

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

Datum	06.08.2018
Stellungnahme zu	Cariprazin (Schizophrenie), Nr. 646, Auftrag A18-25, Version 1.0, Stand: 12.07.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*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 (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Schizophrenie ist eine Erkrankung, die durch Störungen verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Ich-Funktionen, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik gekennzeichnet ist. Dabei können akute psychotische Zustände episodisch auftreten, Beeinträchtigungen mit persistierenden Symptomen können aber auch chronifizieren. Es wird zwischen positiven (z. B. Wahn, Halluzinationen) und negativen Symptomen (z. B. Affektverflachung, Alogie, Anhedonie, Asozialität, Avolition) unterschieden, die aber auch gleichzeitig auftreten können (1;2).</p> <p>Die Lebenszeitprävalenz der Schizophrenie beträgt weltweit etwa 1 %, Erstmanifestationen treten häufig bereits im jungen Alter zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr auf. Etwa ein Viertel der Betroffenen erleiden eine einzige psychotische Episode mit völliger Wiederherstellung der psychischen Gesundheit durch die Behandlung. Bei der Mehrzahl der Patienten besteht die Erkrankung aus Phasen einer vollständigen oder nicht vollständigen Remission mit unterschiedlicher Ausprägung der Restsymptomatik sowie der kognitiven und sozialen Beeinträchtigungen und aus wiederholten Rückfällen. Chronisch progredient entwickelt sich die Schizophrenie bei bis zu 30 % der Patienten (3).</p> <p>Zur medikamentösen Therapie der Schizophrenie stehen heute zahlreiche Antipsychotika der ersten Generation wie Fluphenazin, Flupentixol, Haloperidol, Perazin, Perphenazin, Pimozid, Zotepin und Zuclopenthixol, und der zweiten Generation wie Amisulprid, Aripiprazol, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon und Ziprasidon zur Verfügung. Weiterhin wird die adjuvante Gabe von Benzodiazepinen, Antikonvulsiva, Lithium und Antidepressiva empfohlen (2).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klinisch zu unterscheiden sind die Behandlung der Akutphase bei Erstmanifestation bzw. Rückfall und die Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe. Die kurzfristige Wirksamkeit antipsychotischer Medikation wird anhand der Verbesserung der Psychopathologie (Positiv- und Negativ-Symptome sowie affektive, kognitive und allgemeine Symptome) im Rahmen einer sechs- bis zwölfwöchigen Medikationsphase beurteilt. Die langfristige Wirksamkeit wird anhand der Rezidivraten (gelegentlich auch der stationären Wiederaufnahmeraten) sowie der Persistenz von Symptomen, der sozialen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität beurteilt (2).</p> <p>Cariprazin (Reagila®) ist zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen zugelassen. Der Wirkmechanismus von Cariprazin ist nicht vollständig aufgeklärt. Es wird angenommen, dass die therapeutische Wirkung durch eine Kombination aus einem Partialagonismus an den Dopaminrezeptoren (D3 &gt; D2) und Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>1A</sub>) und einem Antagonismus an den Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>2B</sub> und 5-HT<sub>2A</sub>) und an den Histamin-H1-Rezeptoren vermittelt wird. Cariprazin weist keine nennenswerte Affinität zu den Serotonin-5-HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren, <math>\alpha</math>1-Adrenozeptoren und cholinergen Muskarinrezeptoren auf (4). Cariprazin ist das einzige Antipsychotikum, für das in einer PET-Studie an Patienten eine hohe Besetzung der D3-Rezeptoren nachgewiesen wurde (5).</p> <p>Cariprazin hat zwei pharmakologisch aktive Metaboliten, Desmethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR), die eine vergleichbare pharmakologische Aktivität wie Cariprazin aufweisen. Alle drei haben eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit: Für Cariprazin und DCAR beträgt sie ca. zwei Tage, für DDCAR acht Tage und für Gesamt-Cariprazin etwa eine Woche (4).</p> <p>Die empfohlene Anfangsdosis von Cariprazin beträgt laut Fachinformation 1,5 mg einmal täglich. Anschließend kann die Dosis, sofern erfor-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
derlich, langsam in 1,5-mg-Schritten bis zur Maximaldosis von 6 mg/Tag gesteigert werden (4). Cariprazin ist als Hartkapseln in den Wirkstärken 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg und 6 mg erhältlich (Lauer-Taxe, Stand: 01.08.2018).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 3</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 14, 22– 23</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens ergeben sich zwei Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen Therapiezielen bei der Behandlung von Patienten mit Schizophrenie ableiten: die Behandlung der akuten Symptomatik (etwa nach Exazerbation oder Erstdiagnose) und die Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe einer stabilen Erkrankung. Die Fragestellungen und die vom G-BA für das gesamte Anwendungsgebiet von Cariprazin festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stimmt diesen Fragestellungen und der ZVT zu.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cariprazin</p> <table border="1" data-bbox="309 847 1256 1153"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 847 445 922">Fragestellung</th> <th data-bbox="445 847 860 922">Indikation</th> <th data-bbox="860 847 1256 922">ZVT<sup>a,b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 922 445 1046">1</td> <td data-bbox="445 922 860 1046">Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen</td> <td data-bbox="860 922 1256 1153" rowspan="2">Amisulprid oder Aripiprazol<sup>c</sup> oder Olanzapin<sup>c</sup> oder Paliperidon<sup>c</sup> oder Quetiapin oder Risperidon<sup>c</sup> oder Ziprasidon</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1046 445 1153">2</td> <td data-bbox="445 1046 860 1153">Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: ZVT des G-BA für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.  b: In beiden Behandlungsarmen sollten, sofern indiziert, begleitende ergo-, psycho- und/oder soziotherapeutische Maßnahmen entsprechend den jeweiligen Richtlinien angeboten werden. Vorausgesetzt ist auch die Möglichkeit für Dosisoptimierungen entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.  c: Für die Erhaltungstherapie stehen neben der oralen Formulierung Depotpräparate zur Verfügung.</p>	Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a,b</sup>	1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol <sup>c</sup> oder Olanzapin <sup>c</sup> oder Paliperidon <sup>c</sup> oder Quetiapin oder Risperidon <sup>c</sup> oder Ziprasidon	2	Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen	
Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a,b</sup>								
1	Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen	Amisulprid oder Aripiprazol <sup>c</sup> oder Olanzapin <sup>c</sup> oder Paliperidon <sup>c</sup> oder Quetiapin oder Risperidon <sup>c</sup> oder Ziprasidon								
2	Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Für beide Fragestellungen wurde folgende ZVT festgelegt: Amisulprid oder Aripiprazol oder Olanzapin oder Paliperidon oder Quetiapin oder Risperidon oder Ziprasidon. Die ZVT des G-BA entspricht der derzeit üblichen Therapie und ist aus Sicht der AkdÄ angemessen.</p> <p>Der pU folgt der Festlegung der ZVT durch den G-BA für beide Fragestellungen. Dieses ist nachvollziehbar und akzeptabel, da randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Cariprazin nur im direkten Vergleich zu Risperidon und Aripiprazol vorliegen.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 81–87</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 15–21</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 67 ff.</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pU reicht zwei Studien im Vergleich mit Risperidon bzw. Aripiprazol bei Schizophrenie-Patienten in der Akuttherapie ein und eine Studie im Vergleich mit Risperidon in der Langzeittherapie/Rückfallprophylaxe. Die Ableitung eines Zusatznutzens erfolgt allerdings nur anhand der Langzeittherapie-Studie an Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik im Vergleich zu Risperidon. Die beiden Akuttherapie-Studien mit den ZVT Risperidon bzw. Aripiprazol werden vom pU nur ergänzend dargestellt, da sie aufgrund fehlender Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen werden.</p> <p><b><u>Fragestellung 1</u></b></p> <p>Der pU reicht für die Fragestellung 1 Akuttherapie die Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16 ein.</p> <p><u>RGH-MD-04</u> (6) war eine doppelblinde RCT mit Parallelgruppendesign, in die Erwachsene mit Schizophrenie in der Akutphase eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten Placebo (n = 153), Cariprazin 3 mg/Tag (n = 155), Cariprazin 6 mg/Tag (n = 157) oder Aripiprazol 10 mg/Tag (n = 152) für sechs Wochen. Die Startdosis von Cariprazin 1,5 mg/Tag am Tag 1</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde bis Tag 4 auf 3 mg bzw. 6 mg täglich erhöht und anschließend beibehalten. Aripiprazol wurde in der Dosis 10 mg/Tag ohne Dosisanpassung verabreicht.</p> <p>Der primäre Endpunkt war die mittlere Veränderung im PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)-Gesamtscore in der Woche 6 im Vergleich zur Baseline. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die mittleren Veränderungen der PANSS-Subscores, der Clinical Global Impression Scale (CGI) mit den Unterskalen Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) und Clinical Global Impression of Severity (CGI-S), der Negative Symptom Assessment (NSA-16) und der Schizophrenia Quality of Life Scale Revision 4 (SQLS-R4) erhoben. Die Sicherheitsbeurteilung umfasste u. a. behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events, TEAE), die Evaluation der Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), ophthalmologische Untersuchungen (einschließlich der Ergebnisse des Lens Opacities Classification System III für nukleare Opaleszenz, Farbe des Linsenkerns, subkapsuläre Opazität, Sehschärfe und Augeninnendruck), extrapyramidale Störungen (EPS) (anhand von Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) und Simpson-Angus Scale (SAS)).</p> <p><u>RGH-MD-16</u> (7) war eine doppelblinde Phase-II-RCT mit Parallelgruppendesign, in die Erwachsene mit Schizophrenie in der Akutphase eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten Placebo (n = 151), Cariprazin 1,5 mg/Tag (n = 145), Cariprazin 3 mg/Tag (n = 147), Cariprazin 4,5 mg/Tag (n = 148) oder Risperidon 4 mg/Tag (n = 141) für sechs Wochen. Die Startdosis von Cariprazin 1,5 mg/Tag am Tag 1 wurde entweder beibehalten oder bis Tag 4 auf 3 mg bzw. 4,5 mg täglich erhöht und anschließend beibehalten. Die Startdosis von Risperidon 2 mg/Tag am Tag 1 wurde bis Tag 3 auf 4 mg/Tag erhöht und anschließend beibehalten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22–29</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 67 ff.</p>	<p>Der primäre Endpunkt war die Veränderung im PANSS-Gesamtscore in der Woche 6 im Vergleich zur Baseline. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die mittlere Veränderung in der CGI-I-Skala, des NSA-16 und der SQLS-R4 erhoben. Die Sicherheitsbeurteilung umfasste u. a. TEAE und EPS (AIMS, BARS und SAS).</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Der pU reicht für die Fragestellung 2 Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe die Studie RGH-188-005 ein.</p> <p>RGH-188-005 (8) war eine doppelblinde RCT mit Parallelgruppendesign an 66 Studienzentren in elf europäischen Ländern, in die Erwachsene mit Schizophrenie (seit mehr als zwei Jahren bestehend) in stabilem Zustand (ohne akute Verschlechterung in den vorausgegangenen sechs Monaten) und überwiegender Negativsymptomatik (PANSS-Faktorscore für Negativsymptome (PANSS-FNS) <math>\geq 24</math>) eingeschlossen wurden. Die Patienten bekamen für 26 Wochen Cariprazin mit der Zieldosis 4,5 mg/Tag (n = 230) oder Risperidon mit der Zieldosis 4,0 mg/Tag (n = 231). Dosiserhöhung oder -reduktion waren in beiden Armen individuell erlaubt.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des PANSS-FNS im Vergleich zur Baseline nach 26 Wochen (oder bis vorzeitiger Beendigung der Studie). Als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden u. a. die Veränderung in der Personal and Social Performance Scale (PSP), des PANSS-Gesamtscore, des PANSS-Faktorscore für Positivsymptome (PANSS-FPS), in der CGI-S- und CGI-I-Skala sowie der Gesamtpunktzahl in der Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) erhoben.</p> <p>Die Sicherheitsbeurteilung umfasste u. a. unerwünschte Ereignisse (UE), die Evaluation klinischer Laborparameter und Vitalzeichen, elektrokardiographische Untersuchungen, die Evaluation der C-SSRS, ophthalmologische Untersuchungen und die Evaluation von EPS (AIMS, BARS und SAS) (9).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="163 357 282 469">IQWiG Dossier- bewertung, S. 22–30</p> <p data-bbox="163 485 282 564">Dossier pU Modul 4A, S. 59</p>	<p data-bbox="304 357 1267 762">Zusätzlich schließt das IQWiG eine weitere Studie ein: Bei A002-A7 handelt es sich um eine nicht verblindete RCT, die zwischen 2012 und 2015 in Asien, vermutlich ausschließlich in Japan, zum Vergleich von Cariprazin mit Risperidon bei Erwachsenen mit chronischer Schizophrenie durchgeführt wurde. Der pU schließt die Studie A002-A7 aus seiner Bewertung aus, weil ausschließlich Patientinnen und Patienten nicht kaukasischer Ethnie in die Studie eingeschlossen wurden und zudem die Cariprazin-Dosierung aus seiner Sicht nicht der Zulassung entspricht. Dieser Einschätzung widerspricht das IQWiG. Allerdings lag in der Studie zu einem frühen Zeitpunkt ein sehr hoher Anteil an Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch vor, sodass das IQWiG die Studie zur Ableitung eines Zusatznutzens von Cariprazin nicht heranzieht.</p> <p data-bbox="304 778 1267 1082">Der Ausschlussbegründung des IQWiG – hohe Therapieabbruchraten – kann sich die AkdÄ nicht anschließen. Aus klinischer Sicht sind die Therapieabbruchraten ein sehr relevantes Ergebnis, zumal die Studie keinen primären Endpunkt definiert hatte. Die Abbruchraten können als die relevanteste Information aus einer Studie betrachtet werden, da sie Wirksamkeit und Verträglichkeit zugleich berücksichtigen und am nächsten an den klinischen Erfordernissen sind und zeigen, wie lange Patienten und Ärzte eine Substanz beibehalten, bis sie aufgrund fehlendem Ansprechens oder nicht akzeptabler Nebenwirkungen abgesetzt wird.</p>	
<p data-bbox="163 1114 282 1225">IQWiG Dossier- bewertung, S. 6–9</p> <p data-bbox="163 1241 282 1321">Dossier pU Modul 4A, S. 54, 72</p>	<p data-bbox="304 1114 1267 1370">In diesem Zusammenhang ist von Relevanz, dass die Therapieabbrüche unter Cariprazin im Vergleich zu Risperidon in der Studie A002-A7 deutlich höher waren: 73,2 % im Cariprazin-Arm 3 mg/Tag bzw. 52,4 % im Cariprazin-Arm 6 mg/Tag vs. 33 % im Risperidon-Arm. Die Studiendaten sind allerdings nicht vollständig veröffentlicht. Auffällig sind aber aus Sicht der AkdÄ neben dem offenen Design auch die niedrige Anzahl eingeschlossener Patienten, das tendenziell höhere Alter der Patienten (im Mittel 47,7 bzw. 48,9 Jahre) im Vergleich zu den anderen Studien mit Cariprazin (im</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mittel 34 bis 40 Jahre), der fehlende Ausschluss akuter Exazerbationen in den vorausgegangen sechs Monaten sowie die hohe maximal erlaubte Dosierung von Cariprazin (9 mg/Tag) und Risperidon (12 mg/Tag). Es lässt sich daher nicht beurteilen, ob diese Daten den Vorteil von Cariprazin in der Studie RGH-188-005 relativieren können. Eine abschließende Bewertung ist nicht möglich. Hier müsste die Vorlage der kompletten Studiendaten vom pU gefordert werden.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 81</p>	<p><b><u>Bewertung der vorgelegten Evidenz</u></b></p> <p>Für die Akutbehandlung der Schizophrenie identifiziert der pU keine relevanten Studien. Die Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16 werden vom pU aufgrund der fehlenden Möglichkeit zur Dosisoptimierung und eines relevanten Anteils von Patienten nicht kaukasischer Ethnie als nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.</p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p>Die untersuchte Population der Studie RGH-188-005 ist angemessen zur Untersuchung einer Wirkung auf Negativsymptome. Das Studiendesign ist für die Zulassung als auch zur Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet. Der Verzicht auf eine Placebo-Gruppe ist bei einer Studiendauer von 26 Wochen gerechtfertigt und ethisch geboten. Allerdings kann dadurch nicht die volle Wirkstärke (gegenüber Placebo) ermittelt werden. Dieses ist bei der Beurteilung der Ergebnisse zur Wirksamkeit zu berücksichtigen. Risperidon eignet sich als Vergleichsmedikation, da es im Vergleich zu anderen Antipsychotika eine relativ hohe Wirksamkeit gegenüber Negativsymptomen und unter den in Deutschland verfügbaren Antipsychotika in Metaanalysen neben Amisulprid die beste entsprechende Wirksamkeit aufweist (10;11). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind für eine Studie von primären Negativsymptomen angemessen. Insbesondere müssen Depression und Parkinsonoid ausgeschlossen werden, die für sekundäre Negativsymptome verantwortlich sein können.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 15–21</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 82–87</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 28–29</p>	<p><b>Dosisanpassung</b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG entspricht das starre Dosierungsregime in den Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16 nicht den Anforderungen einer Akutbehandlung der Schizophrenie. Die Studien werden daher als nicht geeignet eingestuft, die entsprechende Fragestellung der Nutzenbewertung von Cariprazin zu beantworten. Der potenzielle Einfluss der Ethnie wird daher nicht weiter diskutiert.</p> <p>Auch bei der Studie 188-005 bemängelt das IQWiG die eingeschränkten Möglichkeiten der Dosisoptimierung. Aufgrund dieser Limitation sind die Ergebnisse der Studie 188-005 aus Sicht des IQWiG mit einer reduzierten Aussagesicherheit behaftet. Dies wird bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>Der Hauptpunkt der Kritik des IQWiG an den vom pU vorgelegten Studien ist die mangelnde individuelle Dosisanpassung mit Verweis auf die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. Diese Kritik ist in ihrer Ausschließlichkeit nicht gerechtfertigt. Die S3-Leitlinie bezieht sich auf die Behandlung der Patienten in der täglichen Praxis. Aus Sicht der AkdÄ ist die Vorgabe, dass die Studien die Möglichkeit der Dosisoptimierung entsprechend der Vorgaben der jeweiligen Fachinformation ermöglichen müssen, aus klinischer Sicht zu streng. Für gut kontrollierte und zulassungsrelevante Studien zu einer definierten Fragestellung ist eine permanente Dosisanpassung über einen breiten Dosisbereich unter Beibehaltung der Verblindung praktisch nicht durchführbar, die meisten RCT werden mit dem Ziel der Standardisierung und besseren Vergleichbarkeit mit festen Dosisvorgaben durchgeführt.</p> <p>Methodisch und im Sinne der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist die Bemängelung einer völlig fehlenden Möglichkeit zur Dosisanpassung wie</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A, S. 28–29	<p>in den Studien RGH-MD-04 und RGH-MD-16 als angemessen anzusehen. Eine beschränkte Anpassung, wie sie in der Studie RGH-188-005 vorgenommen wurde, ist aber aus Sicht der AkdÄ als angemessen zu bewerten. Das IQWiG weist zu Recht darauf hin, dass Dosisanpassungen insgesamt nur bei einem verhältnismäßig geringen Anteil der Studienpopulation erfolgt sind und zudem beide Studienarme in etwa gleichem Ausmaß betreffen (19,1 % im Cariprazin-Arm und 22,2 % im Risperidon-Arm).</p> <p>Bei Cariprazin kommt hinzu, dass eine häufige und kurzfristige Dosisanpassung aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von Cariprazin und seiner aktiven Metaboliten unwirksam und unangebracht ist. Eine höhere Dosierung von Risperidon als in den Studien RGH-MD-16 und RGH-188-005 vorgesehen – also mehr als 6 mg/Tag – verbietet sich ebenfalls, denn sie kann sekundäre Negativsymptome hervorrufen und damit zur Verzerrung der Ergebnisse führen. Risperidon wurde in vielen früheren Studien überdosiert, wodurch es bei der Verträglichkeitsbewertung zu einer Verzerrung zuungunsten von Risperidon kam.</p> <p>Die AkdÄ sieht daher die Möglichkeit einer Dosisanpassung in der Studie RGH-188-005 als ausreichend an. Sie bewegt sich im Rahmen dessen, was in einer RCT geleistet werden kann. Die AkdÄ kann der Auffassung des IQWiG, dass jederzeit eine weitergehende individuelle Dosisanpassung möglich sein sollte, nicht folgen.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Die Studiendauer der zwei Studien zur Akuttherapie RGH-MD-04 und RGH-MD-16 ist mit sechs Wochen aus Sicht der AkdÄ angesichts der Pharmakokinetik von Cariprazin zu kurz. In dieser Zeit kann sich die volle Wirkung der Substanz nicht entfalten. Das gilt für Positiv- insbesondere aber auch für Negativsymptome.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Beurteilung der klinischen Studien mit Cariprazin im Vergleich zu anderen Antipsychotika der ersten und zweiten Generation muss die abweichende Pharmakologie und Pharmakokinetik von Cariprazin berücksichtigt werden. Cariprazin nimmt eine Sonderstellung ein, da es eine sechs- bis zehnfach höhere Affinität zu Dopamin-D3-Rezeptoren im Vergleich zu D2-Rezeptoren aufweist (12). Die zwei aktiven Metaboliten von Cariprazin DCAR und DDCAR haben eine noch höhere Affinität und Selektivität für D3-Rezeptoren und überschreiten die Blut-Hirn-Schranke. Bei der Zulassung von Cariprazin wurde im EPAR festgestellt, dass die Summe aus Cariprazin, DCAR und DDCAR die pharmakologisch aktive Einheit im Sinne von Wirkstoff darstellt (12;13). Dabei wird darauf hingewiesen, dass die Zeit bis zum Erreichen des pharmakokinetischen Steady States lang ist, in der Größenordnung von etwa einem Monat für die Gesamtheit der aktiven Einheit aus Cariprazin und aktiven Metaboliten. Die Pharmakokinetik des Cariprazin macht plausibel, dass seine Wirkung bei Schizophrenie nicht innerhalb der üblichen Behandlungsdauer von sechs Wochen in der Akutphase, sondern erst später voll ausgeprägt ist.</p> <p>Die Studie RGH-188-005 wurde zur Ermittlung der Wirksamkeit gegenüber primären Negativsymptomen konzipiert. Zu diesem Zweck ist die Behandlungsdauer von 26 Wochen angemessen und wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) akzeptiert. Mit einem halben Jahr ist die Studiendauer für eine explizit auf die Langzeitbehandlung fokussierende RCT aus Sicht der AkdÄ aber zu kurz. Für die Langzeitbehandlung werden längere Studienlaufzeiten empfohlen, dabei läuft man die Gefahr, dass ein erheblicher Anteil der Patienten die Studie nicht vollendet. Dies ist auch bei dieser Studie der Fall gewesen, durch ein knappes Viertel vorzeitiger Studienabbrüche in beiden Studienarmen (je 23 %; 52 Patienten pro Arm) verkürzte sich die Studiendauer zusätzlich (8).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 51	<p><b>Weitere Aspekte</b></p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG ist, dass nur Studien eingeschlossen werden sollten, in denen begleitende ergo-, psycho- und/oder soziotherapeutische Maßnahmen angeboten werden, wie sie in der deutschen S3-Leitlinie der DGPPN gefordert werden. Solche Maßnahmen wurden in der Studie RGH-188-005 nicht ausgeschlossen, sondern lediglich nicht kontrolliert und auch nicht vorab festgelegt, d. h. die Studie folgte den Behandlungsgewohnheiten der jeweiligen Länder. Aus Sicht der AkdÄ ist dieses Vorgehen bei einer internationalen, multizentrischen Studie plausibel und vertretbar. Die AkdÄ weist darauf hin, dass es zur Beurteilung einer neuen Medikation durchaus zweckmäßig und vertretbar sein kann, sich auf ein notwendiges Minimum an unspezifischen unterstützenden Maßnahmen zu beschränken, um den pharmakotherapeutischen Effekt unverzerrt beurteilen zu können.</p>	
	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Die AkdÄ weist auf das prinzipielle Problem der Schizophrenieforschung, dass die Symptomatik der Erkrankung nur über Skalen erfasst werden kann, hin. Daher ist die Vorgehensweise in der Studie RGH-188-005 nachvollziehbar.</p> <p>Der PANSS-Gesamtscore, der PANSS-FNS und PANSS-FPS sind allgemein übliche, wissenschaftlich anerkannte und validierte Instrumente zur Erfassung der Symptome einer Schizophrenie (14). Der PANSS-FNS weist eine höhere inhaltliche Validität als der PANSS-Score-Negativskala auf. In Metaanalysen wurde eine stärkere Korrelation des PANSS-FNS mit der NSA-16 (Pearson-Korrelationskoeffizient <math>r = 0,63</math>) im Vergleich zum PANSS-Score-Negativskala (<math>r = 0,59</math>) gezeigt. In einer weiteren Studie zeigte sich auch eine Korrelation mit dem psychosozialen Funktionsniveau (gemessen anhand des PSP-Gesamtscores) beim Studieneinschluss und auch bezüglich der Änderung nach acht Wochen, die stärker als bei den</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A, S. 42	<p>anderen PANSS-Subscores und der PANSS-Gesamtscore war (15). Der PANSS-FNS gilt daher heute aus klinischer Sicht als Endpunkt der Wahl zur Beurteilung der Negativsymptomatik bei Schizophrenie.</p> <p>Die PSP ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der psychosozialen Funktionsfähigkeit von Patienten mit Schizophrenie (16). Sie kann als sinnvolle Ergänzung des PANSS-FNS in den sozialen und funktionalen Bereichen angesehen werden, zumal eine enge Beziehung zwischen Negativsymptomen und sozialem Funktionsniveau besteht (17). Die in der PSP erfassten Funktionen weisen eine Korrelation mit der Lebensqualität der Patienten auf, es handelt sich dabei aber nicht um ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im engeren Sinne, als das der pU sie anbietet.</p> <p>Die CGI-S- und CGI-I-Skala sind einfache, in klinischen Studien zu psychiatrischen Erkrankungen häufig verwendete Instrumente, von denen gezeigt wurde, dass sie mit komplexeren Instrumenten gut korrelieren. Sie werden dementsprechend zur Bestätigung einer Veränderung durch die Intervention eingesetzt.</p>	
	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p>Es werden nur die Ergebnisse der Studie RGH-188-005 betrachtet.</p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>In der Studie RGH-188-005 trat ein Todesfall auf: im Risperidon-Arm aufgrund von metastasiertem Lungenkarzinom (8).</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><b><u>Schizophrenie-Symptomatik: PANSS-Scores</u></b></p> <p>Für den Endpunkt Schizophrenie-Symptomatik, gemessen anhand des PANSS-Scores, werden Auswertungen zur mittleren Änderung im Vergleich zu Baseline für den Gesamtscore und die zugehörigen Subskalen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Positivskala und Negativskala) und für den PANSS-FPS und PANSS-FNS betrachtet.</p> <p>Der pU reicht auch Responderanalysen zum PANSS-FNS mit einer prä-spezifizierten Responseschwelle von 20 % (Abnahme des Scores ab Baseline <math>\geq</math> 20 %) und zusätzlich mit der durch die EMA-Guideline in der Akuttherapie empfohlenen Responseschwelle (Abnahme des Scores ab Baseline <math>\geq</math> 30 %) ein.</p> <p>Für den PANSS-Gesamtscore sowie für die Subskalen zur Positivsymptomatik (Positivskala und PANSS-FPS) und die allgemeine Psychopathologieskala zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Auswertungen der PANSS-Skalen weisen aber numerisch darauf hin, dass Cariprazin Positivsymptome und allgemeine Psychopathologie in ähnlichem Ausmaß beeinflusst wie andere Antipsychotika.</p> <p>69,2 % der Patienten im Cariprazin-Arm und 58,1 % der Patienten im Risperidon-Arm erreichten eine mindestens 20-prozentige Verbesserung der Negativsymptomatik, gemessen anhand des PANSS-FNS (Odds Ratio [OR] 2,08; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,30–3,31; <math>p = 0,0022</math>). Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der von der EMA angeforderten Responseschwelle von <math>\geq</math> 30 %: 49,8 % im Cariprazin-Arm vs. 36,2 % im Risperidon-Arm (OR 1,97; 95 % CI 1,25–3,09; <math>p = 0,0033</math>). Der Effekt ist aus Sicht der AkdÄ als spezifisch und nicht verzerrt anzusehen, da Verzerrungen durch psychotische, depressive und extrapyramidalmotorische Symptome ausgeschlossen wurden. Dieser statistisch signifikante Unterschied ist daher aus Sicht der AkdÄ patientenrelevant. Die relevanten Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität sind in Tabelle 2 dargestellt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
IQWiG Dossier- bewertung, S. 37–38  Dossier pU Modul 4A, S. 93–95	<p>Tabelle 2 Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität in der Studie RGH-188-005</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 392 427 459">End- punkte</th> <th colspan="2" data-bbox="427 392 752 459">Cariprazin (n = 227)</th> <th colspan="2" data-bbox="752 392 1072 459">Risperidon (n = 229)</th> <th data-bbox="1072 392 1267 459">Cariprazin vs. Risperidon</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="427 459 584 619">MW (SD) bei Baseline</th> <th data-bbox="584 459 752 619">MW (SD) Änderung am Studien- ende</th> <th data-bbox="752 459 909 619">MW (SD) bei Baseline</th> <th data-bbox="909 459 1072 619">MW (SD) Änderung am Studien- ende</th> <th data-bbox="1072 459 1267 619">MD (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 619 427 715">PANSS- Gesamt- score</td> <td data-bbox="427 619 584 715">76,7 (8,1)</td> <td data-bbox="584 619 752 715">-16,9 (0,80)</td> <td data-bbox="752 619 909 715">76,4 (8,2)</td> <td data-bbox="909 619 1072 715">-14,8 (0,81)</td> <td data-bbox="1072 619 1267 715">-2,10 (-4,34; 0,13) 0,065</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 715 427 810">PANSS- Negativ- skala</td> <td data-bbox="427 715 584 810">28,5 (2,5)</td> <td data-bbox="584 715 752 810">-8,6 (0,32)</td> <td data-bbox="752 715 909 810">28,3 (2,7)</td> <td data-bbox="909 715 1072 810">-7,2 (0,34)</td> <td data-bbox="1072 715 1267 810">-1,48 (-2,38; -0,57) 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 810 427 906">PANSS- FNS</td> <td data-bbox="427 810 584 906">27,7 (2,6)</td> <td data-bbox="584 810 752 906">-8,9 (0,32)</td> <td data-bbox="752 810 909 906">27,5 (2,4)</td> <td data-bbox="909 810 1072 906">-7,4 (0,35)</td> <td data-bbox="1072 810 1267 906">-1,46 (-2,39; -0,53) 0,002</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SD: Standardabweichung</p>	End- punkte	Cariprazin (n = 227)		Risperidon (n = 229)		Cariprazin vs. Risperidon		MW (SD) bei Baseline	MW (SD) Änderung am Studien- ende	MW (SD) bei Baseline	MW (SD) Änderung am Studien- ende	MD (95 % CI) p-Wert	PANSS- Gesamt- score	76,7 (8,1)	-16,9 (0,80)	76,4 (8,2)	-14,8 (0,81)	-2,10 (-4,34; 0,13) 0,065	PANSS- Negativ- skala	28,5 (2,5)	-8,6 (0,32)	28,3 (2,7)	-7,2 (0,34)	-1,48 (-2,38; -0,57) 0,001	PANSS- FNS	27,7 (2,6)	-8,9 (0,32)	27,5 (2,4)	-7,4 (0,35)	-1,46 (-2,39; -0,53) 0,002	
End- punkte	Cariprazin (n = 227)		Risperidon (n = 229)		Cariprazin vs. Risperidon																											
	MW (SD) bei Baseline	MW (SD) Änderung am Studien- ende	MW (SD) bei Baseline	MW (SD) Änderung am Studien- ende	MD (95 % CI) p-Wert																											
PANSS- Gesamt- score	76,7 (8,1)	-16,9 (0,80)	76,4 (8,2)	-14,8 (0,81)	-2,10 (-4,34; 0,13) 0,065																											
PANSS- Negativ- skala	28,5 (2,5)	-8,6 (0,32)	28,3 (2,7)	-7,2 (0,34)	-1,48 (-2,38; -0,57) 0,001																											
PANSS- FNS	27,7 (2,6)	-8,9 (0,32)	27,5 (2,4)	-7,4 (0,35)	-1,46 (-2,39; -0,53) 0,002																											
IQWiG Dossier- bewertung, S. 40	<p>Das IQWiG stellt eigene Berechnungen für die betrachteten Subskalen des PANSS zur Negativsymptomatik (Negativskala und PANSS-FNS) an und weist darauf hin, dass obwohl sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cariprazin zeigt, für beide Subskalen das jeweilige 95 % CI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt. Damit lässt sich aus Sicht des IQWiG nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist, sodass sich für die Negativsymptomatik kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zur ZVT ergibt.</p> <p>Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ nicht vollständig zu. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass sich die klinische Relevanz eines Studienergebnis-</p>																															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ses keinesfalls am p-Wert ablesen lässt. Das IQWiG selbst führt im Methodenpapier „IQWiG Methoden 5.0“ (Stand: 10.07.2017) aus, dass es für die Beurteilung der klinischen Relevanz von Studienergebnissen noch kein breit akzeptiertes methodisches Vorgehen gibt. Weiter heißt es: „<i>So kann z. B. der beobachtete Unterschied (Effektschätzer und das dazugehörige Konfidenzintervall) ohne prädefinierte Schwellen allein auf Basis medizinischer Sachkenntnis bewertet werden. Als <b>formales</b> Relevanzkriterium kann alternativ gefordert werden, dass das Konfidenzintervall vollständig oberhalb einer bestimmten Irrelevanzschwelle liegen muss, um hinreichend sicher einen klar irrelevanten Effekt ausschließen zu können... Patientenrelevante Endpunkte können auch mithilfe von (komplexen) Skalen erhoben werden. Eine Voraussetzung für die Berücksichtigung solcher Endpunkte ist die Verwendung von validierten bzw. etablierten Instrumenten. Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, ist es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert.</i>“ (18)</p> <p>Grundsätzlich ist die Frage, ob ein beobachteter Effekt klinisch relevant ist, keine statistische Frage sondern eine Frage, die aus dem klinischen Kontext heraus zu bewerten ist. Dies macht die Bewertung der Relevanz allgemein schwierig und in gewissem Umfang willkürlich. Der AkdÄ ist bewusst, dass der beobachtete Unterschied (Effektschätzer und das dazugehörige Konfidenzintervall) – wenn auch statistisch signifikant – sehr klein ist. So ist die obere Grenze der Mittelwertdifferenz für den PANSS-Score-Negativskala –0,57 und für den PANSS-FNS –0,46. Dies entspricht einem Unterschied von ca. einem halben Punkt im Score. In der PANSS-Score-Negativskala mit der Spanne von 7 bis 49 Punkten ist das ein kleiner Ef-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 106– 114</p>	<p>fekt. Die AkdÄ weist darauf hin, dass primäre Negativsymptome und kognitive Störungen das größte therapeutische Problem bei der Behandlung der Schizophrenie darstellen. Sie bestimmen die soziale, berufliche und familiäre Prognose der Patienten und damit ihre Lebensqualität (19). Eine therapeutische Wirkung auf Negativsymptome ist dementsprechend von hoher Patientenrelevanz. Es ist international unbestritten, dass die Behandlung von Negativsymptomen den größten „Medical Need“ bei der Behandlung der Schizophrenie darstellt.</p> <p>Die PANSS gehört seit ihrer Entwicklung weltweit zu den maßgebenden Skalen zur Erfassung von Psychopathologie in der Schizophrenieforschung. Keine andere Methode wurde einer so ausführlichen Standardisierung unterzogen. Es wurden gute Reliabilitäts- und Validitätskennwerte gezeigt; die PANSS besitzt eine hohe Interrater-Reliabilität und eine hohe Retest-Reliabilität (20;21). Die EMA empfiehlt die PANSS als primären Wirksamkeitsendpunkt zur Erhebung der Schizophreniesymptomatik.</p> <p>Es ist unbestritten, dass es sich bei der PANSS um ein Instrument mit komplexen Skalen handelt. Die Notwendigkeit des Heranziehens einer Irrelevanzschwelle ist aus Sicht der AkdÄ aber hierbei nicht gegeben, da die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Verbesserung der Negativsymptomatik durch Cariprazin wahrscheinlich ist. Gleichgerichtete statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cariprazin in der Responderanalyse anhand der CGI-S- und CGS-I-Skala sprechen dafür, dass der Effekt als robust angesehen werden kann (13).</p> <p><u>Psychosoziales Funktionsniveau: PSP-Gesamtscore</u></p> <p>Der pU zieht für diesen Endpunkt für seine Bewertung primär eine Responderanalyse mit dem Kriterium einer Abnahme des PSP-Gesamtscores um <math>\geq 10\%</math> gegenüber Baseline heran. Davon leitet der pU eine entsprechende Verschlechterung der Lebensqualität ab.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
IQWiG Dossier- bewertung, S. 38  Dossier pU Modul 4A, S. 130	<p>Der PSP-Gesamtscore kann maximal 100 Punkte betragen, ein höherer Wert zeigt ein höheres psychosoziales Funktionsniveau. Die Änderung des PSP-Gesamtscores im Vergleich zur Baseline wurde als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie RGH-188-005 in Woche 6, 10, 14, 18, 22 und 26 erhoben (8).</p> <p>Tabelle 3 Psychosoziales Funktionsniveau: PSP-Gesamtscore in der Studie RGH-188-005 (9)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Cariprazin</th> <th colspan="2">Risperidon</th> </tr> <tr> <th>Anzahl Patienten mit Wert</th> <th>MW (SD)</th> <th>Anzahl Patienten mit Wert</th> <th>MW (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>227</td> <td>48,8 (10,85)</td> <td>229</td> <td>48,1 (10,72)</td> </tr> <tr> <td>Woche 26</td> <td>175</td> <td>64,0 (10,82)</td> <td>178</td> <td>59,7 (13,7)</td> </tr> <tr> <td>Änderung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline</td> <td>175</td> <td>15,1 (10,94)</td> <td>178</td> <td>11,5 (10,89)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Cariprazin vs. Risperidon in Woche 26: MD (95% CI), p-Wert</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>IQWiG<sup>a</sup></td> <td>4,63 (2,71–6,56), &lt; 0,001 Cariprazin: n = 227; Risperidon: n = 229</td> </tr> <tr> <td>pU<sup>b</sup></td> <td>3,66 (1,71–5,60), 0,0002 Cariprazin: n = 218; Risperidon: n = 225</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Kleinste-Quadrate-Schätzung, MMRM-Auswertung adjustiert für Behandlungsarm, Visite, Studienzentrum, Baselinewert und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite sowie zwischen Wert zu Studienbeginn und Visite b: basierend auf ANCOVA mit Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Baseline-Wert als Kovariaten CI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; SD: Standardabweichung</p>	Endpunkt	Cariprazin		Risperidon		Anzahl Patienten mit Wert	MW (SD)	Anzahl Patienten mit Wert	MW (SD)	Baseline	227	48,8 (10,85)	229	48,1 (10,72)	Woche 26	175	64,0 (10,82)	178	59,7 (13,7)	Änderung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline	175	15,1 (10,94)	178	11,5 (10,89)	IQWiG <sup>a</sup>	4,63 (2,71–6,56), < 0,001 Cariprazin: n = 227; Risperidon: n = 229	pU <sup>b</sup>	3,66 (1,71–5,60), 0,0002 Cariprazin: n = 218; Risperidon: n = 225	
Endpunkt	Cariprazin		Risperidon																											
	Anzahl Patienten mit Wert	MW (SD)	Anzahl Patienten mit Wert	MW (SD)																										
Baseline	227	48,8 (10,85)	229	48,1 (10,72)																										
Woche 26	175	64,0 (10,82)	178	59,7 (13,7)																										
Änderung in Woche 26 im Vergleich zur Baseline	175	15,1 (10,94)	178	11,5 (10,89)																										
IQWiG <sup>a</sup>	4,63 (2,71–6,56), < 0,001 Cariprazin: n = 227; Risperidon: n = 229																													
pU <sup>b</sup>	3,66 (1,71–5,60), 0,0002 Cariprazin: n = 218; Risperidon: n = 225																													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 53	<p>Da offensichtlich in der Woche 26 zu etwa 23 % der Patienten in jedem Arm keine Werte vorlagen, nutzt der pU die sogenannte LOCF-Ersetzung (last observation carried forward) und berechnet jeweils die Mittelwertdifferenz resultierend aus einem ANCOVA-Modell adjustiert für Behandlungsgruppe, Studienzentrum und Wert zu Studienbeginn. Der Anteil der zu ersetzenden Werte in der Studie 188-005 wird vom IQWiG als relativ hoch eingestuft. Diese Ersetzungsstrategie führt bei dem hohen Anteil an fehlenden Werten zu potenziell hoch verzerrten Ergebnissen. Daher zieht das IQWiG die Ergebnisse des gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) heran, das auch die präspezifizierte primäre Analyse in der Studie war (9). Adjustiert wird das MMRM für Behandlungsarm, Visite, Studienzentrum, Baselinewert und Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite sowie zwischen Wert zu Studienbeginn und Visite (Tabelle 3).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 41	<p>Hierzu bewertet das IQWiG, dass das 95 % CI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, und damit der Effekt relevant ist. Daraus wird für das psychosoziale Funktionsniveau ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cariprazin gegenüber Risperidon abgeleitet.</p>	
Dossier pU Modul 4A, S. 128–130	<p>Beide Berechnungen führen zu einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon. Dieses Ergebnis ist aus Sicht der AkdÄ als patientenrelevant einzustufen, da es nicht nur Symptome, sondern auch die Funktion betrifft (17). Allerdings ordnet die AkdÄ dieses Ergebnis der Endpunktkategorie Morbidität zu.</p> <p>Die Responderanalyse des pU mit dem Kriterium einer Abnahme des PSP-Gesamtscores um <math>\geq 10</math> % gegenüber Baseline fällt auch zugunsten von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon aus: 1,8 % vs. 7,1 % (OR 0,27; 95 % CI 0,12–0,60; <math>p = 0,0013</math>). Hier handelt es sich um eine post hoc definierte Operationalisierung. Eine Abnahme des PSP-Gesamtscores, also eine Ver-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 40</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 116–124</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 41</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 128–130</p>	<p>schlechterung im Vergleich zu Baseline, hatten vier Patienten im Cariprazin-Arm und 16 im Risperidon-Arm. Die Operationalisierung einer solchen Non-Responder-Rate als Behandlungseffekt ist aus Sicht der AkdÄ nicht zweckmäßig, auch wenn der Unterschied statistisch signifikant ist.</p> <p><u>Weitere Bemerkungen</u></p> <p>Der Zeitverlauf von PANSS-FN und PSP-Gesamtscore (8) weist darauf hin, dass der Maximaleffekt auch nach 26 Wochen noch nicht erreicht ist. Das ist plausibel, da aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit eines aktiven Metaboliten über mehrere Wochen kein pharmakokinetisches Gleichgewicht erreicht wird, und da für Veränderungen von Negativsymptomen vermutlich adaptive psychische Prozesse, evtl. Lernprozesse eine Rolle spielen.</p> <p>Das IQWiG lehnt den vom pU vorgelegten Vergleich der Rückfallhäufigkeiten ab, da ihm eine aus mehreren Einzelkomponenten post hoc konstruierte Operationalisierung zugrunde lag. Diesem Vorgehen des IQWiG stimmt die AkdÄ zu. Es ist nicht auszuschließen, dass dieser Endpunkt post hoc so operationalisiert wurde, dass sich für Cariprazin ein Vorteil ergibt.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Der pU nimmt eine positive Wirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zugunsten von Cariprazin anhand der statistisch signifikanten Unterschiede im PSP-Gesamtscore an. Zwar haben die erfassten Faktoren einen Einfluss auf die Lebensqualität, allerdings sollte aus Sicht der AkdÄ zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein spezifischeres Instrument angewendet werden. Die AkdÄ stimmt daher dem IQWiG zu, dass diese Ergebnisse nicht der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet werden können, sodass in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Daten vorliegen.</p>	



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 146, 177, 180</p>	<p>mie) und entsprechende Nebenwirkungen wie z. B. Gynäkomastie, Menstruationsstörungen, Anovulation, Fertilitätsstörungen, verminderte Libido, Erektionsstörungen und Galaktorrhö verursacht. Im EPAR zu Cariprazin wird über ein mögliches Absinken des Prolaktin-Plasmaspiegels unter Cariprazin berichtet. Dieses wäre ein Vorteil, insbesondere gegenüber Amisulprid, welches eine massive Hyperprolaktinämie auslösen kann und häufig bei Patienten mit Negativsymptomen verwendet wird (11). Daher wäre ein möglicher Vorteil diesbezüglich zugunsten von Cariprazin patientenrelevant. Warum der pU die Daten dazu nicht auswertet und einreicht, ist aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar. Dies wäre wünschenswert und sollte gefordert werden.</p> <p>Gewichtszunahme und metabolische Störungen, die ein erhebliches Problem für die meisten Antipsychotika darstellen, wurden in den eingereichten Studien als UE von besonderem Interesse erhoben. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind nicht statistisch signifikant, das Ausmaß dieser UE scheint unter Cariprazin dem von Risperidon zu entsprechen.</p> <p>Andere typische Nebenwirkungen von Antipsychotika, wie etwa Krampfanfälle und sexuelle Funktionsstörungen scheinen bei Cariprazin weniger stark ausgeprägt zu sein, die numerischen Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant. Eine endgültige Beurteilung der Sicherheit von Cariprazin ist aus Sicht der AkdÄ bei der begrenzten Anzahl der im Dossier des pU betrachteten Patienten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.</p> <p>Insgesamt ist ein Zusatzschaden für Cariprazin nicht belegt, es bestehen Anhaltspunkte für ein eher günstiges Schadensprofil bezüglich QT-Zeitverlängerung, metabolischen Parametern und Prolaktinerhöhung, das aber noch abschließend untersucht werden muss. Auch dies wäre wünschenswert und sollte gefordert werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 29</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Die Pharmakokinetik von Cariprazin führt dazu, dass eine Wirkung gegen Negativsymptome nicht innerhalb der üblichen Behandlungsdauer von sechs Wochen in der Akutphase, sondern erst später voll ausgeprägt ist. Daraus resultiert, dass die vorgelegten Studien für die Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT – im Sinne einer überlegenen Wirksamkeit oder eines besseren Nebenwirkungsprofils zu belegen. Ein Zusatznutzen für Cariprazin für die Akutbehandlung ist daher aus Sicht der AkdÄ nicht belegt.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Alle derzeit verfügbaren Antipsychotika der ersten und zweiten Generation weisen eine Wirksamkeit gegen die Positivsymptome der Schizophrenie auf. Diese Wirkung wird durch eine Blockade von Dopamin-D2-Rezeptoren bewirkt. Eine Wirkung gegen die Negativsymptome und kognitive Defizite ist unzureichend oder fehlt ganz. Zusätzlich führt die Blockade von D2-Rezeptoren häufig zu sogenannten sekundären Negativsymptomen.</p> <p>Für Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik in der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Der Kritik des IQWiG, dass eine reduzierte Aussagesicherheit der Studie RGH-188-005 aufgrund der eingeschränkten Dosisanpassung vorliegt, kann nicht gefolgt werden. Diese Einschätzung ist aus Sicht der AkdÄ nicht gerechtfertigt.</p> <p>Es ist international unbestritten, dass die Behandlung von Negativsymptomen den größten „Medical Need“ bei der Behandlung der Schizophrenie darstellt. Dieses wurde aus Sicht der AkdÄ vom IQWiG nicht ausreichend</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 43–46	<p>gewürdigt und bei der Beurteilung des Zusatznutzens die Bedeutung der Negativsymptomatik bezüglich der Einschränkung der Exekutivleistung Betroffener nicht ausreichend gewürdigt.</p> <p>Eingeschränkte psychosoziale Funktionen sind eng mit der Negativsymptomatik verbunden. Schon geringe Veränderungen der Negativsymptomatik haben deutliche Auswirkungen auf das soziale Funktionsniveau der Patienten (22). Die Zuordnung des Endpunkts psychosoziales Funktionsniveau (anhand des PSP-Gesamtscores) als „nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome“ bei der Ableitung des Zusatznutzens ist aus Sicht der AkdÄ nicht gerechtfertigt und aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Auch wenn das IQWiG dazu argumentiert, dass es dafür im Dossier des pU keinen Hinweis darauf gibt, dass die erfasste Symptomatik schwer oder schwerwiegend ist, ist die klinische Relevanz aus Sicht der AkdÄ eindeutig gegeben.</p> <p>Cariprazin zeigte in der Studie RGH-188-005 einen pharmakologisch plausiblen und statistisch signifikanten Effekt auf Negativsymptome bei Schizophrenie. Für einen robusten Effekt sprechen die statistisch signifikanten, gleichgerichteten Ergebnisse im PANSS-FNS, PSP-Gesamtscore und der CGI-I- und CGI-S-Skala. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Wirkung von Cariprazin auf Negativsymptome und soziale Funktionsfähigkeit einen Fortschritt und eine Erweiterung der Therapiemöglichkeiten der Schizophrenie darstellt. Dieser Effekt ist aus Sicht der AkdÄ patientenrelevant.</p> <p>Der in der Studie RGH-188-005 gezeigte Effekt auf Negativsymptome bei Schizophrenie von Cariprazin im Vergleich zu Risperidon ist statistisch signifikant und mit einer Effektgröße von 0,31 klein bis mittelgroß (mittlere Differenz der Veränderung ab Baseline, ermittelt durch quadratische Regression). Die Effektgröße für die psychosoziale Funktion ist mit 0,48 (<math>p &lt; 0,0002</math>; PSP) mittelgroß (8;23). Es sprachen 11 % mehr Patienten auf</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cariprazin verglichen mit Risperidon an (PANSS-FNS: Abnahme <math>\geq 20\%</math> gegenüber Baseline), entsprechend einer Number needed to treat (NNT) von 9, die üblicherweise als klinisch relevant angesehen wird (24).</p> <p>Dieses entspricht aus Sicht der AkdÄ einem mindestens geringen Zusatznutzen für diejenigen Patienten mit Schizophrenie, die eine vorwiegende primäre Negativsymptomatik aufweisen. Ein darüber hinaus gehender Zusatznutzen bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik bedarf der Bestätigung durch weitere Studien. Bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bewertet die AkdÄ die qualitative Ergebnissicherheit der vorgelegten RCT als mäßig, da lediglich eine Studie zur Negativsymptomatik mit einem kleinen – wenn auch robusten – Effekt vorliegt. Es liegen des Weiteren keine validen Daten zur Rückfallhäufigkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität vor. Damit liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Cariprazin im Vergleich zur ZVT des G-BA in der Akutbehandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen nicht belegt. In der Langzeitbehandlung/Rückfallprophylaxe der Schizophrenie bei Erwachsenen besteht für Cariprazin im Vergleich zur ZVT ein Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Marder SR, Galderisi S: The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry* 2017; 16: 14-24.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie PuND: S3-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. November 2005: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-009k\\_S3\\_Schizophrenie\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-009k_S3_Schizophrenie_01.pdf) (letzter Zugriff: 25. Juli 2018). Kurzfassung, gültig bis November 2010.
3. Robert Koch-Institut (RKI): GBE-Themenheft Schizophrenie (Heft 50): [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 25. Juli 2018). Berlin, Juni 2010.
4. Recordati Pharma GmbH: Fachinformation "Reagila® Hartkapseln". Stand: Dezember 2017.
5. Girgis RR, Slifstein M, D'Souza D et al.: Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [(11)C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233: 3503-3512.
6. Durgam S, Cutler AJ, Lu K et al.: Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: e1574-1582.
7. Durgam S, Starace A, Li D et al.: An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res* 2014; 152: 450-457.
8. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P et al.: Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1103-1113.
9. Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P et al.: Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial (Supplementary Appendix). *Lancet* 2017; 389: 1103-1113.
10. Leucht S, Leucht C, Huhn M et al.: Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 927-942.
11. Krause M, Zhu Y, Huhn M et al.: Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018.
12. Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L: A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 319-328.
13. European Medicines Agency (EMA): Reagila® - Cariprazine: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002770/WC500234926.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002770/WC500234926.pdf) (letzter Zugriff: 25. Juli 2018). Procedure No. EMEA/H/C/004406/0000, EMA/88475/2018. London, 18. Mai 2017.

14. Marder SR, Kirkpatrick B: Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 737-743.
15. Edgar CJ, Blaettler T, Bugarski-Kirola D et al.: Reliability, validity and ability to detect change of the PANSS negative symptom factor score in outpatients with schizophrenia on select antipsychotics and with prominent negative or disorganized thought symptoms. *Psychiatry Res* 2014; 218: 219-224.
16. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD: Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008; 161: 213-224.
17. Degan A, Berry K, Sweet D et al.: Social networks and symptomatic and functional outcomes in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 5.0: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf). Köln, 10. Juli 2017.
19. Millan MJ, Fone K, Steckler T, Horan WP: Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 645-692.
20. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.
21. Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J: Positive and negative symptoms/syndromes in schizophrenia: reliability and validity of different diagnostic systems. *Psychol Med* 1995; 25: 43-50.
22. Strassnig M, Bowie C, Pinkham AE et al.: Which levels of cognitive impairments and negative symptoms are related to functional deficits in schizophrenia? *J Psychiatr Res* 2018; 104: 124-129.
23. Marder SR, Daniel DG, Alphas L et al.: Methodological issues in negative symptom trials. *Schizophr Bull* 2011; 37: 250-254.
24. Leucht S, Davis JM: Schizophrenia, primary negative symptoms, and soft outcomes in psychiatry. *Lancet* 2017; 389: 1077-1078.