Nicht-Interventionelle Studie – Zusammenfassung des Endberichts – Studie 14782A

Titel der Studie

ALTO (Antipsychotic Long acTing injection in schizOphrenia)

Eine europäische nicht-interventionelle Studie (NIS) zur Behandlung von schizophrenen Patienten mit antipsychotisch langwirksamen Injektionslösungen ("long-acting injections", LAI)

Ziele

- Beschreibung der derzeitigen Verordnungsmuster von LAI in der täglichen Praxis hinsichtlich:
  - Charakteristika der LAI verordnenden Psychiater und ihrer Praxen/Institutionen;
  - Soziodemographischer und klinischer Daten von Patienten mit Schizophrenie, die mit LAI behandelt wurden.
- Untersuchung des subjektiven Wohlbefindens von Patienten mit Schizophrenie, bei denen die Behandlung mit einem antipsychotischen (AP) LAI initiiert wurde.

Studienmethodik

- *Design und Population*

ALTO war eine internationale, multizentrische, nicht-interventionelle Studie bei stationären und ambulanten Patienten mit Schizophrenie, die mit antipsychotischen LAI behandelt wurden. Die Studie war wie folgt unterteilt: eine Querschnittsstudie, die sowohl Patienten, die mit einem LAI bereits behandelt wurden, als auch solche, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, umfasste, und eine Längsschnittstudie, in der Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, über 18 Monate nachbeobachtet wurden mit Datenerhebungen zu Beobachtungsbeginn und in den Monaten 3 (±1 Monat), 6 (±1), 12 (±1,5 Monate) und 18 (±1,5).

- *Studienpopulation*

Insgesamt sollten 750 Patienten mit folgender Verteilung in der NIS beobachtet werden: Patienten, die mit einem typischen LAI (N=200) oder atypischen LAI (N=100) bereits behandelt wurden und Patienten, die auf ein neues typisches LAI (N=250) oder atypisches LAI (N=200) eingestellt wurden. Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, waren wie folgt definiert: zu Beobachtungsbeginn wurde die Behandlung mit einem antipsychotischen LAI initiiert, welches in den vorangegangen 12 Monaten nicht verordnet worden waren.

- Einschlusskriterien waren: ambulante oder stationäre Patienten, die eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Datenerhebung unterschrieben hatten, 18 Jahre oder älter waren, bei denen eine Schizophrenie gemäß ICD-10-Kriterien diagnostiziert wurde und die mit einem typischen oder atypischen antipsychotischen LAI behandelt wurden.
- Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft, Stillend, Vorliegen eines schwerwiegenden akuten oder nicht stabilen medizinischen Zustandes, oder ein Suizidversuch in den vorangegangenen 30 Tagen.

- *Erhebungen und Visiten*

Die geplanten Erhebungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

- *Datenerhebung*

Die Ärzte oder deren qualifizierte Beauftragte waren für die Erhebung und Verifizierung der Patientendaten verantwortlich. Die Daten wurden mittels eines gesicherten web-basierten elektronischen Datenerfassungssystems (EDC-System) erfasst. Die Papierfragebögen zur Patientenselbstbeurteilung (patient-reported outcomes - PROs) wurden dem Patienten durch ein zuständiges Mitglied des Untersuchungszentrums ausgehändigt, welches nicht in die klinische Beurteilung des Patienten involviert war (z.B. Krankenschwester).

Das zuständige Personal überprüfte die Daten und übertrug sie in die entsprechenden elektronischen Dokumentationsbögen (eCRF).

Das Monitoring wurde von klinischen Monitoren (CRAs) des beteiligten Auftragsforschungsinstituts (CRO) durchgeführt: Initiierungsbesuch beim Zentrum, elektronisches Fernmonitoring im Verlauf und Abschlussbesuch zur Studienbeendigung.

Die Überprüfung der Daten umfasste sowohl eine elektronische Datenüberprüfung als auch eine manuelle Überprüfung durch den klinischen Datenmanager.

Statistische Analysen

- *Analysepopulation*
  - Die Ärztepopulation umfasste alle Ärzte, die mindestens einen Patienten in die Datenerhebung eingeschlossen hatten und die Ärzte, die initiiert wurden für die Datenerhebung, aber keine Patienten eingeschlossen hatten.
  - Die Patientenpopulation der Querschnittsstudie umfasste alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und für die zu Baseline mindestens eine weitere Erhebung neben der Erfassung der Auswahlkriterien vorlag.
  - Die Patientenpopulation der Längsschnittstudie umfasste alle Patienten, die mit einem neuen typischen oder atypischen LAI behandelt wurden.
  - Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten der Längsschnittstudie.
- *Deskriptive Statistik*
  - Deskriptive Statistiken (Mittelwert, Standardabweichung [SD], Mediane, Minimal- [min] und Maximalwerte [max]) werden für stetige Variablen zusammen mit den entsprechenden zweiseitigen Konfidenzintervallen (95% KI) dargestellt. Häufigkeiten und Mengenverhältnisse werden für kategoriale Variablen dargestellt.
- *Primäranalysen der Querschnittsstudie*
  - **Ärzte:**

    Charakteristika des Verordners: Alter, Geschlecht, Anzahl der Jahre mit Erfahrungen in der Psychiatrie (oder Jahr des Abschlusses), Einrichtung/Institution und Land.

    Zentrumcharakterisitka: Art der Einrichtung/Institution.
  - **Patienten:**

    Soziodemographische Patientendaten: Alter, Geschlecht, Beziehungsstatus, Anzahl der im Haushalt lebenden Kinder, Wohnsituation, sozialen Einbindung, Bildungs- und Arbeitsstatus.

    Klinische Patientencharakteristika: Erkrankung (Zeit seit Diagnose, Rückfall/Hospitalisierung im letzten Jahr, Behandlungsresistenz, Risiko der Nichteinhaltung der Therapie), derzeitige antipsychotische Medikation, Schweregrad der Erkrankung (erfasst mit der Skala‘Clinical Global Impression – Severity‘ [CGI-S]), Funktionalität (erfasst mit der ‘Personal and Social Performance‘-Skala [PSP] und der ‚Global Assessment of Functioning‘-Skala [GAF]), subjektives Wohlbefinden und Akzeptanz der Behandlung (erfasst mit der Kurzversion der ‚Subjective Well-being under Neuroleptic‘-Skala [SWN-S]), Einsicht (erhoben mit Item 12 auf der Subskala zur allgemeinen Psychopathologie der ‚Positive and Negative Syndrome‘-Skala [PANSS G12] und mit der ‚Birchwood Insight‘-Skala [IS] PRO).
- *Primäranalysen Längsschnittstudie*
  - Bei den Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, wurde das subjektive Wohlbefinden und die Akzeptanz der Behandlung mit der Kurzversion der ‘Subjective Well-Being under Neuroleptic‘-Skala (SWN-S) erfasst. Deskriptiven Statistiken werden für jede Visite und getrennt nach LAI-Gruppe mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt.
- *Handhabung fehlender Daten*
  - Fehlende Daten bei den durch Ärzte durchgeführten Erhebungen (physician-rated assessments - PRAs) und bei den Selbstbeurteilungen der Patienten (PROs) wurden nicht imputiert mit Ausnahme der Daten zur Krankheitsgeschichte und der Vorbehandlung mit antipsychotischen Medikamenten.
  - Ein Random-Effects Pattern-Mixture Modell wurde gewählt, um die Auswirkung fehlender Daten auf den SWN-S Gesamtwert zu analysieren.
- *Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse*
  - Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), die mittels UAW Meldung erfasst wurden, wurden entsprechend des ‚Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 16.0, kodiert und in die globale Sicherheitsdatenbank von Lundbeck übertragen.
  - Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden für die gesamte Studie aus der globalen Sicherheitsdatenbank extrahiert, gelistet und tabellarisch nach System Organ Class (SOC) und Preferred term (PT) dargestellt. Die prozentuale Verteilung wurde auf die Sicherheitspopulation bezogen.
  - Für SOC und PT wurden die prozentualen Verteilungen bezogen auf die Sicherheitspopulation berechnet.

Patientdisposition und analysierte Population

- Insgesamt nahmen 177 Ärzte an der NIS teil
- Insgesamt wurden 1482 Patienten gescreent, von denen 572 Patienten in die Datenerhebung aufgenommen und deren Daten analysiert wurden: 209 Patienten, die mit einem typischen LAI und 122 Patienten, die mit einem atypischen LAI bereits behandelt wurden, sowie 51 Patienten, die auf ein neues typisches LAI und 190 Patienten, die auf ein neues atypisches LAI eingestellt wurden.
- Die 241 Patienten, die auf ein neues typisches oder atypisches LAI eingestellt wurden, wurden in die Längsschnittstudie eingeschlossen. Von diesen beendeten 154 Patienten (63,9%) die Datenerhebung: 28 Patienten mit typischen (55%, n=28/51) und 126 Patienten mit atypischen (66%, n=126/190) LAI.

Demographie der Studienpopulation

Das mittlere Alter der Ärzte lag beim Initiierungsbesuch bei 46,9 Jahren (SD 10,4). Mehr als zwei Drittel der Ärzte waren männlich (n=126, 71,2%). Die mittlere Anzahl der Jahre mit Erfahrung in der Psychiatrie lag bei 18,3 Jahren (SD 9,9); mehr als drei Viertel hatten mehr als 10 Jahre oder länger entsprechende Erfahrungen (n=137, 77,4%).

Die Mehrzahl der Ärzte in Österreich, Frankreich, Deutschland, Spanien und Schweden arbeiteten in einem akademischen Umfeld (n=62, 51,2%). In Großbritannien arbeitete die Mehrzahl der Ärzte ausschließlich für das Staatliche Gesundheitssystem (National Health System (NHS) (n=46, 82,1%).

Das mittlere Alter der ALTO-Patienten lag bei 44,0 Jahren (SD 13,2). Die Patienten waren vorwiegend männlich (n=385, 67,3%), alleinstehend (n=363, 63,7%), ohne Kinder im eigenen Haushalt (n=515, 90,4%), im eigenen Haushalt lebend (n=491, 86,4%) und sozial zurückgezogen (n=456, 79,7%). Die Mehrzahl hatte eine Schulabschluss (n=414, 73,9%) und war arbeitslos bzw. der berufliche Status war nicht bekannt (n=473, 82,7%).

Ergebnisse der Querschnittsstudie

Zum Zeitpunkt Baseline erhielten in der Gruppe der mit einem LAI bereits behandelten Patienten mehr Patienten typische LAIs (63,1%) als atypische LAIs (36,9%). Wohingegen in der Gruppe der auf ein neues LAI eingestellten Patienten zum gleichen Zeitpunkt weniger Patienten typische LAIs (21,2%) erhielten als atypische LAIs (78,8%).

Tabelle 1. Charakteristika von Patienten mit Schizophrenie, die mit antipsychotischen langwirksamen Injektionen (LAI) behandelt wurden

	Typisches LAI, bereits behandelt (N=209)	Atypisches LAI, bereits eingestellt (N=122)	Typisches LAI, neu eingestellt (N=51)	Atypisches LAI, neu eingestellt (N=190)	Gesamtpopulation (N=572)
Zeitdauer seit Diagnose, Jahre, Mittelwert (SD)	16,7 (11,62)	12,5 (10,85)	9,9 (7,94)	11,3 (11,30)	13,4 (11,29)
Rückfall / Hospitalisierung im letzten Jahr vor Baseline, n (%)	57 (27,3)	38 (31,1)	23 (45,1)	94 (49,5)	212 (37,1)
Behandlungsresistenz[a], n (%)	22 (10,5)	12 (9,8)	5 (9,8)	13 (6,8)	52 (9,1)
Risiko der Nichteinhaltung der Therapie, n (%)	119 (56,9)	65 (53,3)	42 (82,4)	111 (58,4)	337 (58,9)
CGI-S, Mittelwert (SD)	3,6 (1,26)	3,4 (0,95)	4,1 (1,20)	4,1 (1,03)	3,8 (1,14)
PSP, Mittelwert (SD)	60,3 (17,70)	61,9 (15,74)	50,5 (17,33)	55,4 (16,72)	58,1 (17,25)
GAF, Mittelwert (SD)	59,3 (16,83)	63,4 (15,55)	49,7 (15,26)	55,1 (15,90)	57,9 (16,56)
SWN, Mittelwert (SD)	86,3 (16,22)	85,5 (14,66)	76,8 (17,50)	80,8 (15,73)	83,4 (16,12)
PANSS G12, Mittelwert (SD)	2,9 (1,53)	3,0 (1,37)	3,5 (1,47)	3,5 (1,39)	3,2 (1,47)
Birchwood IS, Mittelwert (SD)	8,2 (2,41)	7,7 (2,38)	8,1 (2,72)	8,0 (2,60)	8,0 (2,50)
DAI, mean (SD)	5,2 (3,92)	5,2 (4,03)	2,3 (5,02)	3,6 (4,02)	4,4 (4,20)

[a] Patienten wurden als Behandlungsresistenz angesehen, wenn sie zu irgendeinem Zeitpunkt mit Clozapin behandelt wurden.

Bei Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, war der Zeitraum seit der Diagnosestellung kürzer als bei Patienten, die mit einem bereits eingestellten LAI behandelt wurden. Des Weiteren hatten diese Patienten eher Rückfälle im letzten Jahr. Patienten, die auf ein neues typisches LAI eingestellt wurden, zeigten eher ein Risiko zur Nichteinhaltung der Therapie als Patienten der anderen Behandlungsgruppen.

Die CGI-S-Skala umfasst den Bereich von 1 (nicht krank) bis 7 (sehr schwer erkrankt). Die CGI-S-Werte lagen bei einem leichten bis moderate Schweregrad der Erkrankung. Bei Patienten, die mit einem LAI bereits behandelt wurden, wurde der Schweregrad der Erkrankung eher geringer eingestuft, was sich an niedrigeren CGI-S-Werten zeigte, als bei Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden.

Die PSP- und die GAF-Skala umfassen den Bereich von 1 bis 100, wobei höhere Werte eine bessere Funktionalität zeigen. Für die Gesamtpopulation zeigten die mittleren PSP- und GAF-Werte ausgeprägte Schwierigkeiten bei der sozialen Funktionalität (PSP) und moderate Symptome die soziale, berufliche und psychosoziale Funktionalität betreffend (GAF).

Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, hatten eine stärkere Beeinträchtigung der Funktionalität als Patienten, die mit einem LAI bereits behandelt wurden. Des Weiteren war die Beeinträchtigung der Funktionalität auf beiden Skalen bei Patienten mit typischen LAI stärker als bei Patienten mit atypischen LAI.

Die SWN-S-Skala umfasst den Bereich von 20 bis 120, wobei höhere Werte ein besseres Wohlbefinden bedeuten. Für die Gesamtpopulation ergab der mittlere SWN-S Wert ein gutes Wohlbefinden. Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, zeigten ein etwas niedrigeres Wohlbefinden als Patienten, die mit einem bereits eingestellten LAI behandelt wurden.

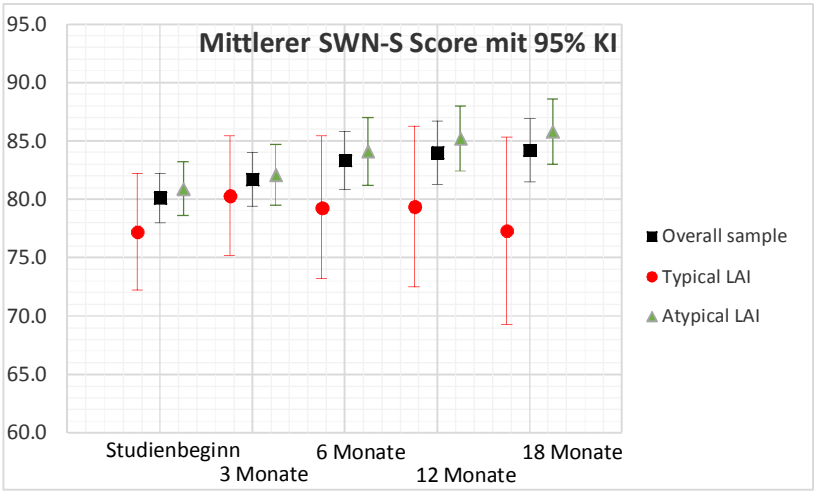
Das PANSS G12 Item umfasst den Bereich von 1 (kein Symptom vorhanden) bis 7 (Symptom sehr schwer). Der von den Ärzten erhobene mittlere PANSS G12 Wert für die Gesamtpopulation zeigte einen leichten bis moderaten Schweregrad für das Symptom Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht. Der mittlere Wert war bei Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, etwas höher als bei Patienten, die mit einem bereits eingestellten LAI behandelt wurden. Die Birchwood IS-Skala umfasst den Bereich von 0 bis 12, wobei höhere Werte eine bessere Krankheitseinsicht zeigen. Der von den Patienten selbst erfasste mittlere Birchwood IS Wert zeigte ein mittleres Niveau der Krankheitseinsicht, das in allen Gruppen ähnlich war. Hinsichtlich der Krankheitseinsicht zeigten die von den Patienten selbst erfassten Angaben eine etwas bessere Einsicht als die von Ärzten erfassten Angaben.

Die DAI-10-Skala umfasst den Bereich von (negatives Ergebnis) -10 bis +10 (positives Ergebnis). Der mittlere DAI-10 Wert für die Gesamtpopulation - und auch alle Gruppen – zeigte eine positive Einstellung gegenüber der Medikation. Die Gesamtpopulation berichtete eine moderate Einstellung zur Behandlung. Patienten, die mit einem LAI bereits behandelt wurden, zeigten eine positivere Einstellung als Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden.

Ergebnisse der Längsschnittstudie

Bei den Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden, verbesserte sich der mittlere Gesamtwert (SD) auf der SWN-S-Skala von 80,1 (16,12) an Baseline (n=233) auf 84,2 (15,53) nach 18 Monaten (n=129). Dies spiegelt eine Verbesserung des von den Patienten selbst erfassten Wohlbefindens wider. Zu allen Erhebungszeitpunkten waren die mittleren Gesamtwerte auf der SWN-S-Skala bei den Patienten, die mit atypischen LAI behandelt wurden, höher als bei den Patienten, die mit typischen LAI behandelt wurden.

Abbildung 1 SWN-S Auswertung nach LAI Anwendung über die Zeit



Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 2 Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch führten

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		**Gesamtpopulation N=241**	**Typische LAI N=51**	**Atypische LAI N=190**
System Organ Class[a]	**Preferred Term[b]**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Hypersalivation	1 (0,4)	1 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor	1 (0,4)	1 (2,0)	0 (0,0)

[a] Patienten wurden nur einmalig pro SOC gezählt, wenn weitere UAW dasselbe SOC betrafen.

[b] Patienten wurden nur einmalig pro PT gezählt, wenn dieselbe UAW mehr als einmal auftrat..

Zwei Patienten, die mit atypischen LAI behandelt wurden, begingen Suizid, die als nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft wurden.

Zusammenfassung

- Soweit uns bekannt, ist dies die erste multinationale, europäische Erhebung von Daten zu Schizophrenie-Patienten, die unter Routinebedingungen über 18 Monate mit atypischen oder typischen LAI behandelt wurden. Die Datenerhebung umfasst eine Vielzahl von Bewertungen durch Ärzte, aber auch durch die Patienten selber.
- Die an Baseline erhobenen Daten der ALTO-NIS sind konsistent zu denen bei anderen publizierten Studien erhobenen soziodemographischen Daten und Ergebnissen zum Risiko zur Nichteinhaltung der Therapie.
- Insgesamt zeigen die ALTO-Ergebnisse im Vergleich zu anderen publizierten Daten, dass die Patienten eine bessere Verträglichkeit ihrer LAI-Behandlung und eine bessere Lebensqualität berichten. Im Einzelnen zeigten die Patienten, die mit einem bereits eingestellten LAI behandelt wurden, ein etwas besseres Wohlbefinden und bessere Einstellung als die Patienten, die auf ein neues LAI eingestellt wurden. Jüngere Patienten mit hohem Funktionsniveau wurden vorwiegend mit atypischen LAI behandelt, während chronische Patienten mit geringerem Funktionsniveau vorwiegend typische LAI erhielten.
- Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass sich das von den Patienten selbst erfasste Wohlbefinden, besonders bei Patienten mit atypischen LAI, im Zeitverlauf verbessert.

Datum des Endberichts

9 September 2016

Panel 1 Datenerhebungen

Kontrolle	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**Abbruch**	**Änderung der Behandlung**
Ungefährer Zeitpunkt der Kontrolle (in Monaten)	**Baseline**	**~3**	**~6**	**~12**	**~18**		
Kontrollzeitraum (Abweichung, in Monaten)		±1	±1	±1,5	±1,5		
Einverständniserklärung des Patienten	X						
Erfassung Unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)	(X)	X	X	X	X	X	X
Erhebungen durch den Arzt (PRAs)							
Charakteristika des Verordners	X						
Haltung des Arztes gegenüber LAI	X						
Medizinische und psychiatrische Anamnese	X						
Risiko der Nichteinhaltung der Therapie	X						
Soziodemographische Daten (inkl. Gewicht)	X	X	X	X	X	X	
Selbstständigkeit des Patienten und Betreuungsstatus	X	X	X	X	X	X	
Vorherige und derzeitige Behandlung mit Antipsychotika, Begleitmedikation und Einnahmemuster	X	X	X	X	X	X	X
Clinical Global Impression – Severity (CGI-S)	X	X	X	X	X	X	
Personal and Social Performance (PSP) scale	X	X	X	X	X	X	
Global Assessment of Functioning (GAF)	X	X	X	X	X	X	
Item 12 der allgemeinen psychopathologischen Subskale der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS G12 Item)	X				X	X	
Resourcennutzung	X	X	X	X	X	X	
Patient-Reported Outcomes (PROs)							
Subjective Well-Being under Neuroleptic Scale, Kurzform (SWN-S)	X	X	X	X	X	X	
Drug Attitude Inventory- short version (DAI-10), modifiziert	X	X	X	X	X	X	
Birchwood Insight Scale (IS)	X				X	X	
Tolerability and quality of Life (TooL)	X		X	X	X	X	