

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 23.02.2015   |
| Stellungnahme zu  | Lurasidon, Nr. 275, A14-42, Version 1.0, 28.01.2015  |
| Stellungnahme von | <i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),<br/>Fachausschuss der Bundesärztekammer (<a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>)</i> |

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Das IQWiG hat in seinem Dossier den Zusatznutzen von Lurasidon (LUR) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in der Therapie der Schizophrenie bewertet.</p> <p>Der G-BA hat Amisulprid, Aripiprazol, Olanzapin, Paliperidon, Risperidon, Quetiapin oder Ziprasidon als ZVT benannt (IQWiG-Dossierbewertung, S. 3) und zwei Fragestellungen vorgegeben: die Bewertung des Zusatznutzens von LUR hinsichtlich A) der Akuttherapie und B) der Rückfallprophylaxe bei Patienten mit einer Schizophrenie (1).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählt in seinem Dossier keinen Wirkstoff aus, sondern stellt Ergebnisse von fünf Studien (D1001002, D1050231 (2), D1050233 (3), D1050234, D1050237 (4)) gegenüber denjenigen Wirkstoffen dar, zu denen direkt vergleichende Studien vorliegen. Dies sind Risperidon (RIS), Olanzapin (OLA) und Quetiapin XR (QUE XR). Dabei unterscheidet der pU nicht zwischen Akuttherapie und Rückfallprophylaxe (vgl. IQWiG-Dossierbewertung, S. 21, 22).</p> <p>Das IQWiG beurteilt den Zusatznutzen dann zusammenfassend gegenüber allen vom G-BA benannten Wirkstoffen, aber getrennt für die Therapieziele, anhand von vier Studien. Für die Akuttherapie werden die Studien 002, 231 und 233 herangezogen, für die Rückfallprophylaxe die Studie 237. Die Studie 234 wird vom IQWiG nicht in den Studienpool eingeschlossen (IQWiG-Dossierbewertung, S. 22–24).</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Die AkdÄ begrüßt, dass der G-BA zur Frage des Zusatznutzens von Lurasidon zwei unterschiedliche klinische Situationen definiert hat: die Akuttherapie und die Rückfallprophylaxe der Schizophrenie.</p> <p>Die Auswahl von ausschließlich Antipsychotika der zweiten Generation (SGA) als ZVT durch den G-BA kann hingegen nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Mit seiner „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach § 35a SGB V“ hat der G-BA Ergebnisse aus einer Recherche nach systematischen Leitlinien, Reviews und HTA-Berichten zur Indikation Schizophrenie (Stand 11/2012) vorgelegt. Es werden Aussagen zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit unterschiedlicher Antipsychotika (AP) bzw. von Antipsychotika der ersten Generation (FGA) versus der zweiten Generation (SGA) aus insgesamt 14 Quellen dargestellt (1).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ geht aus dieser Analyse nicht eindeutig hervor, dass die Gruppe der SGA der Gruppe der FGA hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen wäre, und dass Unterschiede zwischen einzelnen Substanzen innerhalb der Gruppe der</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>FGA bzw. SGA kleiner wären als diejenigen zwischen Substanzen beider Gruppen. Für die vergleichende Bewertung mit den FGA wurden Vergleiche mit Haloperidol einbezogen, ohne differenziert auf die wichtige Dosisfrage einzugehen. Seit Jahren ist bekannt, dass extrapyramidalmotorische-Nebenwirkungen vor allem unter den früher üblichen hohen Dosierungen von Haloperidol auftreten, deutlich weniger unter den heute üblichen niedrigen bis mittleren Dosen zwischen &gt; 3 bis 7,5 mg/Tag und vermutlich nicht unter den noch niedrigeren Dosen von 1,5 bis 3,0 mg/Tag (1;5;6).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ergibt sich auch in der metaanalytischen Auswertung zahlreicher randomisierter Vergleichsstudien zwischen FGA und SGA kein genereller und relevanter Vorteil der einen Gruppe gegenüber der anderen. Dies bedeutet nicht, dass es keine Unterschiede gibt, die im Einzelfall für die Therapieentscheidung durchaus relevant sein können (7–15). Es wird dagegen zunehmend die Auffassung vertreten, dass die beiden Generationen von Antipsychotika eher auf einem multidimensionalen Kontinuum anzusiedeln sind, als dass sie voneinander eindeutig zu trennende Substanzklassen markieren (16).</p> <p>So betonen auch die aktuellen Leitlinien, dass die Therapie unter Berücksichtigung der vorherrschenden Symptomatik, den Begleiterkrankungen und/oder den Risikofaktoren für metabolische, extrapyramidale, kardiovaskuläre, hormonelle und andere Nebenwirkungen sowie ggfs. unter Berücksichtigung einer zuvor effekti-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>ven Vorbehandlung individuell zu wählen sei (17–21).</p> <p>In der aktuellen Leitlinie des NICE (17) wird dementsprechend keine Unterscheidung zwischen typisch und atypisch mehr vorgenommen, sondern es werden die UAW als Unterscheidungsmerkmal herangezogen (17).</p> <p>Für die frühe Bewertung des Zusatznutzens von LUR bleiben diese Überlegungen vermutlich ohne Relevanz. Die AkdÄ folgt dem (auch vom IQWiG akzeptierten) Vorgehen des pU, diejenigen Studien einzuschließen, die einen direkten, aktiven Vergleich gegenüber LUR ermöglichen. Damit bleibt der Studienpool auf solche Studien beschränkt, die neben LUR auch RIS, OLA und QUE XR einsetzen.</p> <p><b>Fazit:</b> Aus Sicht der AkdÄ geht aus den vom G-BA berücksichtigten Daten nicht eindeutig hervor, dass die Gruppe der SGA der Gruppe der FGA hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen wäre. Die AkdÄ kritisiert die fehlende Transparenz des Entscheidungsprozesses zur ZVT im G-BA. Für die Zukunft hält die AkdÄ nicht nur die Darstellung der Evidenzgrundlage für erforderlich, sondern auch eine Begründung des G-BA für die Konsequenzen, die aus dieser Datenlage abgeleitet werden.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>IQWiG<br/>Dossierbe-<br/>wertung<br/>(DB), S. 10</p> <p>Modul 4A,<br/>Tabelle 4-2,<br/>S. 55-56</p> <p>IQWiG-DB,<br/>S. 3-4, 7,<br/>10</p> | <p><b><u>A: Akuttherapie</u></b></p> <p>Vom pU werden drei Studien über die Dauer von 6 Wochen zum Vergleich von LUR gegenüber RIS (D1001002), OLA (D1050231) und QUE XR (D1050233) eingeschlossen.</p> <p>Laut IQWiG bestehen in den Studien 002, 231 und 233 erhebliche Unsicherheiten über den Einfluss der verwendeten Anfangsdosierungen und Titrationsvorgaben von LUR und den Vergleichstherapien (RIS, OLA, QUE XR) auf die Studienergebnisse. Damit bestünden Zweifel, ob die Studien überhaupt für die Nutzenbewertung geeignet seien.</p> <p>Der pU leitet aus den Studien 002, 231 und 233 den Zusatznutzen ausschließlich aus der Verringerung von Nebenwirkungen bzw. einer Verbesserung der Verträglichkeit ab. Da die Studien laut IQWiG nicht zeigen können, dass der Effekt von LUR auf die Schizophreniesymptomatik mindestens ähnlich groß ist, wie der der ZVTn, ergäbe sich in der Gesamtschau, selbst unter der Annahme geringerer Nebenwirkungen, kein Beleg für einen Zusatznutzen.</p> <p>Dies gelte unabhängig davon, ob die drei Studien überhaupt für die Nutzenbewertung geeignet seien.</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung die Ergebnisse für das primäre Zielkriterium der Studien 002, 231 und 233, die mittels Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) erhobene Schi-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| <p data-bbox="145 667 257 715">IQWiG-DB,<br/>S 57 ff.</p> <p data-bbox="145 896 257 944">IQWiG-DB,<br/>S. 14 ff.</p> | <p data-bbox="291 529 660 561">zophreniesymptomatik, dar.</p> <p data-bbox="291 577 1164 715">Kommentare im IQWiG-Dossier zu Operationalisierungen weiterer Endpunkte und zur Validität dieser Ergebnisse beziehen sich auf die für die Beurteilung der Rückfallprophylaxe herangezogene Studie 237 und werden von der AkdÄ unter B) kommentiert.</p> <p data-bbox="291 762 504 794"><b>Studiendesign</b></p> <p data-bbox="291 817 459 849"><u>Dosierungen</u></p> <p data-bbox="291 865 1176 1104">Der Kritik des IQWiG an den eingesetzten Dosierungen und Dosierungsschemata wird grundsätzlich gefolgt, da gemäß aktueller Leitlinien die individuelle Dosierung durch Titrierung ermittelt werden muss. Die AkdÄ hält jedoch die Schlussfolgerung, die Eignung der Studien für die Nutzenbewertung grundsätzlich in Frage zu stellen, für unverhältnismäßig. Gegebenenfalls ist im Einzelfall von einer Einschränkung der Aussagefähigkeit auszugehen.</p> <p data-bbox="291 1120 1176 1184"><i>Lurasidon-Anfangsdosierung und potenzielle Unterdosierung im Vergleichsarm:</i></p> <p data-bbox="291 1200 1176 1295">Bei höherer LUR-Anfangsdosierung als in der Fachinformation vorgegeben, wäre aus Sicht der AkdÄ allenfalls eine höhere Abbruchquote im Interventionsarm zu erwarten.</p> <p data-bbox="291 1311 1176 1375">Aus Sicht der AkdÄ ist es durchaus möglich, dass einige Patienten erst bzw. besser von höheren Dosierungen als 4 mg RIS, 15 mg</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>OLA oder 600 mg QUE XR profitiert hätten, ggf. jedoch unter einer gleichzeitigen Zunahme von UAW. Aus Sicht der AkdÄ sind in den Studien 002, 231 und 233 für Zulassungsstudien geeignete Dosierungen im Vergleichsarm gewählt worden.</p> <p>Die vom IQWiG hinsichtlich RIS erwähnte Maximaldosierung von 16 mg erscheint als Orientierung wenig geeignet. Im klinischen Alltag wird RIS vor allem in Dosierungen von 4–6 mg eingesetzt. Die in Studie 231 eingesetzte Dosis von 15 mg OLA ist üblich und erscheint gerechtfertigt, obwohl einige Patienten möglicherweise erst von der zugelassenen Höchstdosis von 20 mg (oder sogar einer Dosis von bis zu 30 mg) profitieren.</p> <p><i>Feste Dosierungen/starre Titrationsvorgaben:</i></p> <p>Der Argumentation des IQWiG kann gefolgt werden, dass eine flexible und individuelle Dosisanpassung die klinische Realität besser widerspiegelt. Allerdings sind feste Dosierungen in Zulassungsstudien der Phase 3 üblich und auch in diesem Fall nachvollziehbar und akzeptabel.</p> <p>Auch hinsichtlich LUR ist anzunehmen, dass Patienten in der klinischen Praxis von einer flexiblen, individuelle Dosierung profitieren werden. Dies gilt umso mehr, als bei LUR – vermutlich aufgrund der hohen Proteinbindung, des extrem hohen Verteilungsvolumens und der Existenz eines aktiven Metaboliten – keine sichere Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Die zentrale Dopamin-D2-Rezeptor</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| <p>Modul 4A,<br/>S. 1048 ff.</p> <p>IQWiG DB,<br/>S. 15 ff<br/>S. 91 ff.</p> | <p>bindung, die für die Wirkung auf Positivsymptome entscheidend ist, korreliert aber mit der Plasmakonzentration (22;23).</p> <p><u>Statistische Gruppenvergleiche</u></p> <p>Bei den vom IQWiG eingeschlossenen Studien 002, 231 und 233 handelt es sich jeweils um 4-armige Parallelgruppenvergleiche mit Placebo (PBO)- und Verumkontrolle und zwei Behandlungsarmen, in denen LUR in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt wurde.</p> <p>Eine Testung der Überlegenheit oder lediglich der Nicht-Unterlegenheit/Äquivalenz von LUR gegenüber der Verumkontrolle war nicht vorgesehen. Diese diente lediglich der Prüfung von Assay-Sensitivität. Dementsprechend beziehen sich Angaben zur Fallzahlschätzung, zur statistischen Power und zu den Toleranzgrenzen auf den Placebovergleich. Die Vergleiche gegenüber der aktiven Kontrolle erlauben daher in erster Linie explorative und keine konfirmatorischen Aussagen.</p> <p>Primärer Endpunkt in den drei eingeschlossenen Studien war die Veränderung im PANSS-Summscore gegenüber Baseline nach 6 Wochen auf Grundlage von Mixed Models for Repeated Measurements (MMRM)-Auswertungen der intention to treat (ITT)-Population, die auch in die IQWiG Metaanalysen einfließen (vgl. EPAR S. 82 ff.(24)). Das IQWiG stellt zusätzlich die Ergebnisse für die PANSS-Negativskala, -Positivskala und allgemeine Psychopathologieskala dar, die in den Studien (002, 231, 233) sekundäre</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>Modul 4A,<br/>S. 155 ff.</p> <p>Modul 4A,<br/>S. 167, 168</p> <p>Modul 4A,<br/>S. 185 ff</p> | <p>oder gar tertiäre Endpunkte waren; die diesbezüglichen Angaben im Dossier 4A des pU und im EPAR (S.82ff.) (24) stimmen für Studie 231 allerdings nicht überein.</p> <p><u>Studienpopulation</u></p> <p>Die Einschlusskriterien bevorzugten Patienten mit Positivsymptomatik. Patienten wiesen einen eher hohen PANSS-Gesamtscore auf (mittlerer Werte in den Behandlungsarmen 89–98 Punkte; entsprechend markedly ill, vgl. Leucht (25)) bei einer verhältnismäßig hohen mittleren Erkrankungsdauer (12–19 Jahre). Knapp 50 % der Patienten (Daten nur für Studie 231, 233 vorhanden) waren bereits mindestens 4-mal stationär behandelt worden. In Studie 002 wurden keine Patienten aus Europa eingeschlossen, in Studie 231 ca. 6 % und in Studie 233 ca. 44 % (eigene Berechnungen, nach pU Dossier).</p> <p><u>Verzerrungspotenzial</u></p> <p>Wie der pU in seinem Dossier beschreibt, erfolgte nur in Studie 233 eine adäquate Anwendung des ITT-Prinzips. In den anderen Studien (002, 231, 234, 237) umfasste die Auswertungspopulation im LUR-Arm (gepoolt) aufgrund von Studienabbrüchen jeweils weniger als 70 % der ITT-Population (002: 67,3 %, 231: 62,3 %) und die Drop-out-Raten waren in den vom IQWiG eingeschlossenen Studien im LUR-Arm jeweils höher als im Vergleichsarm. Das ITT-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| <p>Modul 4 A,<br/>S. 218, 917,<br/>918</p> <p>Modul 4A,<br/>S. 1089</p> <p>Modul 4A,<br/>S. 1061</p> <p>IQWiG DB,<br/>S. 17 ff</p> | <p>Prinzip wurde damit nicht adäquat umgesetzt und das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Schizophreniesymptomatik (PANSS) wird vom pU als hoch bewertet.</p> <p>Laut Angaben aus dem EPAR war der Prozentsatz derjenigen Patienten, die die doppelblinde Studienphase in Studie 231 beendeten: 64 % unter LUR 40 mg, 55 % unter LUR 120 mg, 68 % unter OLA 15 mg, und 61 % unter PBO (EPAR S. 49 (24)). In Studie 002 lagen die Abbruchraten zwischen 31–37 % in den LUR-Armen, 37 % im PBO- und 22 % im RIS-Arm (eigene Berechnung nach pU-Dossier).</p> <p><b>Zusatznutzen</b></p> <p>Die vom IQWiG durchgeführten Metaanalysen zeigen numerisch schlechtere Ergebnisse im PANSS-Summscore, sowie in der Positiv-, Negativ- und Psychopathologie-Skala für diejenigen Patienten, die mit LUR behandelt wurden im Vergleich zu den mit anderen AP behandelten Patienten. Für die mittlere LUR-Dosierung zeigen die Metaanalysen signifikant schlechtere Ergebnisse sowohl im PANSS-Summscore als auch in den Positiv- und Psychopathologie-Skalen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer aktuellen Metaanalyse (12), die LUR hinsichtlich seiner relativen Wirksamkeit am unteren Ende einer Skala von insgesamt 15 AP</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>einordnet.</p> <p>Ziel der eingeschlossenen Studien war die Prüfung der Überlegenheit von LUR gegenüber PBO. Die Prüfung der Nichtunterlegenheit von LUR gegenüber der aktiven Kontrolle hinsichtlich der Wirksamkeit in der Akuttherapie der Schizophrenie war nicht vorgesehen; sie ist nicht untersucht und damit nicht belegt.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ zeigt LUR im UAW-Profil, insbesondere hinsichtlich der Akathisie klinische Eigenschaften von FGA. Wie andere AP auch, weist es ein UAW-Spektrum auf, welches für einzelne Patienten von Vor- oder von Nachteil sein kann.</p> <p><b>Fazit:</b> In der Gesamtschau lässt sich aus Sicht der AkdÄ für Lurasidon kein Zusatznutzen in der Akuttherapie der Schizophrenie ableiten.</p> |   |
|                 | <p><b><u>B: Rückfallprophylaxe</u></b></p> <p><b>Studienpool:</b></p> <p>Der pU schließt für die Bewertung des Zusatznutzens von LUR in der Rückfallprophylaxe der Schizophrenie die Studien 237 und 234 ein. Das IQWiG berücksichtigt hingegen nur die Studie 237, da in Studie 234 die Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen nicht gewährleistet sei. Vom IQWiG wird kritisiert, dass vor Eintritt der Patienten aus Studie 233 in die Extensionsstudie 234 keine erneute Randomisierung stattgefunden hat. Von den ursprünglich</p>   |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| <p>IQWiG DB, S. 24, 25, 54</p> <p>IQWiG DB, S. 62–63, S. 70–71</p> | <p>randomisierten Patienten wurden nur 61 % (LUR) bzw. 71 % (QUE) in Studie 234 aufgenommen.</p> <p>Der Argumentation des IQWiG wird grundsätzlich gefolgt. Studie 234 kann nicht als randomisierte Studie bezeichnet werden. Es liegt keine Analyse von Confoundern in den Behandlungsräumen vor, die die Frage der Strukturgleichheit beantworten könnte. Gleichzeitig steht mit 237 eine Studie mit höherem Evidenzgrad für die Beantwortung der Fragestellung zur Verfügung.</p> <p><b>Endpunkte</b></p> <p><u>Gewichtszunahme</u></p> <p>Das IQWiG hat Veränderungen des Körpergewichtes ergänzend dargestellt, aber nicht zur Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens herangezogen. Argumentiert wird, dass nicht bewiesen sei, dass das Körpergewicht ein valides Surrogat für die Entwicklung eines Diabetes mellitus oder einer koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit einer Schizophrenie sei. Ob die Gewichtszunahme unter AP für Patienten mit einer Schizophrenie als belastend empfunden wird, sei ferner durch die Erhebung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu belegen.</p> <p>Dieser Einschätzung kann die AkdÄ vor dem Hintergrund der klinischen Praxis nicht vollumfänglich folgen.</p> <p>Wie bereits unter dem Punkt „ZVT“ ausgeführt, werden Wirksamkeitsunterschiede zwischen verschiedenen AP (mit Ausnahme von</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| <p data-bbox="147 911 255 959">IQWiG DB,<br/>S. 43, 44</p> <p data-bbox="147 1305 255 1353">Modul 4A,<br/>S. 1010</p> | <p data-bbox="293 531 1176 663">Clozapin) kontrovers diskutiert. Für die Therapieentscheidungen ist heutzutage das UAW-Profil von großer Bedeutung, darunter auch die Gewichtszunahme (17;20). Dies gilt besonders für die Langzeittherapie (19).</p> <p data-bbox="293 683 1176 951">Das IQWiG führt in seinem Methodenpapier (26) aus, dass die Zusammenstellung potenziell relevanter UAW die Grundlage für die Bewertung des Schadens auf Basis der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien bildet. Als relevant werden dabei auch solche UAW bezeichnet, die sich zwischen zwei oder mehr ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen erheblich unterscheiden könnten, und diejenigen, die von Patientinnen und Patienten als besonders wichtig angesehen werden.</p> <p data-bbox="293 970 1176 1134">Aus Sicht der AkdÄ ist die Gewichtszunahme unter einer Behandlung mit AP durchaus ein UAW-Risiko, das in der Auswahl zwischen den Therapieoptionen Berücksichtigung findet. Die klinische Erfahrung zeigt zweifelsfrei, dass eine relevante Gewichtszunahme unter AP von Patienten als belastend empfunden wird.</p> <p data-bbox="293 1153 1176 1385">Die Definition einer Relevanzschwelle für die Berücksichtigung von Gewichtszunahmen unter Therapie mit AP erscheint aus Sicht der AkdÄ angezeigt. Der pU hat diese mit einer Zunahme von <math>\geq 7\%</math> gegenüber dem Ausgangsgewicht definiert und als Begründung auf ein Buchkapitel verwiesen, in dem eine FDA-Aussage zitiert wird (vgl. Sheehan (27)). Eine Begründung der FDA oder eine verlässliche Aussage darüber, ob sich dieser Schwellenwert auf einen be-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| <p>Modul 4A,<br/>S. 159<br/>S. 1144–<br/>1146<br/>S. 1150<br/><br/>IQWiG DB,<br/>S. 26</p> | <p>stimmten Beobachtungszeitraum bezieht, geht aus der zitierten Literatur nicht hervor.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Gewichtszunahme unter AP eine relevante UAW, die unter Berücksichtigung ihrer Ausprägung in der Bewertung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden sollte. Aus Sicht der AkdÄ wäre die Begründung der Relevanzschwelle durch den pU jedoch besser zu begründen und nachvollziehbarer darzustellen.</p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p><u>Statistische Gruppenvergleiche</u></p> <p>Bei der vom IQWiG eingeschlossenen Studie 237 handelt es sich um eine zweiarmige Studie zur Prüfung der Nicht-Unterlegenheit von LUR in flexibler Dosis von 40–120 mg tgl. vs. RIS in flexibler Dosis von 2–6 mg tgl. Primäre Endpunkte waren laut EPAR und Modul 4A verschiedene Parameter zur Erfassung der Sicherheit nach 12 Monaten (EPAR S. 96 (24)). Laut IQWiG wurde der primäre Endpunkt im Studienprotokoll nicht explizit genannt, die Fallzahl jedoch anhand der Rückfallrate berechnet. Unter den sekundären Endpunkten waren laut EPAR und Dossier die mittlere Veränderung im PANSS-Summscore und die Zeit bis zum Rückfall bzw. die Rückfallrate. Ein Rückfall wurde als zusammengesetzter Endpunkt definiert (Aufreten eines der Ereignisse: PANSS-Gesamtscore + &gt; 30 %; stationäre Aufnahme wegen Schizophre-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| <p>Modul 4A,<br/>S. 1151–<br/>1152<br/>IQWiG DB,<br/>S. 59</p> <p>Modul 4A,<br/>S. 167–168,<br/>187<br/>IQWiG DB,<br/>S. 29<br/>IQWiG DB,<br/>S. 67</p> <p>Modul 4A,<br/>S. 51, 218,<br/>247<br/>Modul 4A,<br/>S. 917, 918<br/>IQWiG DB,<br/>S. 30<br/>Modul 4A,<br/>S. 1157</p> | <p>nie; suizidale/homicide Gedanken, erhöhtes Risiko für Selbst- der Fremdgefährdung). Die Schwelle für Nicht-Unterlegenheit wurde mit einer Hazard Ratio von 1,6 festgelegt (vgl. EPAR S. 67 ff., S. 95-96, (24)).</p> <p><u>Studienpopulation und Subgruppenanalysen</u></p> <p>Der mittlere PANSS-Score lag bei 65 Punkten entsprechend einem mildly bis moderately ill (vgl. Leucht (25)), bei einer mittleren Erkrankungsdauer von ca. 17 Jahren. Etwa 1/3 der Patienten waren bereits mindestens 4-mal stationär aufgenommen worden. Nur 2 % der Studienteilnehmer wurden in Europa eingeschlossen.</p> <p>Zentrumseffekte wurden nicht analysiert, was zu Recht vom IQWiG kritisiert wurde.</p> <p><u>Verzerrungspotenzial</u></p> <p>Siehe hierzu die Angaben unter A) Akuttherapie. Aufgrund der hohen Abbruchraten wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunktebene PANSS, CGI-S und Lebensqualität vom pU als hoch bewertet. Die Auswertungspopulationen im LUR-Arm umfassten nach 12 Monaten in Studie 237 lediglich 38,3 % mit Abbruchraten von 65 % im LUR- und 52 % im RIS-Arm. Das IQWiG weist zudem auf die unterschiedliche Zeitspanne bis zum Abbruchzeitpunkt zwischen den Behandlungsarmen hin (LUR 5,9; RIS 9,6 Monate). Laut IQWiG bestehe in Studie 237 daher das hohe Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte, was aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar ist, da</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| <p>IQWiG DB, S. 5, S. 30–33</p> <p>IQWiG DB, S.34–45</p> | <p>das Ergebnis aller hier betrachteten Endpunkte von der Beobachtungszeit abhängig ist.</p> <p><b>Zusatznutzen</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ erscheint die Grenze für Nicht-Unterlegenheit mit einem relativen Risiko von 1,6 für die Rückfallraten sehr großzügig. Die EMA macht jedoch keine konkreten Vorgaben zu Toleranzgrenzen. Eine bis zu 60 % höhere Rückfallrate wird somit noch als nicht-unterlegen bewertet.</p> <p>Trotzdem konnte Nicht-Unterlegenheit von LUR im Vergleich mit RIS auf die Rückfallrate nicht gezeigt werden (HR 1,31; 95 % ci: 0,87–1,97). Vorteile von LUR gegenüber RIS in der mittels PANSS gemessenen Schizophreniesymptomatik bzw. bei den weiteren vom IQWiG berücksichtigten Endpunkten zum Nutzen, wurden nicht gezeigt.</p> <p>Unter Lurasidon wurde signifikant häufiger wegen eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abgebrochen (LUR 11,0 %, RIS 5,0 %, RR 2,22, 95 % ci: 1,14-4,30, p = 0,014)</p> <p>Im direkten Vergleich mit Risperidon traten Akathisien häufiger (LUR 14,3 %, RIS 7,9 %, RR: 1,81, 95 %, ci: 1,07–3,06, p = 0,023) und eine Gewichtszunahme von <math>\geq 7</math> % seltener (LUR 7,3 %, RIS 13,7 %; RR: 0,53, 95 % ci: 0,33–0,87; p = 0,01) auf. Laut IQWiG sei das Ausmaß des Effektes für den Endpunkt Akathisie aber zu geringfügig, um daraus einen Schaden abzuleiten. Das</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
| IQWiG DB,<br>S. 35 ff.,<br>S. 62–63,<br>S. 70–71 | <p>Ausmaß des Effektes für den Endpunkt Gewichtszunahme wird vom IQWiG nicht kommentiert, da Ergebnisse zur Veränderung des Körpergewichts lediglich ergänzend dargestellt werden (vgl. unter Endpunkte).</p> <p>Da die Akathisie eine für Patienten sehr quälende Nebenwirkung ist, die sich insbesondere in der Langzeittherapie negativ auf die Adhärenz auswirkt, kann die (statistische) Begründung des IQWiG in Bezug auf die Relevanz der unterschiedlichen Akathisie-Raten in den Behandlungsarmen nicht geteilt werden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ zeigt Lurasidon im UAW-Profil, insbesondere hinsichtlich der Akathisie, klinische Eigenschaften von FGA. Wie andere AP auch, weist es ein UAW-Spektrum auf, welches für einzelne Patienten von Vor- oder von Nachteil sein kann.</p> <p><b>Fazit:</b> In der Gesamtschau lässt sich aus Sicht der AkdÄ für Lurasidon kein Zusatznutzen in der Rückfallprophylaxe der Schizophrenie ableiten.</p> |   |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2013-B-007 Lurasidon. Berlin, März 2013.
2. 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: 957-967.
3. 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: 101-109.
4. 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: 165-176.
5. Donnelly L, Rathbone J, Adams CE: Haloperidol dose for the acute phase of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 8: CD001951.
6. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085-1097.
7. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS: Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 498-511.
8. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP et al.: Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-1087.
9. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W: New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581-1589.

10. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM: Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
11. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G et al.: Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063-2071.
12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F et al.: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-962.
13. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson G et al.: Atypical Antipsychotics and Parkinsonism. *Arch Intern Med* 2006; 165: 1882-1888.
14. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S et al.: Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2693-2702.
15. Samara MT, Cao H, Helfer B, Davis JM, Leucht S: Chlorpromazine versus every other antipsychotic for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis challenging the dogma of equal efficacy of antipsychotic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1046-1055.
16. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB: Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 387-392.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management: [guidance.nice.org.uk/cg178](http://guidance.nice.org.uk/cg178). NICE clinical guideline 178. Manchester, März 2014.
18. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 318-378.
19. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF et al.: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 2-44.
20. Hasan A, Wobrock T, Gaebel W, Janssen B, Zielasek J, Falkai P: [National and international schizophrenia guidelines. Update 2013 regarding recommendations about antipsychotic pharmacotherapy]. *Nervenarzt* 2013; 84: 1359-4, 1366.

21. Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull 2010; 36: 94-103.
22. Ginovart N, Kapur S: Role of dopamine D(2) receptors for antipsychotic activity. Handb Exp Pharmacol 2012; 27-52.
23. Kuepper R, Skinbjerg M, Abi-Dargham A: The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course. Handb Exp Pharmacol 2012; 1-26.
24. European Medicines Agency (EMA): Latuda® - Lurasidon: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002713/WC500164684.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002713/WC500164684.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/002713/0000; Doc.Ref.: EMA/113836/2014. London, 23. Januar 2014.
25. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR: What does the PANSS mean? Schizophr Res 2005; 79: 231-238.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 4.2: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf). Köln. 18. Juni 2014.
27. Sheehan AH: Weight Gain. In: Tisdale JE, Miller DA (Hrsg.): Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacist (ASHP), 2010; 631.