Behandlung + Zeit*Behandlung + gepooltes Zentrum. **MMRM mit „Intent-to-Attend" Kovariablen** Zur Berücksichtigung von Studienabbrechern und zur Bestätigung der Unabhängigkeitsannahme für gemischte Effekte, wurden zwei LDA-Modelle (*Longitudinal Data Analysis*) mit gemischten Effekten unter Verwendung einer zusätzlichen „*intent-to-attend*"-Variable für den Abbruch angewendet. Der Regressionsparameter für die zeitvariierende Kovariable, „*intent-to-attend*", erfasste den Zusammenhang zwischen der mittleren Veränderung des PANSS-Gesamt und des CGI-S-Scores im Verlauf der Zeit und der zu jeder Visite geäußerten Absicht in der Studie zu verbleiben. Der Regressionsparameter für die zeitvariierende „*intend-to-attend*" Kovariable erfasste die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert des PANSS-Gesamt und des CGI-S-Scores im Verlauf der Zeit bezüglich der Änderung des zu jeder Visite geäußerten Wunsches in der Studie zu verbleiben. PANSS = Ausgangswert-Intent-to Attend1 + Zeit + Zeit*Behandlung + gepoolte Zentren CGI-S = Ausgangswert-Intent-to-Attend1 + Zeit + Zeit*Behandlung + gepoolte Zentren Wobei 1 für das Item "Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie die Studie beenden werden?" zu Studienbeginn steht. Veränderung vom PANSS-Ausgangswert = zeitvariierend-Intent-to-Attend2 + Zeit + Behandlung + Zeit*Behandlung + gepooltes Zentrum + PANSS-Ausgangswert Veränderung vom CGI-S-Ausgangswert = zeitvariierend-Intent-to-Attend2 + Zeit + Behandlung + Zeit*Behandlung + gepooltes Zentrum + CGI-S-Ausgangswert Wobei 2 für das Item "Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie zur nächsten Visite kommen werden?" steht. Für die zeitvariierenden "*intent-to-attend*" Analysen, wurden jene *intent-to-attend*-Scores eingesetzt, welche im Rahmen der vorangegangenen Visite vor der Visite zur Erfassung des entsprechenden Wirksamkeitsparameters ermittelt wurden. Zum Beispiel wurde der PANSS nach Studienbeginn im Rahmen der Visiten: Tag 7, Tag 21, Woche 6, Monat 3, Monat 6, Monat 9 und Monat 12 erfasst. Die *intent-to-attend*-Scores, für die zeitvariierenden Analysen, wurden im Rahmen der Visiten Studienbeginn (Baseline), Tag 7, Tag 21, Woche 9, Monat 5,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		Monat 8 und Monat 11 erfasst. Diese lagen somit jeweils eine Visite vor der entsprechenden Erhebung des Parameters. **Kovarianzanalyse nach Visite und LOCF-Endpunkt** Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Veränderung des PANSS-Gesamt und des CGI-S-Scores zu jeder geplanten Visite und zum Monat 12 LOCF-Endpunkt gegenüber dem Ausgangswert mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) bewertet, mit Ausgangswert, gepoolte Zentren und Behandlung als Effekte. Veränderung vom PANSS-Ausgangswert = gepoolte Zentren + Behandlung + PANSS-Ausgangswert. Veränderung vom CGI-S-Ausgangswert = gepoolte Zentren + Behandlung + CGI-S-Ausgangswert. Der beobachtete Ausgangswert sowie die Veränderung des PANSS-Gesamt und des CGI-S-Scores gegenüber Studienbeginn wurden pro Behandlungsgruppe und geplanter Visite zusammengefasst. Behandlungsunterschiede für den PANSS- und CGI-S-Ausgangswert basierten auf eine Varianzanalyse (ANOVA), adjustiert an gepoolten Zentren. Ermittelte Unterschiede nach Studienbeginn (innerhalb der Behandlung), basierten auf einem t-Test unter Verwendung der *Least-Square*-Mittelwertdifferenz und dem entsprechenden gepoolten Standardfehler. Es wurden die *Least-Square*-Mittelwerte pro Behandlungsgruppe, der mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, das entsprechende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die jeweiligen p-Werte der Tests auf Behandlungsunterschiede dargestellt. Die Effektgröße innerhalb der Gruppe wurde anhand der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, dividiert durch die SD der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, berechnet. Die Effektgröße zwischen den Gruppen wurde als der Absolutwert des *Least-Square*-Mittelwertunterschiedes von Risperidon, dividiert durch die Modellschätzung des gepoolten Standardfehlers (Standardfehler der *Least-Square*-Mittelwertdifferenz dividiert durch die Quadratwurzel der Summe der inversen Größen der Behandlungsgruppen) berechnet. Dies wurde für die ITT-Population durchgeführt. **Zusammenfassung nach Kohorten** In einer zusätzlichen Analyse wurden die Patienten nach Visite gruppiert, zu welcher sie die Studienteilnahme abbrachen. Dies führte zu acht Kategorien: Studienabbrecher an Tag 7, Studienabbrecher an Tag 21, Studienabbrecher in Woche 6, Studienabbrecher in Woche 12, Studienabbrecher in Monat 6, Studienabbrecher in Monat 9, Studienabbrecher in Monat 12 und Patienten, welche die Studie abschlossen. Die beobachteten PANSS-Gesamt und CGI-S-Scores wurden jeweils anhand der Abbruchkategorie zusammengefasst. Eine ähnliche Analyse wurde mit Dispositionskategorien durchgeführt, um die Patienten anhand der Studienabbruch-Gründe zu klassifizieren. **Analyse weiterer Endpunkte** Der PANSS-Positivscore, der PANSS Negativscore, der PANSS Subscore für Allgemeinsymptome, der PANSS-Kognitionsscore und der MADRS-Gesamtscore wurden mit dem gleichen Verfahren, wie die Analyse des PANSS Gesamt- und des CGI-S-Scores durchgeführt. Für Patienten mit einem MADRS-Gesamtausgangswert > 12, wurde der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		MADRS-Gesamtscore mit dem MMRM-Modell analysiert, ohne gepoolte Zentren als fixen Effekt. Die Veränderung des PANSS-Positivscores, des PANSS-Negativscores, des PANSS Subscores für Allgemeinsymptome, des PANSS-Kognitionsscores und des MADRS-Gesamtscores zu jeder geplanten Visite und dem LOCF-Endpunkt im Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit einem MADRS-Gesamtausgangswert > 12 wurde mit einer ANCOVA ausgewertet, mit den entsprechenden Ausgangswerten, gepoolten Zentren und der Behandlung als Effekte, unter Anwendung der gleichen Verfahren wie für den PANSS-Gesamt pro Visite und LOCF-Endpunkt-Analyse. Diese Analysen wurden für die LTSS ITT-Population durchgeführt. Die Änderung der Wirksamkeitsparameter im Vergleich zum Ausgangswert wurde für jede geplante Visite sowie nach 12 Monaten (*Last-observation-carried-forward*-Methode) evaluiert. Hier wurde eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) mit Effekten für den Ausgangswert, das Poolen kleiner Zentren und für die Behandlung angewendet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es erfolgte eine Subgruppenanalyse für Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiale Ereignisse (Personen > 55 Jahren oder kardiovaskulären Erkrankungen in der Anamnese=EKG-Subgruppe) im Vergleich zur *Safety*-Population im Hinblick auf EKG-Änderungen (Shift von normal zu abnormal oder umgekehrt) ausgehend vom Ausgangswert im Vergleich zu den Werten nach sechs Behandlungswochen (*Last-observation-carried-forward*-Methode)
-	***Resultate***	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart Patientenfluss 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) Randomisierte Patienten der Hauptstudie: N = 629 (100 %) Lurasidon: N = 125 (100 %) Risperidon: N = 202 (100 %) Randomisierte Patienten der Substudie kognitive Effekte: N = 323 (51 %) Lurasidon: N = 220 (52 %) Risperidon: N = 103 (51 %) b) Nicht vollständig behandelt, wegen im Prüfzentrum nicht zur Verfügung stehender Medikation (n = 11)*: Lurasidon: n = 3 (< 1 %) Risperidon: n = 8 (4 %) *In Prüfzentren in Argentinien und Brasilien wurden drei Patienten aus der Lurasidon- und acht Patienten aus der Risperidon-Gruppe wegen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
		fehlender Medikationen ohne vollständige Beendigung der Doppelblind-Phase in die offene Behandlungsphase übergeleitet. Ein Patient der Lurasidon-Gruppe beendete die Studienteilnahme (s. 13b/administrative Gründe). c) Patienten, die für die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt wurden (Safety-Population): N = 621 (99 %) Lurasidon: n = 419 (98 %) Risperidon: n = 202 (100 %) Patienten, die für die Analyse zur Wirksamkeit (Änderung PANSS-Gesamt, CGI-S und MADRS) berücksichtigt wurden (ITT): N = 608 (97 %) Lurasidon: n = 410 (96 %) Risperidon: n = 198 (98 %)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Aus der Gesamtpopulation von 629 randomisierten Patienten wurden insgesamt 382 (61 %) aus verschiedenen Gründen von der Studie ausgeschlossen: Unzureichendes klinisches Ansprechen: n = 45 (7 %) Lurasidon: n = 32 (7 %) Risperidon: n = 13 (6 %) Unerwünschte Ereignisse: n = 95 (15 %) Lurasidon: n = 72 (17 %) Risperidon: n = 23 (11 %) *Lost to follow-up*: n = 65 (10 %) Lurasidon: n = 48 (11 %) Risperidon: n = 17 (8 %) Protokollverletzung: n = 46 (7 %) Lurasidon: n = 31 (7 %) Risperidon: n = 15 (7 %) Widerruf des Einverständnisses: n = 103 (16 %) Lurasidon: n = 73 (17 %) Risperidon: n = 30 (15 %) Administrative Gründe: n = 28 (4 %) Lurasidon: n = 21 (5 %) (davon 1: fehlende Medikation) Risperidon: n = 7 (3 %)
14	Aufnahme /	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation D1050237
	Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Startdatum der Studie (erster Patient eingeschlossen): 17. März 2008 Abschlussdatum der doppelblinden Studienphase (letzte Visite des letzten Patienten): 23. Juli 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Durchführung und Beendigung der Studie erfolgten plangemäß.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

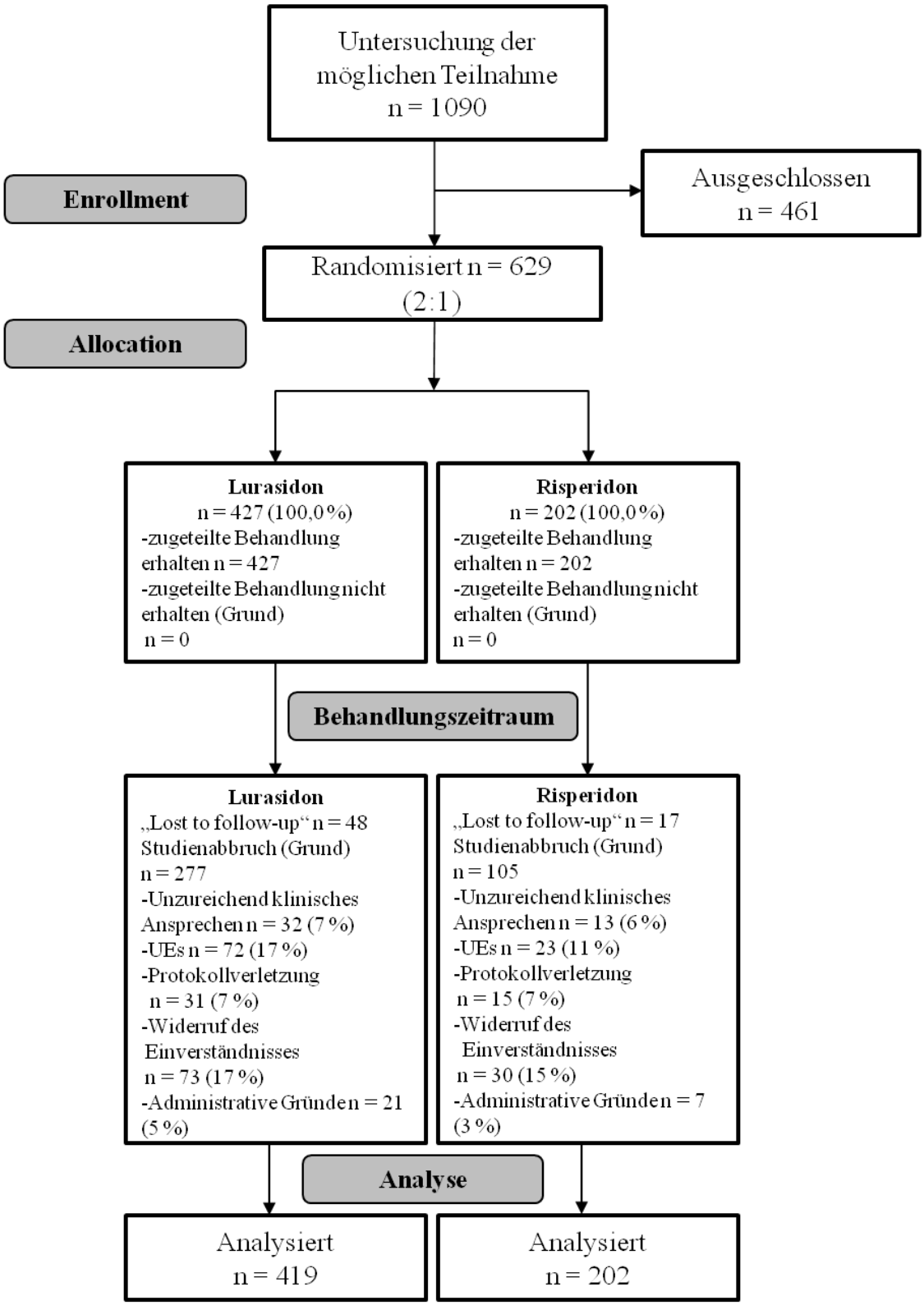

Abbildung 390: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie D1050237

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 4-241 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1001002>

Studie: D1001002

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group, Confirmatory Study of SM-13496 (lurasidone HCl) in Patients with Schizophrenia <Phase III Study>	A
Clinical Study Protocol Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group, Confirmatory Study of SM-13496 (lurasidone HCl) in Patients with Schizophrenia <Phase III Study>	B

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:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit jeweils fester Dosis. (A, B)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand computergenerierter Zufallszahlen im Verhältnis 2:2:2:1 zu den Gruppen Lurasidon 40 und 80 mg/Tag, Placebo und Risperidon. (A, B)

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:

Die Randomisierung erfolgte anhand computergenerierter Zufallszahlen; die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:2:1 (40 mg Lurasidon, 80 mg Lurasidon, Placebo, Risperidon). Es wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt, wobei mindestens sieben Patienten einem Block zugeordnet wurden.
Erfüllte ein Patient alle Einschlusskriterien beim Screening, so registrierte der Prüfarzt den Patienten mittels E-DMS online, einem Onlinesystem für die Patientenregistrierung. Im Anschluss an die drei- bis sieben-tägige Beobachtungsphase wurden Patienten, welche die Einschlusskriterien vor Behandlungsbeginn erfüllten, einer Behandlung mittels E-DMS online doppelblind zugeteilt. Jeder Patient erhielt nur eine Randomisierungsnummer durch E-DMS online. Das individuelle Medikationsset für die Zuteilung der Patienten wurde den Patienten der Reihenfolge nach zugeordnet, wobei der erste Patient die niedrigste individuelle Zuordnungseinheit eines Prüfzentrums erhielt. Sollte ein Patient die Studie abbrechen, so konnte die Randomisierungsnummer nicht einem anderen Teilnehmer zugeteilt werden.
Die Behandlungsart (d. h. der Behandlungscode) war anhand der Verpackung und des Etikettierung nicht erkennbar (B).

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 gegenüber der Behandlung durch den Einsatz von Placebo verblindet (*Double-dummy*-Design). Jeder Patient musste täglich ungeachtet des Behandlungsarmes morgens sechs Tabletten und abends zwei Tabletten einnehmen. Die Placebo-Filmtabletten waren optisch identisch mit den 20 mg Lurasidontabletten bzw. den 1 mg und 2 mg Risperidontabletten. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Prüfärzte, Studienmitarbeiter bzw. Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, und Mitarbeiter des Sponsors waren während der Hauptbehandlungsphase

verblindet. (A)

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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A, B)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (171/254 Patienten). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (171/254 Patienten). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (171/254 Patienten). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (171/254 Patienten). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (171/254 Patienten). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (171/254 Patienten). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: CGI-S (Clinical Global Impression – Severity Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt „CGI-S (*Clinical Global Impression – Severity Scale)*“ umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 jedoch weniger als 70 % der ITT-Population (171/254 Patienten). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation in Woche 6 im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (171/254 Patienten). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.
Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher mit niedrig bewertet. (A, B)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Suizidalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.
Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher mit niedrig bewertet. (A, B)

Endpunkt: Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nüchternglukose

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. Die Ergebnisse der Messung des Prolaktinwertes waren verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: QT-Intervall-Verlängerung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)
   Nach der Entblindung wurde ferner die Beeinflussung bzgl. der QTc-Verlängerung in jeder Behandlungsgruppe ausgewertet.

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Tabelle 4-242 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1050231>

Studie: D1050231

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report LURASIDONE D1050231 A Phase 3 Randomized, Placebo- And Active Comparator-Controlled Clinical Trial To Study The Safety And Efficacy Of Two Doses Of Lurasidone HCl In Acutely Psychotic Patients With Schizophrenia	A
Clinical Study Protocol A Phase 3 Randomized, Placebo- and Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Two Doses of Lurasidone HCl in Acutely Psychotic Patients with Schizophrenia Study D1050231 AMENDMENT #2	B

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:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo- und Komparator-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit jeweils fester Dosis. (A, B)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses und Aufnahme in die Screeningphase wurde jedem Patienten unter Einsatz des *Interaktive Voice Response System* (IVRS) eine individuelle achtstellige Patienten-Identifikationsnummer (PID) zugeteilt. Falls ein Patient nicht zur eigentlichen Studie zugelassen wurde, konnte die PID nicht auf einen anderen Teilnehmer übertragen werden. Sobald ein Patient in die *Wash-out*-Phase eintrat, wurde ihm durch das IVRS ein Medikationsset zugeteilt. Erfüllte der Patient nach der 3-7-tägigen *Wash-out*-Phase noch immer die Einschlusskriterien, erfolgte die Randomisierung mittels IVRS im Verhältnis 1:1:1:1 zu den Behandlungsarmen Lurasidon 40 mg, Lurasidon 120 mg, Olanzapin 15 mg oder Placebo. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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:

Die Randomisierungsdaten wurden durch Anwendung des IVRS streng vertraulich behandelt und waren bis zur Offenlegung der zugeordneten Behandlung aller Versuchspatienten nach der Schließung der Datenbank zum Abschluss der Studie nur berechtigten Personen zugänglich. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle zu beschränken und entsprechend zu dokumentieren. (A)

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 gegenüber der Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch Überkapselung des Präparates Zyprexa® (Olanzapin) und den Einsatz von nicht unterscheidbaren Placebopräparaten unter Anwendung der *Double-Dummy*-Technik. Jeder Patient musste täglich drei Tabletten und eine Kapsel einnehmen, ungeachtet des Behandlungsarmes. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler und Beurteiler waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. (A, B)

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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte klinische Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A, B)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (147/236 Patienten). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (147/236 Patienten). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (147/236 Patienten). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (147/236 Patienten). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (147/236 Patienten). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (147/236 Patienten). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: CGI-S (Clinical Global Impression - Severity Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Clinical Global Impression Severity Scale (CGI-S) umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (147/237 Patienten). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste im Lurasidon-Arm (gepoolt) in Woche 6 weniger als 70 % der ITT-Population (147/237 Patienten). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6Wochen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte klinische Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.
Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher mit niedrig bewertet. (A, B)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Suizidalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nüchternglukose

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet.
Die Prolaktinergebnisse waren nach der Randomisierung verblindet, da antipsychotische Medikamente häufig den Prolaktinspiegel erhöhen. Der Prüfarzt und die Patienten wurden jedoch informiert, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100ng/ml überschritt. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: BAS (Barnes Akathisia Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Score)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: SAS (Simpson-Angus Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: QT-Intervall-Verlängerung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1050233>

Studie: D1050233

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report LURASIDONE D1050233 A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo- And Active Comparator controlled Clinical Trial To Study The Efficacy And Safety Of Two Doses Of Lurasidone In Acutely Psychotic Patients With Schizophrenia	A
Clinical Study Protocol LURASIDONE PROTOCOL NO. D1050233 A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo- And Active Comparator controlled Clinical Trial To Study The Efficacy And Safety Of Two Doses Of Lurasidone In Acutely Psychotic Patients With Schizophrenia (PEARL 3)	B

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:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo- und Komparator-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit jeweils fester Dosis. (A, B)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses und Aufnahme in die Screeningphase wurde jedem Patienten unter Einsatz des *Interaktive Voice Response System* (IVRS) eine individuelle achtstellige Patienten-Identifikationsnummer (PID) zugeteilt. Falls ein Patient nicht zur eigentlichen Studie zugelassen wurde, konnte die PID nicht auf einen anderen Teilnehmer übertragen werden**.** Erfüllte der Patient nach der 3-7-tägigen *Wash-out*-Phase noch immer die Einschlusskriterien, erfolgte die Randomisierung mittels IVRS zu den Gruppen Lurasidon 80 und 160 mg/Tag, 600 mg/Tag Quetiapin XR sowie Placebo erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> 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:

Die Randomisierungsdaten wurden durch Anwendung des IVRS streng vertraulich behandelt und waren bis zur Offenlegung der zugeordneten Behandlung aller Versuchspatienten nach der Schließung der Datenbank beim Abschluss der Studie nur berechtigten Personen zugänglich. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle zu beschränken und entsprechend zu dokumentieren. (A)

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:

Patienten waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch Überkapselung jeweils der Lurasidon- und der Seroquel XR®-Tabletten (Quetiapin) sowie durch den Einsatz von nicht unterscheidbaren Placebopräparaten unter Anwendung der *Double-Dummy*-Technik. Jeder Patient musste täglich zwei Kapseln einnehmen, ungeachtet des Behandlungsarmes. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler und Beurteiler waren über den gesamten Studienverlauf verblindet. (A, B)

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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A, B)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: CGI-S (Clinical Global Impression - Severity Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Entlassung aus dem Krankenhaus ≥ 6Wochen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Lebensqualität nach QWB-SA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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:

Der Fragebogen wurde nicht durch den Patienten selbst, sondern durch den Interviewer ausgefüllt. Dies kann zu relevanten Verzerrungen in der Erhebung des Endpunktes Lebensqualität führen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da der Endpunkteerheber und nicht der Patient selbst die Eintragungen in den Fragebogen vornahm, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität mit „hoch“ eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 handelt sich um eine doppelblinde, multizentrische Placebo- und Komparator-kontrollierte Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B)
Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher mit niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Suizidalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nüchternglukose

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet.
Die Prolaktinergebnisse waren nach der Randomisierung verblindet, da antipsychotische Medikamente häufig den Prolaktinspiegel erhöhen. Der Prüfarzt und die Patienten wurden jedoch informiert, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100ng/ml überschritt. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: BAS (Barnes Akathisia Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Score)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: SAS (*Simpson-Angus Scale*)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: QT-Intervall-Verlängerung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1050234>

Studie: D1050234

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report LURASIDONE D1050234 A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial To Study The Safety And Efficacy Of Lurasidone In Subjects With Schizophrenia (Pearl 3 Extension Study)	A
Clinical Study Protocol LURASIDONE PROTOCOL NO. D1050234 A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Clinical Trial To Study The Safety And Efficacy Of Lurasidone In Subjects With Schizophrenia (Pearl 3 Extension Study)	B

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:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit variabler Dosis. (A, B)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Fortführung der Medikationszuteilung anhand der computergenerierten Zufallszahlen von Studie D1050233. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung der Medikation war gewährleistet. Randomisierungsdaten wurden durch Anwendung des IVRS streng vertraulich behandelt und waren bis zur Offenlegung der zugeordneten Behandlung aller Versuchspatienten nach der Schließung der Datenbank beim Abschluss der Studie nur berechtigten Personen zugänglich. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle zu beschränken und entsprechend zu dokumentieren. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch Überkapselung jeweils der Lurasidon- und der Seroquel XR®-Tabletten (Quetiapin XR). Jeder Patient musste täglich je nach Dosisniveau eine oder zwei Kapseln einnehmen, ungeachtet des Behandlungsarmes. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war gegenüber der Behandlung des Patienten verblindet. Die Erzeugung der neuen Patientennummern und die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte entsprechend der Identifikationsnummer und Randomisierung in Studie D1050233 und erfolgten beim Hersteller. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit variabler Dosis in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A, B)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 80/132 Pat.; Quetiapin: 35/72 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (80/132 Pat.). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 80/132 Pat.; Quetiapin: 35/72 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (80/132 Pat.). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 80/132 Pat.; Quetiapin: 35/72 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (80/132 Pat.). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: CGI-S (Clinical Global Impression - Severity Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt CGI-S (Clinical Global Impression - Severity Scale) umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 80/132 Pat.; Quetiapin: 35/72 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (80/132 Pat.). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Rückfallrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Lebensqualität nach QWB-SA

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Lebensqualität nach QWB-SA umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 80/132 Pat.; Quetiapin: 39/72 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Der Fragebogen wurde nicht durch den Patienten selbst, sondern durch den Interviewer ausgefüllt. Die subjektive Einschätzung des Endpunkterhebers kann zu relevanten Verzerrungen führen. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (80/132 Pat.). Außerdem wurde der Fragebogen nicht durch den Patienten selbst, sondern durch den Interviewer ausgefüllt. Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit variabler Dosis in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.
Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher mit niedrig bewertet. (A, B)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Suizidalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv-kontrollierte, Phase III-Parallelgruppenstudie mit variabler Dosis in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.
Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher mit niedrig bewertet. (A, B)

Endpunkt: Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nüchternglukose

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet.
(A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet.
   (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: BAS (Barnes Akathisia Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Score)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: SAS (*Simpson-Angus Scale*)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: QT-Intervall-Verlängerung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <D1050237>

Studie: D1050237

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report LURASIDONE D1050237 Long-Term Safety, Tolerability, And Effectiveness Of Lurasidone In Subjects With Schizophrenia Or Schizoaffective Disorder: A Randomized, Active Comparator-Controlled Trial (Double-Blind Phase)	A
Clinical Study Protocol Long-Term Safety, Tolerability, and Effectiveness of Lurasidone in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: A Randomized, Active Comparator-Controlled Trial Study D1050237	B

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:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte, Parallelgruppenstudie in der Phase III mit jeweils variabler Dosis. (A, B)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die individuelle Identifikationsnummer wies über das *Interactive Voice Response System* (IVRS) den Patienten automatisch einer Behandlungsgruppe zu und ermöglichte im weiteren Studienverlauf eine eindeutige Zuordnung der erhobenen Daten und Messwerte. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 zu den Behandlungsarmen Lurasidon oder Risperidon. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung der Medikation war gewährleistet. Randomisierungsdaten wurden durch Anwendung des IVRS streng vertraulich behandelt und waren bis zur Offenlegung der zugeordneten Behandlung aller Versuchspatienten nach der Schließung der Datenbank beim Abschluss der Studie nur berechtigten Personen zugänglich. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle zu beschränken und entsprechend zu dokumentieren. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren gegenüber der ihnen zugeteilten Behandlung verblindet. Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch Überkapselung des Präparates Risperdal® (Risperidon) und den Einsatz von nicht unterscheidbaren Placebo-Präparaten unter Anwendung der *Double-Dummy*-Technik. Jeder Patient musste täglich drei Tabletten und eine Kapsel einnehmen, ungeachtet des Behandlungsarmes. Patienten waren hinsichtlich der Erhöhung oder Reduktion der jeweiligen Dosis wegen der klinischen Relevanz jedoch nicht verblindet. (A, B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Patientennummern, der Randomisierungssequenzen und die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgten beim Hersteller. Die Untersucher hatten dazu keinen Zugang. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Erhöhung oder Reduktion der jeweiligen Dosis wegen der klinischen Relevanz nicht verblindet. Bezüglich des zugeteilten Behandlungsarms Lurasidon oder Risperidon hatten diese Personen jedoch keine Kenntnis. (A, B)

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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte, Parallelgruppenstudie der Phase III mit jeweils variabler Dosis, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird mit niedrig bewertet. (A, B)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Mortalität (Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Gesamt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 157/410 Pat.; Risperidon: 100/197 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (157/410 Pat.). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Positivskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 157/410 Pat.; Risperidon: 100/197 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (157/410 Pat.). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Schizophreniesymptomatik (PANSS Negativskala)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Schizophreniesymptomatik umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 157/410 Pat.; Risperidon: 100/197 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (157/410 Pat.). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: CGI-S (Clinical Global Impression - Severity Scale)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpunkt Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) umfasste in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (Lurasidon: 157/408 Pat.; Risperidon: 101/198 Pat.). Deshalb kann von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. (A)

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Jedoch umfasste die Auswertungspopulation im Lurasidon-Arm in Monat 12 weniger als 70 % der ITT-Population (157/408 Pat.). Deshalb wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt mit „hoch“ bewertet.

Endpunkt: Rückfallrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Re-Hospitalisierung aufgrund Verschlechterung der Psychose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte, Parallelgruppenstudie der Phase III mit jeweils variabler Dosis, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde Person bzw. weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung getroffen. Es finden sich zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet.
Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher mit niedrig bewertet. (A, B)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Suizidalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Glukosestoffwechsel (HbA_{1c})

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Nüchternglukose

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Prolaktin-bezogene unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet.
Die Prolaktinergebnisse waren nach der Randomisierung verblindet, da antipsychotische Medikamente häufig den Prolaktinspiegel erhöhen. Der Prüfarzt und die Patienten wurden jedoch informiert, wenn der Prolaktinspiegel einen Wert von 100ng/ml überschritt. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. 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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: BAS (Barnes Akathisia Scale)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: AIMS (Abnormal Involuntary Movement Score)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: SAS (*Simpson-Angus Scale*)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.

Endpunkt: QT-Intervall-Verlängerung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studie verblindet. (A, B)

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 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch endpunktspezifische sowie endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind.