



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Safinamid

Vom 5. November 2015

Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	14
4. Verfahrensablauf .....	14
5. Beschluss .....	16
6. Anhang .....	37
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	37
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>53</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	53
2. Bewertungsentscheidung .....	53
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	53
2.2 Nutzenbewertung .....	53
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	53
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	53
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	53
2.2.4 Therapiekosten .....	53
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>54</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	55
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	56
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	57
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	57
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	58
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	59

5.1	Stellungnahme der Zambon S. p. A.....	59
5.2	Stellungnahme Professor Ebersbach .....	91
5.3	Stellungnahme Professor Jost.....	100
5.4	Stellungnahme der USB Pharma GmbH .....	107
	Stellungnahme Professor Müller .....	113
5.5	Stellungnahme der BIAL Portela & C <sup>a</sup> , S.A.....	119
5.6	Stellungnahme Professor Voitalla.....	128
5.7	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. ....	139
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	143
5.9	Stellungnahme der Deutschen Parkinson Gesellschaft e. V.....	150
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>155</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	155
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	183

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Safinamid ist der 15. Mai 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. Mai 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendum (A15-41) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im

Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Safinamid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Safinamid (Xadago®) gemäß Zulassung vom 24.02.2015:

Xadago® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist:

die Zusatztherapie mit:

- einem Non-Ergot Dopaminagonisten
- oder
- einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer
- oder
- einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer

Es wird vorausgesetzt, dass Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer gegeben wird.

Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine Tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Generell zugelassen zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen: Levodopa (in Kombination mit einem Dopamencarboxylase-Hemmer (Carbidopa oder Benserazid)), Dopaminagonisten (Ergot und Non-Ergot), Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer, Glutamatantagonisten, Anticholinergika sowie ein Cholinesterase-Hemmer.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie kommt die Tiefe Hirnstimulation (THS) im fortgeschrittenen Stadium mit Dopa-sensitiven Fluktuationen in Betracht.
- zu 3. Es liegen Beschlüsse hinsichtlich der Festbetragsgruppenbildung einiger Arzneimittel im Anwendungsgebiet vor (Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); betrifft folgende Wirkstoffe: Levodopa, Pramipexol, Ropinorol, Amantadin). Für Metixenhydrochlorid ist Anlage I der AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungs-ausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGBV (OTC-Übersicht)) zu beachten. Weitere Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln bzw. nicht-medikamentösen Behandlungen liegen nicht vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere Therapieoptionen, die alle als zweckmäßig erachtet werden („oder“-Verknüpfung). Da es sich bei der Parkinson-Erkrankung um eine progressive Erkrankung handelt, werden die unterschiedlichen Substanzen alleine oder in Kombination entsprechend ihres jeweiligen Zulassungsstatus und dem individuellen Bedarf des Patienten (z. B. hinsichtlich des Therapiebedarfs der Symptome oder der Verminderung von Nebenwirkungen) eingesetzt.

In der Wirkstoffklasse der Dopaminagonisten sind Non-Ergot Dopaminagonisten die Arzneimittel der ersten Wahl. Ergot-Dopaminagonisten werden aufgrund ihres Fibrose-Risikos nur im Ausnahmefall eingesetzt und kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht zwischen den beiden MAO-B-Inhibitoren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit unterschieden. Für ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bzw. eine größere Wirksamkeit von Rasagilin gegenüber Selegilin gibt es zwar Hinweise, jedoch keine ausreichende Evidenz. Einen Eingang in die relevanten Leitlinien im Anwendungsgebiet hat gleichfalls (noch) nicht stattgefunden.

Hinsichtlich der COMT-Inhibitoren Entacapon und Tolcapon ergibt sich aus der Zulassung ein vorrangiger Einsatz von Entacapon. Tolcapon kommt zum Einsatz bei Patienten, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen und ist nicht als Zusatztherapie erster Wahl (zu Levodopa) zu betrachten.

Wirkstoffe der Gruppe der Anticholinergika werden insbesondere zur Linderung des Leitsymptoms Tremor der idiopathischen Parkinson-Krankheit eingesetzt. Aus den vorliegenden wenigen Daten aus der Evidenz zu den Anticholinergika kann nicht abgeleitet

werden, dass diese im Anwendungsgebiet als für einen Großteil der betroffenen Patienten geeignete Wirkstoffe zur Behandlung von Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen darstellen. Anticholinergika kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Der Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin wird nicht als zweckmäßige Therapie für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten eingestuft, da er zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom zugelassen ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Safinamid wie folgt bewertet:

Für die Behandlung der idiopathischen Parkinson Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer wählt den COMT-Hemmer Entacapon als eine der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Alternativen aus.

Da keine vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon (jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa und weiteren Parkinsonmedikamenten) vorliegen, werden zum Nachweis des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten eines indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber Entacapon jeweils in der Zusatztherapie zu Levodopa mit Placebo als Brückenkomparator vorgelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer schließt für den indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein: zwei Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE) und vier Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Bei der Überprüfung der Registerrecherche des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Dossierbewertung<sup>2</sup> wurde festgestellt, dass auf der Entacapon-Seite zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien die Studie BIA-91067-301 hätte eingeschlossen werden können, da anhand der Registereinträge angenommen wurde, dass die Studiendauer dieser Studie 52-Wochen betrug. Für die Studie BIA-91067-301 lag bis zum Zeitpunkt des Stellungnahmeverfahrens ein Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov mit einem Ergebnisbericht mit Daten für einen Erhebungszeitraum von einem Jahr vor. Ein Einschluss dieser Studie in den Studienpool hätte einen Vergleich der (Langzeit-)Daten gegenüber Safinamid zum Zeitpunkt 48 Wochen ermöglicht. Zudem wären über den Einschluss dieser Studie vergleichende Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) verfügbar gewesen.

Der dem indirekten Vergleich zugrunde liegende Studienpool wurde damit in der Dossierbewertung vom 13. August 2015 als unvollständig beurteilt und folglich nicht bewertet. Der Sponsor der Studie BIA-91067-301 hat in seiner schriftlichen Stellungnahme eingeräumt, dass es sich bei der im Registereintrag angegebenen Studiendauer um eine fehlerhafte Angabe handelt und die Studiendauer und damit der Erhebungszeitpunkt der publizierten Daten 14 - 15 Wochen nach Studienbeginn ist. Der Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde

---

<sup>2</sup> Siehe IQWiG Nutzenbewertung vom 13.08.2015, IQWiG-Bericht – Nr. 319, A15-41

zum 17. September 2015 von Seiten des Sponsors korrigiert<sup>3</sup>. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um Aussagen für die Bewertung von Arzneimitteln abzuleiten, da eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz angesehen wird. Deshalb werden die im Rahmen des Stellungsverfahrens nachgereichten Auswertungen und Neuberechnungen des indirekten Vergleichs unter Einbezug der als fehlend identifizierten Studie BIA-91067-301 nicht weiter berücksichtigt.

Der ursprünglich vorgelegte Studienpool ist somit als vollständig anzusehen und der indirekte Vergleich des Dossiers für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Alle vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien (Safinamid-Seite: 016 und SETTLE; Entacapon-Seite: CSG, NSG, PSG und UK-IESG) weisen eine Studiendauer von 24 Wochen auf. Auf der Safinamid-Seite identifiziert der pharmazeutische Unternehmer zu seiner Studie 016 außerdem die Extensionsstudie 018 (Gesamtdauer 016/018: 2 Jahre). Er schließt diese jedoch nicht in seinen indirekten Vergleich ein, da er keine Entacapon-Studien mit der gleichen Studiendauer identifiziert hat. Eine Bewertung der vorliegenden Evidenz zu Langzeitergebnissen von Safinamid zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Entacapon ist damit nicht möglich.

Auch wenn sich aus den Publikationen der Entacapon-Studien nur eingeschränkte Informationen hinsichtlich der Patientencharakteristika ableiten lassen, wird jedoch eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Entacapon- und Safinamid-Studien nicht infrage gestellt. Es waren in allen Studien Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit eingeschlossen, die unter einer stabilen Levodopa-Dosis Fluktuationen aufwiesen. Hinsichtlich der weiteren erlaubten bzw. verbotenen Vor- und Begleitmedikationen zeigte sich kein wesentlicher Unterschied, in allen Studien wurde die Intervention zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinson-Medikamenten verabreicht. Allerdings ist aufgrund der begrenzten Informationen der Studienpublikationen ein möglicher Einfluss der Begleitmedikation auf den Behandlungseffekt für die Entacapon-Studien nicht geklärt. In den Safinamid-Studien war auch Entacapon Bestandteil der Basismedikation (38 % bzw. 47 % der Patienten der Studie 016/018 bzw. SETTLE). Es zeigten sich jedoch keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eine Begleitmedikation mit Entacapon. Daher wird Entacapon als Teil der Begleitmedikation in den Safinamid-Studien betrachtet.

Die Ähnlichkeit zwischen den Studien lässt sich allerdings nicht für alle betrachteten Kriterien vollständig beurteilen. Insbesondere bestehen Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patienten (Safinamid-Studien: 8,1 Jahre - 8,9 Jahre; Entacapon-Studien 10,8 - 11,0 Jahre) sowie hinsichtlich des Anteils an Männern/Frauen in der Studienpopulation. Zudem stellt der Zeitpunkt der Durchführung der Studien einen wesentlichen Unterschied zwischen den Studien dar. So wurden die Safinamid-Studien zwischen 2007 und 2012 durchgeführt, während die Publikationen zu den Entacapon-Studien aus den Jahren 1996 bis 2003 stammen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Behandlungsmodalitäten der Parkinson-Krankheit in den letzten 5 bis 15 Jahren verändert haben, was zudem die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den aktuellen Versorgungskontext und die Aussagesicherheit der Ergebnisse weiter einschränkt.

### **Safinamid-Studien (Studien 016 / SETTLE)**

Es handelt sich hierbei um randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien mit erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die bereits mit einer stabilen Levodopa-Dosis behandelt wurden. Die Dauer der täglichen „off“-Zeit sollte mindestens 1,5 Stunden betragen. Die Interventionen erfolgten jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa in stabiler Dosis und eventuell vorhandenen weiteren Parkinson-Medikamenten.

---

<sup>3</sup> ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568073?term=BIA-91> (letzter Zugriff: 07.10.2015)

In der Studie 016 wurden zwei fixe Safinamid-Dosierungen (50 mg und 100 mg) mit Placebo verglichen. Insgesamt wurden 669 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme randomisiert. Das im Dossier angewendete Vorgehen, für die Meta-Analyse die beiden Dosis-Arme (50 mg und 100 mg) jeweils im Vergleich mit dem Placebo-Arm der Studie heranzuziehen, ist nicht adäquat, da die Daten des Placebo-Arms doppelt in die Auswertung eingingen und somit aufgrund der höheren Fallzahlen zu einer fälschlich erhöhten Präzision der Ergebnisse führten. Die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegten Analysen basierend auf gemischten linearen Modellen, sind nicht geeignet, die dargestellten Ergebnisse für die Nutzenbewertung heranzuziehen, da Methodik und die Ergebnisse dieser Analysen aus den eingereichten Unterlagen nicht ausreichend nachvollziehbar und plausibel sind. Für die Nutzenbewertung wurden primär die ursprünglich im Dossier präsentierten Auswertungen herangezogen. Dabei wurde zur Überprüfung der Robustheit bei den signifikanten Ergebnissen des indirekten Vergleichs (die Endpunkte Übelkeit und Diarrhoe betreffend) Berechnungen des IQWiGs auf Basis der Rohdaten zu Grunde gelegt. Die Placebo-Gruppe der Studie 016 wurde auf die beiden Dosis-Arme der Studie aufgeteilt, d. h. die Behandlungseffekte für die Dosis-Arme 50 mg und 100 mg wurden jeweils basierend auf der halben Patienten- und Ereigniszahl der Placebo-Gruppe berechnet.

Die Studie SETTLE umfasste 2 Behandlungsarme, Safinamid und Placebo, in die insgesamt 549 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Im Safinamid-Arm betrug die Dosis zu Anfang 50 mg und sollte nach 2 Wochen auf die Erhaltungsdosis von 100 mg erhöht werden. Es bestand in beiden Studien die Möglichkeit, die Dosis in den 100 mg-Armen beim Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren.

Beide Studien umfassten eine 4-wöchige Levodopa-Stabilisierungsphase, eine Behandlungsphase von 24 Wochen, eine optionale Ausschleichphase, in der die Safinamid-Dosis schrittweise reduziert wurde (von 50 mg auf Placebo und von 100 mg auf 50 mg) sowie einer Sicherheits-Nachbeobachtung von 4 Wochen. Die Patienten der Studie 016 konnten nach Ablauf der 24 Wochen die Behandlung für weitere 78 Wochen in der weiterhin verblindeten Extensionsstudie 018 fortsetzen. Es machten 81 % der Patienten von dieser Möglichkeit Gebrauch, wobei es hinsichtlich der weiteren Teilnahme keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Studienarmen gab.

## **Entacapon-Studien**

Bei den für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien CSG, NSG, PSG und UK-IESG handelt es sich um randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien, in die Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter einer stabilen Levodopa-Dosis eingeschlossen waren. In die Studien CSG und UK-IESG konnten sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen eingeschlossen werden. In beiden Studien waren motorische Fluktuationen durch eine „off“-Zeit von mindestens 4,5 Stunden in 3 Tagen und mindestens 0,5 Stunden pro 1 Tag definiert. In der Studie UK-IESG lagen separate Auswertungen für die relevante Teilpopulation Patienten mit Fluktuationen (57% der Gesamtpopulation) vor. In der Studie CSG lag der Anteil Patienten mit Fluktuationen bei > 80 %, sodass auch die Auswertungen für die Gesamtpopulation herangezogen wurden.

In die Studien NSG und PSG wurden 171 bzw. 205 Patienten eingeschlossen, in der Studie PSG erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme. In die Studie CSG wurden 301 Patienten eingeschlossen, von denen 260 Patienten motorische Fluktuationen aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in den Entacapon- bzw. Placebo-Arm. Von den 300 in die Studie UK-IESG eingeschlossenen Patienten, die ebenfalls im Verhältnis 2:1 in den Entacapon- bzw. Placebo-Arm randomisiert wurden, hatten 172 Fluktuationen.

Die 4 Studien umfassten je 2 Behandlungsarme, in denen entweder Placebo oder Entacapon zusätzlich zu einer stabilen Dosis Levodopa (allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten) verabreicht wurde. Die Einnahme von Placebo oder 200 mg Entacapon

sollte zu jeder Dosis Levodopa erfolgen, die Patienten erhielten je nach Studie 2 bis 10 (CSG und UK-IESG) oder 4 bis 10 (NSG und PSG) Einheiten Levodopa pro Tag.

#### Ergebnisse des indirekten Vergleiches:

##### **Mortalität**

In der Studie 016 traten unter Safinamid fünf Todesfälle und unter Placebo-Seite zwei Todesfälle auf. In der SETTLE-Studie traten unter Safinamid ein und unter Placebo zwei Todesfälle auf. Da aber in den Entacapon-Studien keine Todesfälle auftraten bzw. keine berichtet wurden, lässt sich aufgrund der fehlenden Angaben kein indirekter Vergleich berechnen.

Ein Zusatznutzen ist für Safinamid in der Kategorie Mortalität daher nicht belegt.

##### **Morbidität**

###### *„on“ - Zeit und „off“ - Zeit*

Eine „off“-Phase ist charakterisiert durch schlechte Beweglichkeit, Muskelsteifigkeit und/oder Tremor, wohingegen der Patient in einer „on“-Phase wenig oder gar keine Parkinsonsymptome aufweist. In den Safinamid-Studien wurden die Veränderungen der „on“-Zeit basierend auf den Tagebuchaufzeichnungen unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Dyskinesien erhoben, also als „on“-Phasen ohne Dyskinesien oder mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien. Für die Entacapon-Studien lagen derartige Informationen nicht vor, weshalb in die Auswertung jegliche „on“-Phasen eingeflossen sind, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. Aufgrund der fehlenden Informationen zu Dyskinesien für die Entacapon-Studien ist unklar, inwieweit Veränderungen der „on“ - „off“- Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien einhergeht.

Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Entacapon- und Safinamid-Gruppen.

###### *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*

Zur Beurteilung des parkinsonspezifischen (Langzeit-)Krankheitsverlaufs steht die Unified Parkinson's Disease Rating Scale zur Verfügung. Dabei werden in der UPDRS Teil I Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, in der UPDRS Teil II Aktivitäten des täglichen Lebens, in der UPDRS Teil III Motorik und in der UPDRS Teil IV Komplikationen während der Behandlung beurteilt. Da die UPDRS Teil IV in den Entacapon-Studien nicht erhoben wurde, war ein indirekter Vergleich von Safinamid vs. Entacapon für diesen Endpunkt nicht durchführbar.

Für keine der Einzelskalen der Teile I - III der UPDRS zeigten sich im indirekten Vergleich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Gesamtscore der Teile I bis III wurden die Entacapon-Studien einzeln gegenüber den Safinamid-Studien untersucht, da sich auf der Entacapon-Seite Heterogenität zwischen den einzelnen Studien zeigte. Diese Auswertungen ergaben ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den standardisierten Mittelwertvergleichen zeigen sich jedoch relativ große Konfidenzintervalle und die Relevanzschwelle von 0,2 wird überschritten. Die Effektschätzer deuten zudem eher auf eine Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon hin, so dass insgesamt eine Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Da im indirekten Vergleich für keinen Endpunkt in der Kategorie Morbidität ein signifikanter Unterschied zwischen den Entacapon- und Safinamid-Gruppen gezeigt wurde, ist ein Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon damit für die Endpunktkategorie Morbidität nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen für einen indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Ein Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon ist damit für die Endpunktkategorie Lebensqualität nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

*Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Es liegen keine für einen indirekten Vergleich verwertbare Daten vor, aus denen sich Aussagen zu einem Zusatznutzen ableiten lassen.

### *Abbruch wegen UE*

Im indirekten Vergleich zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### *spezifische UE*

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte für die vorliegende Bewertung auf Basis der Häufigkeit sowie der Unterschiede zwischen den Interventions- und den Kontrollgruppen unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Für die Entacapon-Seite liegt keine vollständige Darstellung aller UE vor, deshalb wurden die Ergebnisse zu den spezifischen UE den Tabellen der häufigsten UE aus den Publikationen entnommen. Sofern Ergebnisse zu spezifischen UE in den Publikationen nicht berichtet werden, weil sie nicht zu den häufigsten UE gehören, führt dies zu einer potenziellen Verzerrung der Auswertungen. Daher wurden die Daten zu spezifischen UE nur dann als verwertbar betrachtet, wenn für mindestens 3 von 4 Studien auf der Entacapon-Seite Daten vorlagen.

### Übelkeit

Die im Dossier vorgelegten Berechnungen zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zu Gunsten von Safinamid. Jedoch werden durch die vom pharmazeutischen Unternehmer angewendete Berechnungsmethodik des indirekten Vergleichs die Patienten im Placebo-Arm doppelt berücksichtigt. Dies führt zu schmaleren Konfidenzintervallen und somit zu einer Signifikanz der Ergebnisse. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurde die Placebo-Gruppe zwischen den beiden Armen der Studie 016 aufgeteilt. Diese Auswertung zeigt im indirekten Vergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### Diarrhoe

Für den Endpunkt Diarrhoe zeigt sich in den Safinamid-Studien kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo, wohingegen in den Entacapon-Studien ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo zu Ungunsten von Entacapon vorliegt (Gruppenunterschied RR: 2,65 [1,43; 4,90];  $p=0,002$ ). Für den indirekten Vergleich ergibt sich gegenüber Entacapon ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Safinamid (0,29 [0,10; 0,85];  $p=0,024$ ), auch nach Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse. Informationen zum Schweregrad der Diarrhoen und deren Patientenrelevanz liegen nicht vor.

### Erbrechen

Für den Endpunkt Erbrechen liegen keine hinreichend verwertbaren Daten vor, da er nur in zwei von vier Entacapon-Studien berichtet wurde. Somit lassen sich keine validen Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich errechnen.

### Abdominalschmerz

Für den Endpunkt Abdominalschmerz wurden die Safinamid-Studien einzeln gegenüber den Entacapon-Studien untersucht, da sich auf der Safinamid-Seite Heterogenität zwischen den

einzelnen Studien zeigte. Es zeigte sich weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, noch eine eindeutige Ergebnisrichtung.

### Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Dyskinesien

Dyskinesien gehören zu den zentralen Komplikationen im Verlauf der Parkinsontherapie. In den Safinamid-Studien wurden Dyskinesien mittels der Dyskinesia Rating Scale sowie der UPDRS Teil IV untersucht. Zum Zwecke des indirekten Vergleiches wurde jedoch aus den Safinamid-Studien 016 und SETTLE der Anteil der Patienten betrachtet, bei denen Dyskinesien – erfasst mittels des MedDRA PT<sup>4</sup> „Dyskinesien“ – aufgetreten sind. In den Entacapon-Studien wurde dieser Endpunkt nicht anhand von spezifischen Instrumenten erhoben, sondern es liegen für die einzelnen Studien Auswertungen vor, die auf unterschiedlichen Operationalisierungen basieren. So wurden in der Studie CSG neben Dyskinesien auch Hyperkinesien erfasst, in der Studie NSG wird hingegen die Verschlechterung und in der Studie UK-IESG die Zunahme von Dyskinesien berichtet. Für die Studie PSG ist die Operationalisierung in der Publikation nicht näher beschrieben. Die unterschiedlichen Operationalisierungen der Dyskinesien spiegeln sich auch in unterschiedlichen Anteilen an Patienten mit Dyskinesien in den verschiedenen Studien wieder.

Hinzu kommt, dass sich selbst zwischen den beiden Safinamid-Studien Heterogenität für den Endpunkt Dyskinesien zeigt.

Das Auftreten von Dyskinesien ist unter anderem von der eingesetzten Levodopa-Dosis und der gegebenen Anpassungsmöglichkeit während des Studienverlaufs abhängig. Dies war in den Studien jedoch in unterschiedlichem Umfang möglich. Dementsprechend lag die Levodopa-Dosis in allen Entacapon-Studien am Ende der Studie über dem Ausgangswert zu Studienbeginn. In den Safinamid-Studien war die Dosis hingegen entweder gesunken (Studie 016) oder nur geringfügig gestiegen (SETTLE).

Daher ist es nicht möglich, die vorliegenden Auswertungen zu Dyskinesien in den indirekten Vergleich einzuschließen und es liegen keine hinreichend interpretierbare Auswertungen für diesen für die Bewertung von Parkinsonmedikamenten wichtigen Endpunkt vor.

In der Gesamtschau traten in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen unter Safinamid statistisch signifikant weniger Diarrhoen auf als unter dem COMT-Hemmer Entacapon. Da zudem für die Entacapon-Seite keine umfassenden und vollständigen Informationen zu allen unerwünschten Ereignissen, insbesondere den für den MAO-B-Hemmer Safinamid spezifischen Ereignissen vorliegen, sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen potentiell verzerrt und nur eingeschränkt interpretierbar. Da durch die begrenzt zur Verfügung stehenden Informationen auf der Entacapon-Seite eine Auswahl der zur Nutzenbewertung herangezogenen Nebenwirkungen getroffen wurde, ist nicht beurteilbar, wie sich das Nebenwirkungsprofil von Safinamid gegenüber Entacapon bei den nicht berichteten Nebenwirkungen dargestellt hätte. Aufgrund dieser Unsicherheiten ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen beeinträchtigt und es lassen sich aus den vorliegenden Auswertungen keine validen Aussagen zum Zusatznutzen treffen, sodass weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Safinamid gegenüber Entacapon ableitbar ist.

### Fazit:

In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Dyskinesien, welcher zu den häufigsten Komplikationen der Parkinsontherapie zählt, keine verglei-

---

<sup>4</sup> MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, PT: Preferred Term „Dyskinesia“.

chenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit dadurch die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist. Zudem liegen für die Morbiditätsendpunkte „on-“ und „off“-Zeiten, sowie den UPDRS keine positiven Effekte vor. Für die mittels UPDRS erhobenen Endpunkte lässt sich zudem die Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausschließen.

Unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zu einem relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen lässt sich aus den positiven Ergebnissen von Safinamid bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diarrhoen) keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. So lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Daten bzw. der partiell eingeschränkten Aussagekraft vorliegender Daten und der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt kein Zusatznutzen für Safinamid feststellen.

In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Spanne von 45 200 bis 61 100 GKV-Versicherten in der Zielpopulation zugrunde. Die Spanne basiert auf Angaben des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA). Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Spanne an Patientenzahlen (74 000 bis 100 000) ist von einer Überschätzung der Zielpopulation auszugehen.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xadago® (Wirkstoff: Safinamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002396/WC500184967.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf)

Im Allgemeinen kann Xadago zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Xadago und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Xadago in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Absetzen von Xadago und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2015).

Die Therapie nach Wahl des Arztes ist patientenindividuell unterschiedlich. Es erfolgte eine detaillierte Darstellung der einzelnen Arzneimittel, die für die Zusatzbehandlung zu Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer (Benserazid oder Carbidopa)) zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium zur Verfügung stehen. Da in Abhängigkeit von der Vor- und Basistherapie eine Vielzahl an Kombinations- und Dosierungsmöglichkeiten im Rahmen der individuellen Zusatztherapie nach Wahl des Arztes bestehen, wurde die Darstellung der Therapiekosten auf die Angabe des zusätzlich zur bestehenden Basistherapie gegebenen Arzneimittels (in Kombination mit Levodopa) begrenzt.

### Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Da die Behandlung der Parkinson-Erkrankung eine patientenindividuelle Dosierung erfordert, weichen die angegebenen Spannen ggf. von den Informationen der jeweiligen Fachinformation ab, da bei der Darstellung des Verbrauchs auf eine in der Versorgung etablierten Standarddosierung abgestellt wurde. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der Therapie der Parkinson-Krankheit um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation sollte die Behandlung mit Safinamid mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden.

### Kosten der Arzneimittel:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,77 € und ein 10 %iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung der Parkinson-Krankheit hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 18. Juli 2014 eingegangen am 21. Juli 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 1. Oktober 2014 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Safinamid ist der 15. Mai 2015..

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 Verfo wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Mai 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA [fristgerecht] eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Mai 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Safinamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2015 statt.

Aufgrund der im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumente wurde das IQWiG mit Schreiben vom 22. September 2015 mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Oktober 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. September 2015	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Be- wertung von Unterlagen
AG § 35a	29. September 2015 13. Oktober 2015 20. Oktober 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nah- meverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschluss-vor- lage
Plenum	5. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Safinamid**

Vom 5. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2015 (BAnz AT 07.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Safinamid wie folgt ergänzt:**

## Safinamid

Beschluss vom: 5. November 2015

In Kraft getreten am: 5. November 2015

BAnz AT TT. MM JJJJTT. MM JJJJ Bx

### Zugelassenes Anwendungsgebiets:

Safinamid (Xadago®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist:

die Zusatztherapie mit:

- einem Non-Ergot Dopaminagonisten
- oder
- einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer
- oder
- einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer

Es wird vorausgesetzt, dass Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer gegeben wird.

Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insufficient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber Entacapon<sup>6</sup>:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

<sup>5</sup> Gemäß Zulassung vom 24. Februar 2015

<sup>6</sup> Entacapon als Zusatztherapie zu stabiler Dosis Levodopa und ggf. weiteren Parkinsonmitteln (Dopaminagonisten, Selegilin u.a.).

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

Adjustierter indirekter Vergleich<sup>7</sup>

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Intervention Safinamid bzw. Entacapon			Brückenkomparator Placebo			Gruppen-unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		
<b><u>Mortalität</u></b>							
<b>Gesamtmortalität</b>							
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.							
Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Intervention Safinamid bzw. Entacapon			Brückenkomparator Placebo			Gruppen-unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
<b><u>Morbidität</u></b>							
<b>„on“-Zeit [Stunden]</b>							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg	210	10,39 (2,14)	1,38 (2,41)	211	10,27 (2,26)	0,65 (2,43)	0,73 [0,16; 1,30] <sup>b,d</sup> ; k. A.
Safinamid 100 mg	214	10,29 (2,34)	1,34 (2,38)	211	10,27 (2,26)	0,65 (2,43)	0,69 [0,13; 1,25] <sup>b</sup> ; k. A.
SETTLE	274	10,21 (2,20)	1,60 (2,34)	275	9,91 (2,19)	0,61 (2,33)	0,99 [0,60; 1,38] <sup>b</sup> ; k. A.
Gesamt ( <i>Studien 016, SETTLE</i> )							0,85 [0,57; 1,13] <sup>b,c,e</sup> ; < 0,001
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	129	10,0 (2,6)	1,7 (2,6)	74	9,7 (2,8)	0,9 (3,3)	0,80 [-0,08; 1,68] <sup>b</sup> ; k.A.
NSG	77	9,3 (2,2)	1,4 (2,2) <sup>d</sup>	86	9,2 (2,5)	0,2 (2,6) <sup>d</sup>	1,20 [0,46; 1,94] <sup>b</sup> ; k.A.

<sup>7</sup> Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15-41) vom 15. Oktober 2015 zum Auftrag A15-18. Indirekter Vergleich: Safinamid in Kombination mit einer stabilen Dosis Levodopa und ggf. weiteren Parkinsonmitteln (Dopaminagonisten, Selegilin, Entacapon u.a.) als Basistherapie gegenüber Entacapon zusätzlich zu stabiler Dosis Levodopa und ggf. weiteren Parkinsonmitteln (Dopaminagonisten, Selegilin u.a.). Studien auf Safinamid-Seite: 016, SETTLE; Studien auf Entacapon-Seite: CSG, NSG, PSG und UK-IESG; Brückenkomparator Placebo.

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Intervention Safinamid bzw. Entacapon			Brückenkomparator Placebo			Gruppen-unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
PSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k.A.
UK-IESG	80	9,5 (2,5)	1,3 (2,45) <sup>e</sup>	44	10,1 (2,8)	0,1 (2,85) <sup>e</sup>	1,20 [0,20; 2,20] <sup>b</sup> ; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							1,07 [0,58; 1,57] <sup>b</sup> ; < 0,001 <sup>b</sup>
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							-0,22 [-0,79; 0,35]; 0,448
<b>„off“-Zeit [Stunden]</b>							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
Studie 016 Safinamid 50 mg	210	5,10 (1,93)	-1,38 (2,34)	211	5,31 (2,09)	-0,71 (2,35)	-0,67 [-1,22; -0,12] <sup>b</sup> ; k. A.
	214	5,16 (2,14)	-1,39 (2,31)	211	5,31 (2,09)	-0,71 (2,35)	-0,68 [-1,22; -0,14] <sup>b</sup> ; k. A.
Safinamid 100 mg	214	5,16 (2,14)	-1,39 (2,31)	211	5,31 (2,09)	-0,71 (2,35)	-0,68 [-1,22; -0,14] <sup>b</sup> ; k. A.
SETTLE	274	5,34 (1,97)	-1,65 (2,32)	275	5,38 (2,01)	-0,62 (2,32)	-1,03 [-1,42; -0,64]; k. A.
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							-0,85 [-1,13; -0,58] <sup>b,c</sup> ; < 0,001 <sup>b,c</sup>
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	129	6,2 (2,7)	-1,6 (2,5)	74	6,7 (3,0)	-0,9 (3,4)	-0,70 [-1,59; 0,19] <sup>b</sup> ; k. A.
NSG	77	5,5 (2,2)	-1,3 (2,20)	86	5,3 (2,4)	-0,1 (2,45)	-1,20 [-1,91; -0,49] <sup>b</sup> ; k. A.
PSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UK-IESG	80	7,0 (2,6)	-1,1 (2,55)	44	6,9 (2,9)	-0,3 (2,85)	-0,80 [-1,81; -0,47] <sup>b</sup> ; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							-0,96 [-1,44; - 0,47] <sup>b</sup> ; < 0,001 <sup>b</sup>
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,11 [-0,45; 0,67] <sup>b</sup> ; 0,699 <sup>p</sup>

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unter- schied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
<b>UPDRS Teil I<sup>9</sup></b> (Subskala: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg	170	1,97 (1,51)	-0,17 (1,23)	166	2,01 (1,55)	-0,19 (1,23)	0,02 [-0,20; 0,23]; 0,887
Safinamid 100 mg	167	2,04 (1,58)	-0,26 (1,22)	166	2,01 (1,55)	-0,19 (1,23)	-0,06 [-0,27; 0,16]; 0,520
SETTLE	274	k. A.	k. A.	275	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt ( <i>Studien 016, SETTLE</i> )							-0,02 [-0,17; 0,13]; 0,81
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
NSG	77	1,8 (1,4)	0 (1,40) <sup>d</sup>	75	2,0 (1,5)	0,2 (1,61) <sup>d</sup>	-0,13 [-0,43; 0,17]; k. A.
PSG	90	1,3 (1,2)	-0,2 (1,13)	92	1,5 (1,7)	0 (1,13)	-0,18 [-0,47; 0,11]; k. A.
UK-IESG	80	1,7 (1,9)	0,30 (2,07) <sup>c</sup>	44	1,4 (1,6)	0,10 (1,65) <sup>c</sup>	0,10 [-0,27; 0,47]; k. A.
Gesamt ( <i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i> )							-0,09 [-0,27; 0,09]; 0,32
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,07 [-0,16; 0,30]; 0,551 <sup>b</sup>

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entaca- pon			Placebo			Gruppen- unter- schied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
<b>UPDRS Teil II<sup>g</sup></b> (Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg	20 3	11,77 (5,66)	-1,89 (4,33)	20 4	12,26 (5,92)	-1,27 (4,37)	-0,14 [-0,34; 0,05]; 0,094
Safinamid 100 mg	20 8	12,10 (5,82)	-2,27 (4,29)	20 4	12,26 (5,92)	-1,27 (4,37)	-0,24 [-0,43; -0,04]; 0,006
SETTLE	27 4	9,97 (5,54)	-1,22 (3,73)	27 5	10,43 (6,29)	-0,78 (3,74)	-0,12 [-0,28; 0,05]; 0,149
Gesamt ( <i>Studien 016, SETTLE</i> )							-0,16 [-0,27; -0,05]; 0,003
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	12 9	k. A.	-1,1 (4,72)	74	k. A.	0,2 (4,72)	-0,27 [-0,56; 0,01]; k. A.
NSG	77	11,2 (5,0)	-1,70 (5,21) <sup>d</sup>	75	11,0 (4,5)	-0,40 (4,66) <sup>d</sup>	-0,26 [-0,58; 0,06]; k. A.
PSG	90	11,9 (6,2)	-1,1 (3,25)	92	11,7 (6,7)	0 (3,25)	-0,34 [-0,63; -0,04]; k. A.
UK-IESG	80	12,5 (5,7)	-0,50 (5,65) <sup>e</sup>	44	13,7 (6,9)	-1,10 (7,16) <sup>e</sup>	0,10 [-0,27; 0,46]; k. A.
Gesamt ( <i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i> )							-0,22 [-0,39; -0,05]; 0,01
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,06 [-0,14; 0,26]; 0,557 <sup>b</sup>

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unter- schied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
<b>UPDRS Teil III<sup>9</sup></b> (Subskala Motorik)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg	20 3	27,27 (12,67)	-6,63 (9,01)	20 4	28,74 (12,02)	-4,87 (9,07)	-0,20 [-0,39; 0,00]; 0,022
Safinamid 100 mg	20 8	28,32 (13,30)	-7,25 (8,91)	20 4	28,74 (12,02)	-4,87 (9,07)	-0,26 [-0,46; -0,07]; 0,002
SETTLE	27 4	22,26 (11,66)	-3,52 (7,59)	27 5	23,05 (12,66)	-1,70 (7,63)	-0,24 [-0,41; -0,07]; 0,003
Gesamt ( <i>Studien 016, SETTLE</i> )							-0,23 [-0,34; -0,13]; < 0,001
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	129	k. A.	-3,3 (9,03)	74	k. A.	-0,1 (9,03)	-0,35 [-0,64; -0,07]; k. A.
NSG	77	25,5 (13,1)	-3,0 (13,46) <sup>d</sup>	75	24,6 (12,3)	4,2 (12,50) <sup>b</sup>	-0,55 [-0,88; -0,23]; k. A.
PSG	90	22,0 (11,7)	-2,4 (6,8)	92	22,6 (12,0)	0 (6,8)	-0,35 [-0,64; -0,06]; k. A.
UK-IESG	80	24,3 (12,2)	-4,5 (11,9) <sup>c</sup>	44	23,6 (12,6)	-4,3 (12,6) <sup>c</sup>	-0,02 [-0,38; 0,35] k. A.
Gesamt ( <i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i> )							-0,33 [-0,53; -0,14]; < 0,001
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,10 [-0,11; 0,31]; 0,351

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entaca- pon			Placebo			Gruppen-unter- schied
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	SMD [95 %-KI]; p-Wert
<b>UPDRS Teil I – III<sup>g</sup></b> (UPDRS Gesamtscore der Teile I bis III)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg	203	40,91 (17,96)	-9,02 (12,46)	204	43,01 (16,79)	-6,82 (12,55)	-0,18 [-0,37; 0,02]; 0,039
Safinamid 100 mg	208	42,46 (18,41)	-10,24 (12,33)	204	43,01 (16,79)	-6,82 (12,55)	-0,28 [-0,47; -0,08]; 0,001
SETTLE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt ( <i>Studien 016, SETTLE</i> )							-0,23 [-0,37; -0,09]; 0,001
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
NSG	77	38,5 (16,8)	-4,4 (17,27)	75	37,4 (15,8)	-1,1 (16,21)	-0,20 [-0,51; 0,12]; k. A.
PSG	90	35,1 (15,9)	-0,5 (8,5)	92	35,6 (17,2)	3,05 (8,5)	-0,42 [-0,71; -0,12]; k. A.
UK-IESG	80	38,4 (17,3)	-4,7 (17,15) <sup>c</sup>	57	38,7 (17,9)	-5,5 (19,04) <sup>c</sup>	0,04 [-0,32; 0,41]; k. A.
Gesamt ( <i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i> )			Heterogenität: Tau <sup>2</sup> = 0,02; Chi <sup>2</sup> = 3,72; df = 2; p = 0,16; I <sup>2</sup> = 46 %				
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> <u>Safinamid vs. Entacapon<sup>f</sup></u>							
016 vs. NSG							-0,03 [-0,38; 0,32]; 0,867 <sup>b</sup>
016 vs. PSG							0,19 [-0,14; 0,52]; 0,259 <sup>b</sup>
016 vs. UK-IESG							-0,27 [-0,67; 0,13]; 0,186 <sup>b</sup>

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entaca- pon			Placebo			Gruppen- unter- schied
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	SMD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Safinamid bzw. Entacapon<sup>6,7</sup></b>			<b>Placebo<sup>6,7</sup></b>			<b>Gruppenunter- schied RR [95 %-KI]; p-Wert</b>
<b>Endpunkt Studie</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>		<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>		
<b><u>Nebenwirkungen</u></b>							
<b>UE (ergänzend dargestellt)</b>							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg	223	147 (65,9)	222	152 (68,5)	k.A.		
Safinamid 100 mg	224	147 (65,6)	222	152 (68,5)	k.A.		
<i>SETTLE</i>	274	186 (67,9)	275	190 (69,1)	k.A.		
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
<i>CSG</i>	197 <sup>k</sup>	170 (86,3)	104 <sup>k</sup>	77 (74,0)	k.A.		
<i>NSG</i>	85	k. A.	86	k. A.	k.A.		
<i>PSG</i>	103	100 (97,0)	102	97 (95,0)	k.A.		
<i>UK-IESG</i>	115	105 (91,3)	57	48 (84,2)	k.A.		
<b>SUE</b>							
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.							
<b>Abbruch wegen UE</b>							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg	223	11 (4,9)	222	11 (5,0)	0,92 [0,46; 1,84]; 0,610		
Safinamid 100 mg	224	17 (7,6)	222	11 (5,0)	1,53 [0,73; 3,20]; 0,267 <sup>b</sup>		
<i>SETTLE</i>	274	15 (5,5)	275	11 (4,0)	1,37 [0,64; 2,93] <sup>b</sup> ; 0,533		
<b>Gesamt (Studien 016, SETTLE)</b>					1,31 [0,79; 2,17]; 0,299 <sup>b,l</sup>		
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
<i>CSG</i>	197 <sup>k</sup>	41 (20,8)	104 <sup>k</sup>	10 (9,6)	2,16 [1,13; 4,14]; k. A.		
<i>NSG</i>	85	6 (7,1)	86	5 (5,8)	1,21 [0,39; 3,83]; k. A.		

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen-unterschied
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	SMD [95 %-KI]; p-Wert
PSG	103	5 (4,9)	102	5 (4,9)	0,99 [0,30; 3,32]; k. A.		
UK-IESG	115	k. A.	57	k. A.	k. A.		
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							1,68 [1,01; 2,80]; 0,05
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,78 [0,38; 1,60] <sup>b</sup> ; 0,494 <sup>b</sup>
<b>Dyskinesien</b>							
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.							
<b>Übelkeit</b>							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg	223	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,25 [0,51; 3,02]; 0,592		
Safinamid 100 mg	224	8 (3,6)	222	6 (2,7)	1,17 [0,48; 2,84]; 0,724		
SETTLE	274	16 (5,8)	275	15 (5,5)	1,10 [0,55; 2,21]; 0,840		
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							1,13 [0,65; 1,96]; 0,671 <sup>b,n</sup>
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	197 <sup>k</sup>	20 (10,2)	104 <sup>k</sup>	5 (4,8)	2,11 [0,82; 5,46]; k. A.		
NSG	85	17 (20,0)	86	7 (8,1)	2,46 [1,07; 5,62]; k. A.		
PSG	103	16 (15,5)	102	5 (4,9)	3,17 [1,21; 8,33]; k. A.		
UK-IESG	115	17 (14,8)	57	5 (8,8)	1,69 [0,65; 4,34]; k. A.		
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							2,30 [1,45; 3,64]; < 0,001
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,49 <sup>b</sup> [0,24; 1,01]; 0,052 <sup>b</sup>
<b>Diarrhoe</b>							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen-unterschied
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	SMD [95 %-KI]; p-Wert
Studie 016	223		3 (1,3)	222	4 (1,8)		0,85 [0,27; 2,68]; 0,721
Safinamid 50 mg		224	0 (0,0)	222	4 (1,8)		0,31 [0,07; 1,34]; 0,033
Safinamid 100 mg							
SETTLE	274		7 (2,6)	275	7 (2,5)		0,85 [0,27; 2,67]; 0,993
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							0,77 [0,32; 1,85]; 0,562 <sup>b,o</sup>
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	197 <sup>k</sup>		16 (8,1)	104 <sup>k</sup>	4 (3,8)		2,11 [0,72; 6,15]; k. A.
NSG	85		17 (20,0)	86	6 (7,0)		2,87 [1,19; 6,92]; k. A.
PSG	103		k. A.	102	k. A.		k. A.
UK-IESG	115		13 (11,3)	57	2 (3,5)		3,22 [0,75; 13,80]; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							2,65 [1,43; 4,90]; 0,002
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,29 [0,10; 0,85] <sup>b</sup> ; 0,024 <sup>b</sup>
<b>Erbrechen</b>							
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.							
<b>Abdominalschmerz</b>							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	223		4 (1,8)	222	1 (0,5)		2,16 [0,57; 8,21]; 0,141
Safinamid 100 mg	224		3 (1,3)	222	1 (0,5)		1,59 [0,37; 6,83]; 0,409
SETTLE	274		0 (0,0)	275	6 (2,2)		0,15 [0,02; 1,20]; 0,014
Gesamt (Studien 016, SETTLE)			Heterogenität: Tau <sup>2</sup> = 0,89; Chi <sup>2</sup> = 4,73; df = 2; p = 0,09; I <sup>2</sup> = 58 %				
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	197 <sup>k</sup>		11 (5,6)	104 <sup>k</sup>	5 (4,8)		1,16 [0,41; 3,25]; k. A.
NSG	85		9 (10,6)	86	5 (5,8)		1,82 [0,64; 5,21]; k. A.

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unter- schied
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	SMD [95 %-KI]; p-Wert
PSG		103	k. A.	102		k. A.	k. A.
UK-IESG		115	6 (5,2)	57		3 (5,3)	0,99 [0,26; 3,82]; k. A.
Gesamt ( <i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i> )							1,33 [0,70; 2,53]; 0,39
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							
016 vs. Entacapon <sup>m</sup>							1,41 [0,44; 4,58]; 0,565 <sup>b</sup>
SETTLE vs. Entacapon							0,11 [0,01; 0,99]; 0,060 <sup>b</sup>
<b>Obstipation</b>							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
Safinamid 50 mg		223	7 (3,1)	222		5 (2,3)	1,28 [0,50; 3,24]; 0,536
Safinamid 100 mg		224	7 (3,1)	222		5 (2,3)	1,23 [0,50; 3,03]; 0,558
SETTLE		274	11 (4,0)	275		11 (4,0)	1,01 [0,43; 2,34]; 0,995
Gesamt ( <i>Studien 016, SETTLE</i> )							1,16 [0,69; 1,93]; 0,58
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG		197 <sup>k</sup>	11 (5,6)	104 <sup>k</sup>		5 (4,8)	1,16 [0,41; 3,25]; k. A.
NSG		85	k. A.	86		k. A.	k. A.
PSG		103	14 (13,6)	102		5 (4,9)	2,77 [1,04; 7,42]; k. A.
UK-IESG		115	14 (12,2)	57		1 (1,8)	6,94 [0,94; 51,47]; k. A.
Gesamt							2,23 [0,95; 5,25]; 0,07
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon							0,52 [0,19; 1,41]; 0,201 <sup>b</sup>

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entaca- pon			Placebo			Gruppen-unter- schied
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Ände- rung Studien- ende MW (SD)	SMD [95 %-KI]; p-Wert

- a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- b: eigene Berechnung des IQWiG
- c: Berechnung basiert auf halber Placebo-Gruppe für Dosisarme in Studie 016.
- d: Berechnung im Dossier als Differenz zwischen dem Durchschnittswert während der Behandlung (in den Wochen 8, 16 und 24) und dem Wert beim Studienanfang. Fehlende Werte am Studienende wurden mittels LOCF ersetzt.
- e: Berechnung im Dossier als Differenz zwischen dem Durchschnittswert nach 4 und 6 Monaten und dem Wert beim Studienanfang. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt (Observed Cases Analyse).
- f: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher
- g: negative Änderungen bedeuten Verbesserung
- k: Daten für die Sicherheitsendpunkte nur für die Gesamtpopulation vorhanden. Da die relevante Teilpopulation (Patienten mit Fluktuationen) > 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.
- l: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 5/111; Studienarm 100 mg: 6/111)
- m: basierend auf gepooltem Schätzer (Studienarme mit den Dosierungen 50 mg und 100 mg): RR 1,88 [0,70; 5,03]; p = 0,21 (Heterogenität: p = 0,76)
- n: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 3/111; Studienarm 100 mg: 3/111)
- o: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 2/111; Studienarm 100 mg: 2/111)

Verwendete Abkürzungen:

ITT = intention-to-treat; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; u.a. = und andere; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; vs. = versus

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 45 200 - 61 100 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xadago®

(Wirkstoff: Safinamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002396/WC500184967.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf)

Im Allgemeinen kann Xadago® zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Xadago® und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Xadago® in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Absetzen von Xadago® und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen.

#### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa<sup>8</sup>)</b>				
Safinamid	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levodopa/ Benserazid	4 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	1 - 2 x täglich			
Levodopa/ Carbidopa	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	1 - 2 x täglich			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa<sup>8</sup>)</b>				
<b>Levodopa</b>				
Levodopa/ Benserazid	4 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	1 - 2 x täglich			
Levodopa/ Carbidopa	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
	1 - 2 x täglich			

<sup>8</sup> In Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer (Benserazid oder Carbidopa).

<sup>9</sup> Zusätzlich zur Dosierung des schnellwirkenden Levodopa.

ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>				
Non-Ergot Dopaminagonisten				
Ropinirol	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ropinirol Retardformulierung	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pramipexol	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pramipexol Retardformulierung	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Piribedil	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rotigotin <sup>10</sup>	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer				
Selegilin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rasagilin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer				
Entacapon <sup>11</sup>	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Entacapon/Levodopa/Carbidopa <sup>11,12</sup>	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tolcapon <sup>13</sup>	3 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>10</sup> Transdermales Pflaster.

<sup>11</sup> Gemäß Fachinformation kann Entacapon bis zu 10-mal täglich genommen werden. Entacapon wird zusammen mit jeder Dosis Levodopa/Carbidopa oder Levodopa/Benserazid eingenommen. Der Behandlungsmodus sowie die Verbrauchsspanne ergeben sich somit aus dem Behandlungsmodus der Levodopa Therapie.

<sup>12</sup> Fixkombination.

<sup>13</sup> Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tolcapon nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/d)	Wirkstärke (mg/Tablette)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa<sup>8</sup>)</b>				
Safinamid	50 - 100	50; 100	100	365
Levodopa/ Benserazid	400/100 - 800/200	100/25; 200/50 <sup>14</sup>	100	1 460
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	100/25 - 200/50	100/25	100	365 - 730
Levodopa/ Carbidopa	400/100 - 800/200	100/25; 200/50 <sup>15</sup>	200	1 095 - 1 460
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	100/25 - 400/100	100/25; 200/50	200	365 - 730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa<sup>8</sup>)</b>				
Levodopa				
Levodopa/ Benserazid	400/100 - 800/200	100/25; 200/50 <sup>14</sup>	100	1 460
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	100/25 - 200/50	100/25	100	365 - 730
Levodopa/ Carbidopa	400/100 - 800/200	100/25; 200/50 <sup>15</sup>	200	1 095 - 1 460
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	100/25 - 400/100	100/25; 200/50	200	365 - 730
<b>Non-Ergot Dopaminagonisten</b>				
Ropinirol	3 - 24	1; 4 <sup>16</sup>	84	1 095 - 2 190
Ropinirol Retardformulierung	4 - 24	4; 8 <sup>17</sup>	84	365 - 1 095
Pramipexol	1,5 - 4,5 <sup>18</sup>	0,5; 1,5 <sup>19</sup>	100	1 095
Pramipexol Retardformulierung	1,5 - 4,5 <sup>18</sup>	1,5; 4,5 <sup>20</sup>	100	365
Piribedil	150 - 250	50	200	1 095 - 1 825
Rotigotin <sup>10</sup>	4 - 16 mg	4; 8 <sup>21</sup>	84	365 - 730 Pflaster
<b>Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer</b>				

<sup>14</sup> Weitere Wirkstärke: 50 mg/12,5 mg.

<sup>15</sup> Weitere Wirkstärke: 250 mg/25 mg.

<sup>16</sup> Weitere Wirkstärken: 0,25, 0,5, 2, 3 und 5 mg.

<sup>17</sup> Weitere Wirkstärke: 2 mg.

<sup>18</sup> Salzform.

<sup>19</sup> Weitere Wirkstärken: 0,125, 0,25, 0,75 und 1 mg.

<sup>20</sup> Weitere Wirkstärken: 0,375, 0,75, 2,25, 3 und 3,75 mg.

<sup>21</sup> Weitere Wirkstärken: 1, 2, 3 und 6 mg/24h Pflaster.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/d)	Wirkstärke (mg/Tablette)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Selegilin	5 - 10	5; 10 <sup>22</sup>	100	365 - 730
Rasaglin	1	1	100	365
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer				
Entacapon	600 - 800	200	175	1 095 - 1 460
Entacapon/Levodopa/Cabidopa <sup>11,23</sup>	600 - 800	200 <sup>24</sup>	175	1 095 - 1 460
Tolcapon	300	100	200	1 095

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa<sup>8</sup>)</b>		
Safinamid	700,04 € (50 mg) 744,29 € (100 mg)	660,12 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 38,15 € <sup>26</sup> ] 701,92 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 40,60 € <sup>26</sup> ]
Levodopa/ Benserazid <sup>14,27</sup>	26,64 € (100 mg/25 mg) 40,88 € (200 mg/50 mg)	23,63 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 1,24 € <sup>26</sup> ] 36,74 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 2,37 € <sup>26</sup> ]
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	43,41 € (100 mg/25 mg)	39,07 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 2,57 € <sup>26</sup> ]
Levodopa/ Carbidopa <sup>27</sup>	29,21 € (100 mg/25 mg) 43,01 € (200 mg/50 mg)	26,00 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 1,44 € <sup>26</sup> ] 38,71 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 2,53 € <sup>26</sup> ]
ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	63,17 € (100 mg/25 mg) 109,25 € (200 mg/50 mg)	57,27 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 4,13 € <sup>26</sup> ] 99,71 € [1,77 € <sup>25</sup> ; 7,77 € <sup>26</sup> ]

<sup>22</sup> Weitere Wirkstärke: 1,25 mg.

<sup>23</sup> Fixkombination

<sup>24</sup> Es liegen Fixkombinationen mit folgenden Wirkstärken von Levodopa/Carbidopa in Kombination mit jeweils 200 mg Entacapon vor: 50 mg/12,5 mg; 75 mg/18,75 mg; 100 mg/25 mg; 125 mg/31,25 mg; 150 mg/37,5 mg; 175 mg/43,75 mg; 200 mg/50 mg.

<sup>25</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>26</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>27</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa <sup>8</sup> )		
Levodopa		
Levodopa/ Benserazid <sup>14,27</sup>	26,64 € (100 mg/25 mg)	23,63 € [1,77 € <del>;</del> 1,24 € <del>]</del>
	40,88 € (200 mg/50 mg)	36,74 € [1,77 € <del>;</del> 2,37 € <del>]</del>
	ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	43,41 € (100 mg/25 mg) 39,07 € [1,77 € <del>;</del> 2,57 € <del>]</del>
Levodopa/ Carbidopa <sup>27</sup>	29,21 € (100 mg/25 mg)	26,00 € [1,77 € <del>;</del> 1,44 € <del>]</del>
	43,01 € (200 mg/50 mg)	38,71 € [1,77 € <del>;</del> 2,53 € <del>]</del>
	ggf. Retardformulierung <sup>9</sup>	63,17 € (100 mg/25 mg) 57,27 € [1,77 € <del>;</del> 4,13 € <del>]</del>
	109,25 € (200 mg/50 mg)	99,71 € [1,77 € <del>;</del> 7,77 € <del>]</del>
Non-Ergot Dopaminagonisten		
Ropinirol <sup>27</sup>	60,11 € (1 mg)	54,45 € [1,77 € <del>;</del> 3,89 € <del>]</del>
	199,29 € (4 mg)	182,63 € [1,77 € <del>;</del> 14,89 € <del>]</del>
Ropinirol <sup>27</sup> Retardformulierung	199,29 € (4 mg)	182,63 € [1,77 € <del>;</del> 14,89 € <del>]</del>
	379,65 € (8 mg)	348,72 € [1,77 € <del>;</del> 29,16 € <del>]</del>
Pramipexol <sup>27</sup>	63,02 € (0,5 mg <sup>18</sup> )	57,13 € [1,77 € <del>;</del> 4,12 € <del>]</del>
	172,78 € (1,5 mg <sup>18</sup> )	158,21 € [1,77 € <del>;</del> 12,80 € <del>]</del>
Pramipexol <sup>27</sup> Retardformulierung	172,78 € (1,5 mg <sup>18</sup> )	158,21 € [1,77 € <del>;</del> 12,80 € <del>]</del>
	514,01 € (4,5 mg <sup>18</sup> )	472,45 € [1,77 € <del>;</del> 39,79 € <del>]</del>
Piribedil	585,46 € (50 mg)	551,88 € [1,77 € <del>;</del> 31,81 € <del>]</del>
Rotigotin <sup>10</sup>	746,86 € (4 mg)	704,35 € [1,77 € <del>;</del> 40,74 € <del>]</del>
	945,63 € (8 mg)	892,11 € [1,77 € <del>;</del> 51,75 € <del>]</del>
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer		
Selegilin <sup>27</sup>	55,95 € (5 mg)	50,62 € [1,77 € <del>;</del> 3,56 € <del>]</del>

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	104,18 € (10 mg)	95,04 € [1,77 € <sup>28</sup> ; 7,37 € <sup>29</sup> ]
Rasagilin	346,65 € (1 mg)	302,40 € [1,77 € <sup>28</sup> ; 42,48 € <sup>29</sup> ]
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer		
Entacapon	275,50 € (200 mg)	230,47 € [1,77 € <sup>28</sup> ; 43,26 € <sup>29</sup> ]
Entacapon/Levodopa/ Carbidopa	153,47 € <sup>28</sup>	144,94 € [1,77 € <sup>28</sup> ; 6,76 € <sup>29</sup> ]
Tolcapon	444,87 € (100 mg)	390,06 € [1,77 € <sup>28</sup> ; 53,04 € <sup>29</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2015

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** entfällt

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa <sup>8</sup> )	
Safinamid	2 409,44 - 2 562,01 €
Levodopa/Benserazid + ggf. Levodopa/Benserazid Retardformulierung oder Levodopa/Carbidopa + ggf. Levodopa/Carbidopa Retardformulierung	487,60 - 821,62 € 270,06 - 646,52 €
Safinamid + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	2 679,54 - 3 383,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa <sup>8</sup> )	
Levodopa	
Levodopa/Benserazid + ggf. Levodopa/Benserazid Retardformulierung oder Levodopa/Carbidopa + ggf. Levodopa/Carbidopa Retardformulierung	487,60 - 821,62 € 270,06 - 646,52 €
Non-Ergot Dopaminagonisten	
Ropinirol	709,79 - 4 761,43 €
Ropinirol + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	979,86 - 5 583,04 €

<sup>28</sup> Kosten für alle verfügbaren Fixkombinationen.

<sup>29</sup> Levodopa jeweils in Kombination mit Benserazid oder Carbidopa.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Ropinirol Retardformulierung	793,57 - 4 545,81 €
Ropinirol Retardformulierung + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung	1 063,63 - 5 367,43 €
Pramipexol	625,57 - 1 732,40 €
Pramipexol+ Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	895,64 - 2 554,01 €
Pramipexol Retardformulierung	577,47 - 1 724,44 €
Pramipexol Retardformulierung + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	847,53 - 2 546,06 €
Piribedil	3 021,54 - 5 035,91 €
Piribedil + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	3 291,61 - 5 857,52 €
Rotigotin <sup>10</sup>	3 060,57 - 7 752,86 €
Rotigotin <sup>10</sup> + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	3 330,63 - 8 574,48 €
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer	
Selegilin	184,76 - 369,53 €
Selegilin + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	454,83 - 1 191,14 €
Rasagilin	1 103,76 €
Rasagilin + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	1 373,82 - 1 925,38 €
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer	
Entacapon	1 442,08 - 1 922,78 €
Entacapon + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	1 712,15 - 2 744,39 €
Entacapon/Levodopa/Carbidopa	906,91 - 1 209,21 €
Entacapon/Levodopa/Carbidopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	1 011,43 - 1 573,15 €
Tolcapon	2 135,58 €
Tolcapon+ Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung <sup>29</sup>	2 405,64 - 2 957,19 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. November 2015 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Safinamid**

Vom 5. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2015 (BANz AT 07.12.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Safinamid wie folgt ergänzt:

**Safinamid**

Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>:

Safinamid (Xadago<sup>®</sup>) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist:

die Zusatztherapie mit:

– einem Non-Ergot Dopaminagonisten

oder

– einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer

oder

– einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer.

Es wird vorausgesetzt, dass Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer gegeben wird.

Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber Entacapon<sup>2</sup>:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Adjustierter indirekter Vergleich<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gemäß Zulassung vom 24. Februar 2015.

<sup>2</sup> Entacapon als Zusatztherapie zu stabiler Dosis Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinsonmitteln (Dopaminagonisten, Selegilin u. a.).

<sup>3</sup> Daten aus dem Addendum des IQWiG (A15 – 41) vom 15. Oktober 2015 zum Auftrag A15 – 18. Indirekter Vergleich: Safinamid in Kombination mit einer stabilen Dosis Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinsonmitteln (Dopaminagonisten, Selegilin, Entacapon u. a.) als Basistherapie gegenüber Entacapon zusätzlich zu stabiler Dosis Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinsonmitteln (Dopaminagonisten, Selegilin u. a.). Studien auf Safinamid-Seite: 016, SETTLE; Studien auf Entacapon-Seite: CSG, NSG, PSG und UK-ESG; Brückenkomparator Placebo



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Safinamid bzw. Entacapon		Brückenkomparator Placebo		Gruppen- unterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	

**Mortalität****Gesamt mortalität**

Es liegen keine verwertbaren Daten vor.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Safinamid bzw. Entacapon			Brückenkomparator Placebo			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	

**Morbidität****„on“-Zeit [Stunden]****Studien mit Safinamid vs. Placebo**

Studie	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
Studie 016							
Safinamid 50 mg	210	10,39 (2,14)	1,38 (2,41)	211	10,27 (2,26)	0,65 (2,43)	0,73 [0,16; 1,30] <sup>b, d</sup> ; k. A.
Safinamid 100 mg	214	10,29 (2,34)	1,34 (2,38)	211	10,27 (2,26)	0,65 (2,43)	0,69 [0,13; 1,25] <sup>b</sup> ; k. A.
SETTLE	274	10,21 (2,20)	1,60 (2,34)	275	9,91 (2,19)	0,61 (2,33)	0,99 [0,60; 1,38] <sup>b</sup> ; k. A.
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							0,85 [0,57; 1,13] <sup>b, c, e</sup> ; < 0,001

**Studien mit Entacapon vs. Placebo**

Studie	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
CSG	129	10,0 (2,6)	1,7 (2,6)	74	9,7 (2,8)	0,9 (3,3)	0,80 [-0,08; 1,68] <sup>b</sup> ; k. A.
NSG	77	9,3 (2,2)	1,4 (2,2) <sup>d</sup>	86	9,2 (2,5)	0,2 (2,6) <sup>d</sup>	1,20 [0,46; 1,94] <sup>b</sup> ; k. A.
PSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UK-IESG	80	9,5 (2,5)	1,3 (2,45) <sup>e</sup>	44	10,1 (2,8)	0,1 (2,85) <sup>e</sup>	1,20 [0,20; 2,20] <sup>b</sup> ; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							1,07 [0,58; 1,57] <sup>b</sup> ; < 0,001 <sup>b</sup>
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							-0,22 [-0,79; 0,35]; 0,448

**„off“-Zeit [Stunden]****Studien mit Safinamid vs. Placebo**

Studie	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
Studie 016							
Safinamid 50 mg	210	5,10 (1,93)	-1,38 (2,34)	211	5,31 (2,09)	-0,71 (2,35)	-0,67 [-1,22; -0,12] <sup>b</sup> ; k. A.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Intervention Safinamid bzw. Entacapon			Brückenkomparator Placebo			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Safinamid 100 mg	214	5,16 (2,14)	-1,39 (2,31)	211	5,31 (2,09)	-0,71 (2,35)	-0,68 [-1,22; -0,14] <sup>b</sup> ; k. A.
SETTLE	274	5,34 (1,97)	-1,65 (2,32)	275	5,38 (2,01)	-0,62 (2,32)	-1,03 [-1,42; -0,64]; k. A.
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							-0,85 [-1,13; -0,58] <sup>b, c</sup> ; < 0,001 <sup>b, c</sup>
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	129	6,2 (2,7)	-1,6 (2,5)	74	6,7 (3,0)	-0,9 (3,4)	-0,70 [-1,59; 0,19] <sup>b</sup> ; k. A.
NSG	77	5,5 (2,2)	-1,3 (2,20)	86	5,3 (2,4)	-0,1 (2,45)	-1,20 [-1,91; -0,49] <sup>b</sup> ; k. A.
PSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UK-IESG	80	7,0 (2,6)	-1,1 (2,55)	44	6,9 (2,9)	-0,3 (2,85)	-0,80 [-1,81; -0,47] <sup>b</sup> ; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							-0,96 [-1,44; -0,47] <sup>b</sup> ; < 0,001 <sup>b</sup>
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,11 [-0,45; 0,67] <sup>b</sup> ; 0,699 <sup>b</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
UPDRS Teil I <sup>g</sup> (Subskala: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	170	1,97 (1,51)	-0,17 (1,23)	166	2,01 (1,55)	-0,19 (1,23)	0,02 [-0,20; 0,23]; 0,887
Safinamid 100 mg	167	2,04 (1,58)	-0,26 (1,22)	166	2,01 (1,55)	-0,19 (1,23)	-0,06 [-0,27; 0,16]; 0,520
SETTLE	274	k. A.	k. A.	275	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							-0,02 [-0,17; 0,13]; 0,81



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied  SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
NSG	77	1,8 (1,4)	0 (1,40) <sup>d</sup>	75	2,0 (1,5)	0,2 (1,61) <sup>d</sup>	-0,13 [-0,43; 0,17]; k. A.
PSG	90	1,3 (1,2)	-0,2 (1,13)	92	1,5 (1,7)	0 (1,13)	-0,18 [-0,47; 0,11]; k. A.
UK-IESG	80	1,7 (1,9)	0,30 (2,07) <sup>c</sup>	44	1,4 (1,6)	0,10 (1,65) <sup>c</sup>	0,10 [-0,27; 0,47]; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							-0,09 [-0,27; 0,09]; 0,32
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,07 [-0,16; 0,30]; 0,551 <sup>b</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied  SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
UPDRS Teil II <sup>g</sup> (Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	203	11,77 (5,66)	-1,89 (4,33)	204	12,26 (5,92)	-1,27 (4,37)	-0,14 [-0,34; 0,05]; 0,094
Safinamid 100 mg	208	12,10 (5,82)	-2,27 (4,29)	204	12,26 (5,92)	-1,27 (4,37)	-0,24 [-0,43; -0,04]; 0,006
SETTLE	274	9,97 (5,54)	-1,22 (3,73)	275	10,43 (6,29)	-0,78 (3,74)	-0,12 [-0,28; 0,05]; 0,149
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							-0,16 [-0,27; -0,05]; 0,003
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	129	k. A.	-1,1 (4,72)	74	k. A.	0,2 (4,72)	-0,27 [-0,56; 0,01]; k. A.
NSG	77	11,2 (5,0)	-1,70 (5,21) <sup>d</sup>	75	11,0 (4,5)	-0,40 (4,66) <sup>d</sup>	-0,26 [-0,58; 0,06]; k. A.
PSG	90	11,9 (6,2)	-1,1 (3,25)	92	11,7 (6,7)	0 (3,25)	-0,34 [-0,63; -0,04]; k. A.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied  SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
UK-IESG	80	12,5 (5,7)	-0,50 (5,65) <sup>e</sup>	44	13,7 (6,9)	-1,10 (7,16) <sup>e</sup>	0,10 [-0,27; 0,46]; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							-0,22 [-0,39; -0,05]; 0,01
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,06 [-0,14; 0,26]; 0,557 <sup>b</sup>
UPDRS Teil III <sup>g</sup> (Subskala Motorik)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	203	27,27 (12,67)	-6,63 (9,01)	204	28,74 (12,02)	-4,87 (9,07)	-0,20 [-0,39; 0,00]; 0,022
Safinamid 100 mg	208	28,32 (13,30)	-7,25 (8,91)	204	28,74 (12,02)	-4,87 (9,07)	-0,26 [-0,46; -0,07]; 0,002
SETTLE	274	22,26 (11,66)	-3,52 (7,59)	275	23,05 (12,66)	-1,70 (7,63)	-0,24 [-0,41; -0,07]; 0,003
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							-0,23 [-0,34; -0,13]; < 0,001
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	129	k. A.	-3,3 (9,03)	74	k. A.	-0,1 (9,03)	-0,35 [-0,64; -0,07]; k. A.
NSG	77	25,5 (13,1)	-3,0 (13,46) <sup>d</sup>	75	24,6 (12,3)	4,2 (12,50) <sup>b</sup>	-0,55 [-0,88; -0,23]; k. A.
PSG	90	22,0 (11,7)	-2,4 (6,8)	92	22,6 (12,0)	0 (6,8)	-0,35 [-0,64; -0,06]; k. A.
UK-IESG	80	24,3 (12,2)	-4,5 (11,9) <sup>c</sup>	44	23,6 (12,6)	-4,3 (12,6) <sup>c</sup>	-0,02 [-0,38; 0,35]; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)							-0,33 [-0,53; -0,14]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							0,10 [-0,11; 0,31]; 0,351
UPDRS Teil I – III <sup>g</sup> (UPDRS Gesamtscore der Teile I – III)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	203	40,91 (17,96)	-9,02 (12,46)	204	43,01 (16,79)	-6,82 (12,55)	-0,18 [-0,37; 0,02]; 0,039



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied  SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Safinamid 100 mg	208	42,46 (18,41)	-10,24 (12,33)	204	43,01 (16,79)	-6,82 (12,55)	-0,28 [-0,47; -0,08]; 0,001
SETTLE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt (Studien 016, SETTLE)							-0,23 [-0,37; -0,09]; 0,001
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
NSG	77	38,5 (16,8)	-4,4 (17,27)	75	37,4 (15,8)	-1,1 (16,21)	-0,20 [-0,51; 0,12]; k. A.
PSG	90	35,1 (15,9)	-0,5 (8,5)	92	35,6 (17,2)	3,05 (8,5)	-0,42 [-0,71; -0,12]; k. A.
UK-IESG	80	38,4 (17,3)	-4,7 (17,15) <sup>c</sup>	57	38,7 (17,9)	-5,5 (19,04) <sup>c</sup>	0,04 [-0,32; 0,41]; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)			Heterogenität: Tau <sup>2</sup> = 0,02; Chi <sup>2</sup> = 3,72; df = 2; p = 0,16; I <sup>2</sup> = 46 %				
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>							
016 vs. NSG							-0,03 [-0,38; 0,32]; 0,867 <sup>b</sup>
016 vs. PSG							0,19 [-0,14; 0,52]; 0,259 <sup>b</sup>
016 vs. UK-IESG							-0,27 [-0,67; 0,13]; 0,186 <sup>b</sup>
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon <sup>2, 3</sup>		Placebo <sup>2, 3</sup>		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)			
Nebenwirkungen							
UE (ergänzend dargestellt)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	223	147 (65,9)	222	152 (68,5)	k. A.		
Safinamid 100 mg	224	147 (65,6)	222	152 (68,5)	k. A.		
SETTLE	274	186 (67,9)	275	190 (69,1)	k. A.		
Studien mit Entacapon vs. Placebo							
CSG	197 <sup>k</sup>	170 (86,3)	104 <sup>k</sup>	77 (74,0)	k. A.		
NSG	85	k. A.	86	k. A.	k. A.		
PSG	103	100 (97,0)	102	97 (95,0)	k. A.		
UK-IESG	115	105 (91,3)	57	48 (84,2)	k. A.		



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon <sup>2, 3</sup>		Placebo <sup>2, 3</sup>		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SUE</b>					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Abbruch wegen UE					
Studien mit Safinamid vs. Placebo					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	11 (4,9)	222	11 (5,0)	0,92 [0,46; 1,84]; 0,610
Safinamid 100 mg	224	17 (7,6)	222	11 (5,0)	1,53 [0,73; 3,20]; 0,267 <sup>b</sup>
SETTLE	274	15 (5,5)	275	11 (4,0)	1,37 [0,64; 2,93] <sup>b</sup> ; 0,533
Gesamt (Studien 016, SETTLE)					1,31 [0,79; 2,17]; 0,299 <sup>b, 1</sup>
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
CSG	197 <sup>k</sup>	41 (20,8)	104 <sup>k</sup>	10 (9,6)	2,16 [1,13; 4,14]; k. A.
NSG	85	6 (7,1)	86	5 (5,8)	1,21 [0,39; 3,83]; k. A.
PSG	103	5 (4,9)	102	5 (4,9)	0,99 [0,30; 3,32]; k. A.
UK-IESG	115	k. A.	57	k. A.	k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)					1,68 [1,01; 2,80]; 0,05
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>f</sup>					0,78 [0,38; 1,60] <sup>b</sup> ; 0,494 <sup>b</sup>
<b>Dyskinesien</b>					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
<b>Übelkeit</b>					
Studien mit Safinamid vs. Placebo					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,25 [0,51; 3,02]; 0,592
Safinamid 100 mg	224	8 (3,6)	222	6 (2,7)	1,17 [0,48; 2,84]; 0,724
SETTLE	274	16 (5,8)	275	15 (5,5)	1,10 [0,55; 2,21]; 0,840
Gesamt (Studien 016, SETTLE)					1,13 [0,65; 1,96]; 0,671 <sup>b, n</sup>
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
CSG	197 <sup>k</sup>	20 (10,2)	104 <sup>k</sup>	5 (4,8)	2,11 [0,82; 5,46]; k. A.
NSG	85	17 (20,0)	86	7 (8,1)	2,46 [1,07; 5,62]; k. A.
PSG	103	16 (15,5)	102	5 (4,9)	3,17 [1,21; 8,33]; k. A.
UK-IESG	115	17 (14,8)	57	5 (8,8)	1,69 [0,65; 4,34]; k. A.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon <sup>2, 3</sup>		Placebo <sup>2, 3</sup>		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)					
					2,30 [1,45; 3,64]; < 0,001
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>1</sup>					
					0,49 <sup>b</sup> [0,24; 1,01]; 0,052 <sup>b</sup>
Diarrhoe					
Studien mit Safinamid vs. Placebo					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,85 [0,27; 2,68]; 0,721
Safinamid 100 mg	224	0 (0,0)	222	4 (1,8)	0,31 [0,07; 1,34]; 0,033
SETTLE	274	7 (2,6)	275	7 (2,5)	0,85 [0,27; 2,67]; 0,993
Gesamt (Studien 016, SETTLE)					0,77 [0,32; 1,85]; 0,562 <sup>b, o</sup>
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
CSG	197 <sup>k</sup>	16 (8,1)	104 <sup>k</sup>	4 (3,8)	2,11 [0,72; 6,15]; k. A.
NSG	85	17 (20,0)	86	6 (7,0)	2,87 [1,19; 6,92]; k. A.
PSG	103	k. A.	102	k. A.	k. A.
UK-IESG	115	13 (11,3)	57	2 (3,5)	3,22 [0,75; 13,80]; k. A.
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)					2,65 [1,43; 4,90]; 0,002
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>1</sup>					
					0,29 [0,10; 0,85] <sup>b</sup> ; 0,024 <sup>b</sup>
Erbrechen					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Abdominalschmerz					
Studien mit Safinamid vs. Placebo					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	4 (1,8)	222	1 (0,5)	2,16 [0,57; 8,21]; 0,141
Safinamid 100 mg	224	3 (1,3)	222	1 (0,5)	1,59 [0,37; 6,83]; 0,409
SETTLE	274	0 (0,0)	275	6 (2,2)	0,15 [0,02; 1,20]; 0,014
Gesamt (Studien 016, SETTLE)					Heterogenität: Tau <sup>2</sup> = 0,89; Chi <sup>2</sup> = 4,73; df = 2; p = 0,09; I <sup>2</sup> = 58 %
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
CSG	197 <sup>k</sup>	11 (5,6)	104 <sup>k</sup>	5 (4,8)	1,16 [0,41; 3,25]; k. A.
NSG	85	9 (10,6)	86	5 (5,8)	1,82 [0,64; 5,21]; k. A.
PSG	103	k. A.	102	k. A.	k. A.
UK-IESG	115	6 (5,2)	57	3 (5,3)	0,99 [0,26; 3,82]; k. A.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon <sup>2, 3</sup>		Placebo <sup>2, 3</sup>		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt (Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG)					
					1,33 [0,70; 2,53]; 0,39
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon <sup>1</sup> 016 vs. Entacapon <sup>m</sup>					
					1,41 [0,44; 4,58]; 0,565 <sup>p</sup>
SETTLE vs. Entacapon					
					0,11 [0,01; 0,99]; 0,060 <sup>p</sup>
Obstipation					
Studien mit Safinamid vs. Placebo					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,28 [0,50; 3,24]; 0,536
Safinamid 100 mg	224	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,23 [0,50; 3,03]; 0,558
SETTLE	274	11 (4,0)	275	11 (4,0)	1,01 [0,43; 2,34]; 0,995
Gesamt (Studien 016, SETTLE)					1,16 [0,69; 1,93]; 0,58
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
CSG	197 <sup>k</sup>	11 (5,6)	104 <sup>k</sup>	5 (4,8)	1,16 [0,41; 3,25]; k. A.
NSG	85	k. A.	86	k. A.	k. A.
PSG	103	14 (13,6)	102	5 (4,9)	2,77 [1,04; 7,42]; k. A.
UK-IESG	115	14 (12,2)	57	1 (1,8)	6,94 [0,94; 51,47]; k. A.
Gesamt					2,23 [0,95; 5,25]; 0,07
Adjustierter indirekter Vergleich Safinamid vs. Entacapon					
					0,52 [0,19; 1,41]; 0,201 <sup>p</sup>

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

<sup>b</sup> eigene Berechnung des IQWiG

<sup>c</sup> Berechnung basiert auf halber Placebo-Gruppe für Dosisarme in Studie 016.

<sup>d</sup> Berechnung im Dossier als Differenz zwischen dem Durchschnittswert während der Behandlung (in den Wochen 8, 16 und 24) und dem Wert beim Studienanfang. Fehlende Werte am Studienende wurden mittels LOCF ersetzt.

<sup>e</sup> Berechnung im Dossier als Differenz zwischen dem Durchschnittswert nach 4 und 6 Monaten und dem Wert beim Studienanfang. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt (Observed Cases Analyse).

<sup>f</sup> adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher

<sup>g</sup> negative Änderungen bedeuten Verbesserung

<sup>k</sup> Daten für die Sicherheitsendpunkte nur für die Gesamtpopulation vorhanden. Da die relevante Teilpopulation (Patienten mit Fluktuationen) > 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

<sup>l</sup> basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 5/111; Studienarm 100 mg: 6/111)

<sup>m</sup> basierend auf gepooltem Schätzer (Studienarme mit den Dosierungen 50 mg und 100 mg): RR 1,88 [0,70; 5,03]; p = 0,21 (Heterogenität: p = 0,76)

<sup>n</sup> basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 3/111; Studienarm 100 mg: 3/111)

<sup>o</sup> basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 2/111; Studienarm 100 mg: 2/111)

Verwendete Abkürzungen:

ITT = intention-to-treat; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LOCF = Last Observation Carried Forward; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges'g; u. a. = und andere; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; vs. = versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

45 200 – 61 100 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xadago® (Wirkstoff: Safinamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002396/WC500184967.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf)

Im Allgemeinen kann Xadago® zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Xadago® und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Xadago® in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Absetzen von Xadago® und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens sieben Tage liegen.

**4. Therapiekosten**

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa<sup>4</sup>)</b>				
Safinamid	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levodopa/Benserazid gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	4 x täglich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levodopa/Carbidopa gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	3 – 4 x täglich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa<sup>4</sup>)</b>				
<b>Levodopa</b>				
Levodopa/Benserazid gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	4 x täglich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levodopa/Carbidopa gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	3 – 4 x täglich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Non-Ergot Dopaminagonisten</b>				
Ropinirol	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ropinirol Retardformulierung	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pramipexol	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Pramipexol Retardformulierung	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Piribedil	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rotigotin <sup>6</sup>	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer</b>				
Selegilin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rasagilin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>4</sup> In Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer (Benserazid oder Carbidopa).

<sup>5</sup> Zusätzlich zur Dosierung des schnellwirkenden Levodopa.

<sup>6</sup> Transdermales Pflaster.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer</b>				
Entacapon <sup>7</sup>	3 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Entacapon/Levodopa/ Carbidopa <sup>7, 8</sup>	3 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tolcapon <sup>9</sup>	3 x täglich	kontinuierlich	365	365

**Verbrauch:**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/d)	Wirkstärke (mg/Tablette)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa<sup>4</sup>)</b>				
Safinamid	50 – 100	50; 100	100	365
Levodopa/Benserazid gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	400/100 – 800/200 100/25 – 200/50	100/25; 200/50 <sup>10</sup> 100/25	100 100	1 460 365 – 730
Levodopa/Carbidopa gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	400/100 – 800/200 100/25 – 400/100	100/25; 200/50 <sup>11</sup> 100/25; 200/50	200 200	1 095 – 1 460 365 – 730

**Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa<sup>4</sup>)****Levodopa**

Levodopa/Benserazid gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	400/100 – 800/200 100/25 – 200/50	100/25; 200/50 <sup>10</sup> 100/25	100 100	1 460 365 – 730
Levodopa/Carbidopa gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	400/100 – 800/200 100/25 – 400/100	100/25; 200/50 <sup>11</sup> 100/25; 200/50	200 200	1 095 – 1 460 365 – 730

**Non-Ergot Dopaminagonisten**

Ropinirol	3 – 24	1; 4 <sup>12</sup>	84	1 095 – 2 190
Ropinirol Retardformulierung	4 – 24	4; 8 <sup>13</sup>	84	365 – 1 095
Pramipexol	1,5 – 4,5 <sup>14</sup>	0,5; 1,5 <sup>15</sup>	100	1 095
Pramipexol Retardformulierung	1,5 – 4,5 <sup>14</sup>	1,5; 4,5 <sup>16</sup>	100	365
Piribedil	150 – 250	50	200	1 095 – 1 825
Rotigotin <sup>6</sup>	4 – 16	4; 8 <sup>17</sup>	84	365 – 730 Pflaster

**Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer**

Selegilin	5 – 10	5; 10 <sup>18</sup>	100	365 – 730
Rasaglin	1	1	100	365

<sup>7</sup> Gemäß Fachinformation kann Entacapon bis zu 10-mal täglich genommen werden. Entacapon wird zusammen mit jeder Dosis Levodopa/Carbidopa oder Levodopa/Benserazid eingenommen. Der Behandlungsmodus sowie die Verbrauchsspanne ergeben sich somit aus dem Behandlungsmodus der Levodopa-Therapie.

<sup>8</sup> Fixkombination.

<sup>9</sup> Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tolcapon nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden.

<sup>10</sup> Weitere Wirkstärke: 50 mg/12,5 mg.

<sup>11</sup> Weitere Wirkstärke: 250 mg/25 mg.

<sup>12</sup> Weitere Wirkstärken: 0,25, 0,5, 2, 3 und 5 mg.

<sup>13</sup> Weitere Wirkstärke: 2 mg.

<sup>14</sup> Salzform

<sup>15</sup> Weitere Wirkstärken: 0,125, 0,25, 0,75 und 1 mg.

<sup>16</sup> Weitere Wirkstärken: 0,375, 0,75, 2,25, 3 und 3,75 mg.

<sup>17</sup> Weitere Wirkstärken: 1, 2, 3 und 6 mg/24h Pflaster.

<sup>18</sup> Weitere Wirkstärke: 1,25 mg.



Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/d)	Wirkstärke (mg/Tablette)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer				
Entacapon	600 – 800	200	175	1 095 – 1 460
Entacapon/Levodopa/ Cabidopa <sup>7, 19</sup>	600 – 800	200 <sup>20</sup>	175	1 095 – 1 460
Tolcapon	300	100	200	1 095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa <sup>4</sup> )		
Safinamid	700,04 € (50 mg)	660,12 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 38,15 € <sup>22</sup> ]
	744,29 € (100 mg)	701,92 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 40,60 € <sup>22</sup> ]
Levodopa/Benserazid <sup>10, 23</sup>  gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	26,64 € (100 mg/25 mg)	23,63 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 1,24 € <sup>22</sup> ]
	40,88 € (200 mg/50 mg)	36,74 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 2,37 € <sup>22</sup> ]
	43,41 € (100 mg/25 mg)	39,07 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 2,57 € <sup>22</sup> ]
Levodopa/Carbidopa <sup>23</sup>  gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	29,21 € (100 mg/25 mg)	26,00 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 1,44 € <sup>22</sup> ]
	43,01 € (200 mg/50 mg)	38,71 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 2,53 € <sup>22</sup> ]
	63,17 € (100 mg/25 mg)	57,27 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 4,13 € <sup>22</sup> ]
	109,25 € (200 mg/50 mg)	99,71 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 7,77 € <sup>22</sup> ]

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa<sup>4</sup>)

Levodopa

Levodopa/Benserazid <sup>10, 23</sup>  gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	26,64 € (100 mg/25 mg)	23,63 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 1,24 € <sup>22</sup> ]
	40,88 € (200 mg/50 mg)	36,74 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 2,37 € <sup>22</sup> ]
	43,41 € (100 mg/25 mg)	39,07 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 2,57 € <sup>22</sup> ]
Levodopa/Carbidopa <sup>23</sup>  gegebenenfalls Retardformulierung <sup>5</sup>	29,21 € (100 mg/25 mg)	26,00 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 1,44 € <sup>22</sup> ]
	43,01 € (200 mg/50 mg)	38,71 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 2,53 € <sup>22</sup> ]
	63,17 € (100 mg/25 mg)	57,27 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 4,13 € <sup>22</sup> ]
	109,25 € (200 mg/50 mg)	99,71 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 7,77 € <sup>22</sup> ]

Non-Ergot Dopaminagonisten

<sup>19</sup> Fixkombination<sup>20</sup> Es liegen Fixkombinationen mit folgenden Wirkstärken von Levodopa/Carbidopa in Kombination mit jeweils 200 mg Entacapon vor: 50 mg/12,5 mg; 75 mg/18,75 mg; 100 mg/25 mg; 125 mg/31,25 mg; 150 mg/37,5 mg; 175 mg/43,75 mg; 200 mg/50 mg.<sup>21</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.<sup>22</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.<sup>23</sup> Festbetrag



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ropinirol <sup>23</sup>	60,11 € (1 mg)	54,45 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 3,89 € <sup>22</sup> ]
	199,29 € (4 mg)	182,63 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 14,89 € <sup>22</sup> ]
Ropinirol <sup>23</sup> Retardformulierung	199,29 € (4 mg)	182,63 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 14,89 € <sup>22</sup> ]
	379,65 € (8 mg)	348,72 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 29,16 € <sup>22</sup> ]
Pramipexol <sup>23</sup>	63,02 € (0,5 mg <sup>14</sup> )	57,13 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 4,12 € <sup>22</sup> ]
	172,78 € (1,5 mg <sup>14</sup> )	158,21 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 12,80 € <sup>22</sup> ]
Pramipexol <sup>23</sup> Retardformulierung	172,78 € (1,5 mg <sup>14</sup> )	158,21 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 12,80 € <sup>22</sup> ]
	514,01 € (4,5 mg <sup>14</sup> )	472,45 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 39,79 € <sup>22</sup> ]
Piribedil	585,46 € (50 mg)	551,88 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 31,81 € <sup>22</sup> ]
Rotigotin <sup>6</sup>	746,86 € (4 mg)	704,35 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 40,74 € <sup>22</sup> ]
	945,63 € (8 mg)	892,11 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 51,75 € <sup>22</sup> ]
<b>Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer</b>		
Selegilin <sup>23</sup>	55,95 € (5 mg)	50,62 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 3,56 € <sup>22</sup> ]
	104,18 € (10 mg)	95,04 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 7,37 € <sup>22</sup> ]
Rasagilin	346,65 € (1 mg)	302,40 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 42,48 € <sup>22</sup> ]
<b>Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer</b>		
Entacapon	275,50 € (200 mg)	230,47 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 43,26 € <sup>22</sup> ]
Entacapon/Levodopa/Carbidopa	153,47 € <sup>24</sup>	144,94 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 6,76 € <sup>22</sup> ]
Tolcapon	444,87 € (100 mg)	390,06 € [1,77 € <sup>21</sup> ; 53,04 € <sup>22</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa<sup>4</sup>)</b>	
Safinamid	2 409,44 – 2 562,01 €
Levodopa/Benserazid + gegebenenfalls Levodopa/ Benserazid Retardformulierung oder Levodopa/Carbidopa + gegebenenfalls Levodopa/Carbidopa Retardformulierung	487,60 – 821,62 € 270,06 – 646,52 €
Safinamid + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	2 679,54 – 3 383,62 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa<sup>4</sup>)</b>	

<sup>24</sup> Kosten für alle verfügbaren Fixkombinationen.<sup>25</sup> Levodopa jeweils in Kombination mit Benserazid oder Carbidopa.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Levodopa</b>	
Levodopa/Benserazid + gegebenenfalls Levodopa/ Benserazid Retardformulierung oder Levodopa/Carbidopa + gegebenenfalls Levodopa/Carbidopa Retardformulierung	487,60 – 821,62 € 270,06 – 646,52 €
<b>Non-Ergot Dopaminagonisten</b>	
Ropinirol	709,79 – 4 761,43 €
Ropinirol + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	979,86 – 5 583,04 €
Ropinirol Retardformulierung	793,57 – 4 545,81 €
Ropinirol Retardformulierung + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung	1 063,63 – 5 367,43 €
Pramipexol	625,57 – 1 732,40 €
Pramipexol + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	895,64 – 2 554,01 €
Pramipexol Retardformulierung	577,47 – 1 724,44 €
Pramipexol Retardformulierung + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	847,53 – 2 546,06 €
Piribedil	3 021,54 – 5 035,91 €
Piribedil + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	3 291,61 – 5 857,52 €
Rotigotin <sup>6</sup>	3 060,57 – 7 752,86 €
Rotigotin <sup>6</sup> + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	3 330,63 – 8 574,48 €
<b>Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer</b>	
Selegilin	184,76 – 369,53 €
Selegilin + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	454,83 – 1 191,14 €
Rasagilin	1 103,76 €
Rasagilin + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	1 373,82 – 1 925,38 €
<b>Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer</b>	
Entacapon	1 442,08 – 1 922,78 €
Entacapon + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	1 712,15 – 2 744,39 €
Entacapon/Levodopa/Carbidopa	906,91 – 1 209,21 €
Entacapon/Levodopa/Carbidopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	1 011,43 – 1 573,15 €
Tolcapon	2 135,58 €
Tolcapon + Levodopa + gegebenenfalls Levodopa Retardformulierung <sup>25</sup>	2 405,64 – 2 957,19 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. November 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Mai 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Safinamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Suchen
Kontakt
FAQ
English
Startseite

Institution
➤ Informationsarchiv

Beratungsthemen
Beschlüsse
Richtlinien
Abschlussberichte
(Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

➤ **Nutzenbewertung**  
↳ zur Übersicht

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Safinamid**

**Steckbrief**

- **Wirkstoff:** Safinamid
- **Handelsname:** Xadago®
- **Therapeutisches Gebiet:** Parkinson-Krankheit (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Zambon S.p.A.

**Fristen**

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.08.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.09.2015
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier
Zweckmäßige Vergleichstherapie
Nutzenbewertung
Stellungnahmeverfahren
Beschlüsse
Zugängige Werbemittel

**Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.09.2015
- **Mündliche Anhörung:** 22.09.2015

**Informationen**

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.09.2015** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Safinamid - 2015-05-15-D-168*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.09.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2015 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

**Stellungnahme abgeben**

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Safinamid - 2015-05-15-D-168*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) Word (155,5 kB, Word)

Inhalte drucken
Letzte Änderungen (🔔) als RSS-Feed
Impressum
Glossar
Sitemap
Datenschutz



**Gemeinsamer Bundesausschuss**

<b>Standort:</b> Wägelystr. 8 D-10623 Berlin	<b>Telefon, E-Mail:</b> 030 / 27 66 98 - 0 <a href="mailto:info@g-ba.de">info@g-ba.de</a>	<b>Postanschrift:</b> Postfach 120606 D-10596 Berlin
--	---	--

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22.09.2015 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Safinamid**

Stand: 15.09.2015

#### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Zambon GmbH	07.09.2015
Prof. Dr. med. Georg Ebersbach (Kliniken Beelitz GmbH, Beelitz-Heilstätten)	27.08.2015
Prof. Dr. Wolfgang Jost (Parkinson-Klinik Wolfach GmbH & Co KG, Wolfach)	04.09.2015
UCB Pharma GmbH	04.09.2015
Professor Dr. Thomas Müller (St Joseph Krankenhaus, Berlin)	04.09.2015
BIAL Deutschland	04.09.2015
Prof. Dr. Dirk Voitalla (Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel gGmbH, Essen)	07.09.2015
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	07.09.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	07.09.2015
Deutsche Parkinson Gesellschaft	07.09.2015

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Zambon GmbH	Alkenbrecher, Hr.
Zambon GmbH	Sardina, Hr.
Zambon GmbH	Schwenke, Hr.
Zambon GmbH	Müller, Fr. Dr.
Zambon GmbH	Bentin, Fr. (Dolmetscherin)
Zambon GmbH	Jansen, Hr. (Dolmetscher)
Parkinson-Klinik Wolfach GmbH & Co KG, Wolfach, Deutsche Parkinson Gesellschaft	Jost, Hr. Prof. Dr.
UCB Pharma GmbH	Bauer, Hr. Dr. med.
UCB Pharma GmbH	Rippin, Hr. Dr.
St Joseph Krankenhaus, Berlin	Müller, Prof. Dr., Hr.
BIAL Deutschland	Helk, Dr. Fr.
BIAL Deutschland	Ecker, Dr. Hr.
Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel gGmbH, Essen	Voitalla, Hr. Prof. Dr.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Engemann, Fr. Dr.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Wilken, Hr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Rasch, Hr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Vitzthum, Fr.

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Zambon GmbH						
Alkenbrecher, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Sardina, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Müller, Fr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Bentin, Fr. (Dolmetscherin)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Jansen, Hr. (Dolmetscher)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Parkinson-Klinik Wolfach GmbH & Co KG, Wolfach, Deutsche Parkinson Gesellschaft						
Jost, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Bauer, Hr. Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Rippin, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
St Joseph Krankenhaus, Berlin						
Müller, Prof. Dr., Hr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
BIAL Deutschland						
Helk, Dr. Fr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Ecker, Dr. Hr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel gGmbH, Essen						
Woitalla, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Engemann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Vitzthum, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Zambon S. p. A.

Datum	07.09.2015
Stellungnahme zu	Safinamid – 2015 – 015 -15- D - 168
Stellungnahme von	<i>Zambon S.p.A</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zambon nimmt im Folgenden in zwei Teilen Stellung zur Dossierbewertung A15-18 des IQWiG zu Safinamid.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</li> <li>• Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</li> </ul>	
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Bei der Parkinson Krankheit (PK) handelt es sich um eine progressive Erkrankung, welche sich klinisch in verschiedene Phasen einteilen lässt (frühes, sowie mittleres bis spätes Stadium), zu deren Behandlung unterschiedliche Wirkstoffe alleine oder in Kombination, entsprechend den unterschiedlichen Krankheitssymptomen und -stadien, eingesetzt werden.</p> <p>Für die Behandlung der PK im mittleren bis späten Stadium stehen derzeit folgende Wirkstoffklassen zur Verfügung: L-Dopa, Dopaminagonisten (DA), Monoamin-Oxidase-B (MAO-B)-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer, Anticholinergika sowie Glutamatantagonisten (Amantadin). Trotz dieser derzeit verfügbaren Medikationen besteht ein erheblicher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die eine bessere Kontrolle der motorischen Fluktuationen und eine Verringerung der „off“-Zeiten bei gleichzeitig für den Patienten wenig belastenden Nebenwirkungen ermöglichen. Mit Safinamid steht nun erstmals seit über 10 Jahren ein neuer Wirkstoff zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit auch im Langzeitverlauf über 2 Jahre hinweg belegt ist.</p> <p><b>Allgemeine Aspekte</b></p>	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Dossierbewertung A15-18 vom 13.08.2015 zieht IQWiG den folgenden Schluss: "Die Nichtberücksichtigung der relevanten Studie BIA-91067-301 und damit verbunden der Langzeitdaten aus der Extensionsphase der Studie 016/018 führt zu einem erheblichen Informationsverlust, das heißt die vom pU vorgelegten Analysen enthalten nicht alle relevanten Angaben zur Untersuchung des Zusatznutzens von Safinamid. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich kann daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber Entacapon herangezogen werden." Und: „Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet: Zusatznutzen nicht belegt.“ (IQWiG-Berichte – Nr. 319, Seite 5)</p> <p>Nach Ansicht von Zambon ergibt bereits die im Nutzendossier vorgelegte Evidenz gesamthaft einen überzeugenden Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon. Die auf Anregung von IQWiG berücksichtigte Studie BIA-91067-301 [1] und der zugehörige indirekte Vergleich mit einer post-hoc Auswertung der Safinamid Studie 016/018 zum Zeitpunkt 48 Wochen erhärten die Aussage, dass für Safinamid ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist.</p> <p>Den Anmerkungen des IQWiG entsprechend wurde die Safinamid Studie 018 zum Zeitpunkt 48 Wochen analysiert und ein indirekter Vergleich mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 durchgeführt. Ebenso wurde die Meta-Analyse der Safinamid-Studien mit Daten auf Patientenebene wie-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>derholt und anschließend der indirekte Vergleich gegenüber den Entacapon Studien wiederholt. Alle Analysen, sowohl zum Zeitpunkt 24 Wochen als auch zum Zeitpunkt 48 Wochen, zeigten die Überlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit. Signifikante Verbesserungen in relevanten Nebenwirkungen zeigten sich gesamthaft als auch für einzelne Studien. Die Ergebnisse der weiteren indirekten Vergleiche unter Einbeziehung der Daten zum Zeitpunkt 48 Wochen sind im zweiten Teil dieser Stellungnahme zusammengefasst und im Anhang ausführlich dargestellt.</p> <p>Zambon ist zusammenfassend der Überzeugung, dass die mit dem Dossier eingereichte und in dieser Stellungnahme zusätzlich vorgelegte Evidenz zu Safinamid in ihrer Gesamtheit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Entacapon zeigt und Safinamid eine neue, langfristig wirksame und gut verträgliche Therapieoption für erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) darstellt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 7           Seite 13	<p><b>1) Anmerkung:</b></p> <p>In der Dossierbewertung A15-18 merkt IQWiG auf Seite 7 zum Indirekten Vergleich an:</p> <p>„Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] von Safinamid gegen-über Entacapon mit Placebo als Brückenkomparator durch. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU für den indirekten Vergleich wurde 1 zusätzliche relevante Studie, BIA-91067-301 [4], identifiziert. Der Studienpool ist aufgrund des Fehlens dieser Studie im indirekten Vergleich nicht ausreichend informiert und der indirekte Vergleich wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid herangezogen.“</p> <p>In der Dossierbewertung A15-18 merkt IQWiG auf Seite 13 zu der Relevanz der Studie BIA-91067-301 für den indirekten Vergleich zudem an:</p> <p>„Der Einschluss der Studie BIA-91067-301 ist deswegen von großer Bedeutung, da er folgende zusätzliche inhaltliche Aspekte adressiert:</p> <p>Ergebnisse für längeren Beobachtungszeitraum: In Verbindung mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 wäre es möglich auch Daten aus der Extensionsphase der Studie 016/018 heranzuziehen, die der pU in seinem indirekten Vergleich nicht betrachtet hat. Hierfür hätte der pU Daten aus seiner Studie 016/018 zu ähnlichen Erhebungszeitpunkten (48, 60 oder 76 Wochen) auswerten können und damit einen indirekten Vergleich</p>	<p>Da keine vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon (jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa und weiteren Parkinsonmedikamenten) vorliegen, werden zum Nachweis des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten eines indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber Entacapon jeweils in der Zusatztherapie zu Levodopa mit Placebo als Brückenkomparator vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt für den indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein: zwei Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE) und vier Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Bei der Überprüfung der Registerrecherche des pharma-</p>

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19	<p>mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 erstellen können. Zudem wäre auch eine Prüfung auf Homogenität der Studie BIA-91067-301 in einem gemeinsamen Studienpool mit den 24-Wochen-Entacapon-Studien möglich gewesen.“</p> <p>Weiterhin merkt IQWiG in der Dossierbewertung A15-18 auf Seite 19 zu „Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und –analyse“ in Bezug auf die Meta-Analyse von Safinamid an:</p> <p>„In der Meta-Analyse der Safinamid-Studien berücksichtigt der pU aus der Studie 016/018 2 Dosis-Arme (50 mg und 100 mg) jeweils im Vergleich mit dem Placebo-Arm der Studie. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da die Daten des Placebo-Arms doppelt in die Auswertung eingehen.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Entsprechend den Anmerkungen des IQWiG wurde die Meta-Analyse der Safinamid-Studien mit Daten auf Patientenebene wiederholt und der indirekte Vergleich gegenüber den Entacapon Studien erneut durchgeführt. Zusätzlich wurde die Safinamid Studie 018 zum Zeitpunkt 48 Wochen analysiert und ein indirekter Vergleich mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 durchgeführt. Sowohl die 24 Wochen Ergebnisse als auch die 48 Wochen Ergebnisse bestätigen die Überlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit bei gleicher Wirksamkeit. Signifikante Verbesserungen zeigten sich an Woche 24 gesamthaft für die Endpunkte Erbrechen (RR: 0,134 [0,024; 0,735]) und Schwindel (RR: 0,462 [0,283; 0,752]) sowie Abnormale Urinanalyse (RR: 0,035 [0,008; 0,158]). Für einzelne Studien zeigte sich eine signifikante</p>	<p>zeitischen Unternehmers im Rahmen der Dossierbewertung<sup>30</sup> wurde festgestellt, dass auf der Entacapon-Seite zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien die Studie BIA-91067-301 hätte eingeschlossen werden können, da anhand der Registereinträge angenommen wurde, dass die Studiendauer dieser Studie 52-Wochen betrug. Für die Studie BIA-91067-301 lag bis zum Zeitpunkt des Stellungnahmeverfahrens ein Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov mit einem Ergebnisbericht mit Daten für einen Erhebungszeitraum von einem Jahr vor. Ein Einschluss dieser Studie in den Studienpool hätte einen Vergleich der (Langzeit-)Daten gegenüber Safinamid zum Zeitpunkt 48 Wochen ermöglicht. Zudem wären über den Einschluss dieser Studie vergleichende Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) verfügbar gewesen.</p> <p>Der dem indirekten Vergleich zugrunde liegende Studienpool wurde damit in der Dossierbewertung vom 13. August 2015 als unvollständig beurteilt</p>

<sup>30</sup> Siehe IQWiG Nutzenbewertung vom 13.08.2015, IQWiG-Bericht – Nr. 319, A15-41

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Verbesserung zusätzlich auch für die Endpunkte Diarrhoe, Schwindel, Müdigkeit, Dyspnoe und Schmerzen. Die für Woche 48 für beide Therapien vorliegenden Endpunkte Übelkeit (RR: 0,091 [0,011; 0,757]) und Schwindel (RR: 0,032 [0,001; 0,713]) sind ebenfalls signifikant besser gegenüber Entacapon (siehe auch Tabelle 1).</p> <p><b>Tabelle 1 Ergebnisse Indirekter Vergleiche</b></p> <table border="1" data-bbox="291 762 1370 1300"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 762 519 863">Endpunkt</th> <th data-bbox="519 762 1012 863">Woche 24</th> <th data-bbox="1012 762 1370 863">Woche 48</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 863 519 1002">Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse</td> <td data-bbox="519 863 1012 1002">Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus CSG <b>RR: 0,829 [0,735; 0,936]</b></td> <td data-bbox="1012 863 1370 1002">Keine Daten verfügbar für Entacapon</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1002 519 1141">Erbrechen</td> <td data-bbox="519 1002 1012 1141">Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus CSG, PSG <b>RR: 0,134 [0,024; 0,735]</b></td> <td data-bbox="1012 1002 1370 1141">Keine Daten verfügbar für Entacapon</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1141 519 1300">Schwindel</td> <td data-bbox="519 1141 1012 1300">Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus PSG, NSG, UK-IESG <b>RR: 0,462 [0,283; 0,752]</b></td> <td data-bbox="1012 1141 1370 1300">Basierend auf 50-100 mg (Studie 018) versus BIA-91067-301 <b>RR: 0,032 [0,001; 0,713]</b></td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Woche 24	Woche 48	Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse	Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus CSG <b>RR: 0,829 [0,735; 0,936]</b>	Keine Daten verfügbar für Entacapon	Erbrechen	Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus CSG, PSG <b>RR: 0,134 [0,024; 0,735]</b>	Keine Daten verfügbar für Entacapon	Schwindel	Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus PSG, NSG, UK-IESG <b>RR: 0,462 [0,283; 0,752]</b>	Basierend auf 50-100 mg (Studie 018) versus BIA-91067-301 <b>RR: 0,032 [0,001; 0,713]</b>	<p>und folglich nicht bewertet. Der Sponsor der Studie BIA-91067-301 hat in seiner schriftlichen Stellungnahme eingeräumt, dass es sich bei der im Registereintrag angegebenen Studiendauer um eine fehlerhafte Angabe handelt und die Studiendauer und damit der Erhebungszeitpunkt der publizierten Daten 14 - 15 Wochen nach Studienbeginn ist. Der Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde zum 17. September 2015 von Seiten des Sponsors korrigiert<sup>31</sup>. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um Aussagen für die Bewertung von Arzneimitteln abzuleiten, da eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz angesehen wird. Deshalb werden die im Rahmen des Stellungverfahrens nachgereichten Auswertungen und Neuberechnungen des indirekten Vergleichs unter Einbezug der als fehlend identifizierten Studie BIA-91067-301 nicht weiter berücksichtigt.</p>
Endpunkt	Woche 24	Woche 48												
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse	Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus CSG <b>RR: 0,829 [0,735; 0,936]</b>	Keine Daten verfügbar für Entacapon												
Erbrechen	Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus CSG, PSG <b>RR: 0,134 [0,024; 0,735]</b>	Keine Daten verfügbar für Entacapon												
Schwindel	Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus PSG, NSG, UK-IESG <b>RR: 0,462 [0,283; 0,752]</b>	Basierend auf 50-100 mg (Studie 018) versus BIA-91067-301 <b>RR: 0,032 [0,001; 0,713]</b>												

<sup>31</sup> ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568073?term=BIA-91> (letzter Zugriff: 07.10.2015)

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Müdigkeit	Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus CSG <b>RR: 0,109 [0,013; 0,883]</b>	Keine Daten verfügbar für Entacapon	<p>Der ursprünglich vorgelegte Studienpool ist somit als vollständig anzusehen und der indirekte Vergleich des Dossiers für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Alle vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien (Safinamid-Seite: 016 und SETTLE; Entacapon-Seite: CSG, NSG, PSG und UK-IESG) weisen eine Studiendauer von 24 Wochen auf. Auf der Safinamid-Seite identifiziert der pharmazeutische Unternehmer zu seiner Studie 016 außerdem die Extensionsstudie 018 (Gesamtdauer 016/018: 2 Jahre). Er schließt diese jedoch nicht in seinen indirekten Vergleich ein, da er keine Entacapon-Studien mit der gleichen Studiendauer identifiziert hat. Eine Bewertung der vorliegenden Evidenz zu Langzeitergebnissen von Safinamid zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Entacapon ist damit nicht möglich.</p> <p><u>Fazit des indirekten Vergleiches:</u></p> <p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Dyskinesien,</p>
Abnormale Urinanalyse	Basierend auf 50-100 mg (Studie 016 + SETTLE) versus PSG, NSG, UK-IESG <b>RR: 0,035 [0,008; 0,158]</b>	Keine Daten verfügbar für Entacapon		
Übelkeit	Wegen Heterogenität in den Safinamid Studien pro Studie berechnet. Punktschätzer für das RR im Bereich von 0,478 bis 0,509, nicht statistisch signifikant.	Basierend auf 50-100 mg vs. Placebo (Studie 018) versus BIA-91067-301 <b>RR: 0,091 [0,011; 0,757]</b>		
<p>Dargestellt sind die Ergebnisse der indirekten Vergleiche von Safinamid (jeweils 50-100 mg) versus Entacapon zum Zeitpunkt 24 und 48 Wochen. Alle Ergebnisse sind im Anhang „Indirekte Vergleiche Safinamid vs Entacapon_20150903“ detailliert dargestellt.</p> <p>Insgesamt zeigte sich, dass der positive Effekt von Safinamid gegenüber Entacapon in Bezug auf das Verträglichkeitsprofil sich sowohl für 24 als auch für 48 Wochen belegen lässt. Im Vergleich zu den Ergebnissen des eingereichten Dossiers zeigen sich für den Zeitpunkt Woche 24 Verschiebungen der Signifikanzen für einzelne Endpunkte was auf die geänderte Analyseverfahren zurückzuführen sein kann. Unter Einschluss der von IQWiG geforderten 1-Jahres-Studie von Entacapon (BIA-91067-301) bestätigt sich die</p>				

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichbare Wirksamkeit bei signifikant verbessertem Verträglichkeitsprofil für Safinamid im Vergleich zu Entacapon, sowohl nach 24 Wochen als auch im 1-Jahres-Langzeitvergleich. Diese Ergebnisse bestärken die Validität der im Dossier eingereichten Analysen und belegen zudem die positiven Effekte auch in der Langzeitwirkung anhand der 48 Wochendaten im Vergleich zu der neueren 1-Jahres Entacapon Studie. Somit unterstützen die hier vorgelegten Analysen ebenfalls den postulierten Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Safinamid.</p>	<p>welcher zu den häufigsten Komplikationen der Parkinsontherapie zählt, keine vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit dadurch die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist. Zudem liegen für die Morbiditätsendpunkte „on-“ und „off“- Zeiten, sowie den UPDRS keine positiven Effekte vor. Für die mittels UPDRS erhobenen Endpunkte lässt sich zudem die Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausschließen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zu einem relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen lässt sich aus den positiven Ergebnissen von Safinamid bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diarrhoen) keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. So lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Daten bzw. der partiell eingeschränkten Aussagekraft vorliegender Daten und der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt kein Zusatznutzen für Safinamid feststellen.</p>

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.
Seite 4	<p><b>2) Anmerkung:</b> In der Dossierbewertung A15-18 kommt das IQWiG auf Seite 4 zu folgendem Schluss: „...Dieses Vorgehen ist aber methodisch nicht adäquat, da es durchaus sinnvoll sein kann Studien mit unterschiedlicher Dauer in einen indirekten Vergleich einzuschließen.“ Und Seite 4, vorletzter Absatz: „Zudem wäre auch eine Prüfung auf Homogenität der Studie BIA-91067-301 in einem gemeinsamen Studienpool mit den 24-Wochen-Entacapon-Studien möglich gewesen“.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Entsprechend den Anmerkungen des IQWiG wurde eine Sensitivitätsanalyse mit den gepoolten Daten von Woche 24 und 48 durchgeführt. Aufgrund von Heterogenität waren die meisten Analysen nicht möglich und erlauben daher keine Aussage (siehe Anhänge „Indirekte Vergleiche Safinamid vs Entacapon_20150903“, „Meta-Analysen Entacapon_kont.EP_20150903“, „Meta-Analysen Entacapon_dichot.EP_RR_20150903“.</p>	Siehe Anmerkungen zum vorherigen Punkt.

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Meta-Analysen Entacapon_dichot.EP_OR_20150903“, „Meta-Analysen Safinamid_kont.EP_20150903“, „Meta-Analysen Safinamid_dichot.EP_20150903“). Daher sollten schon aus methodischer Sicht zur Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Zeitpunkte 24 und 48 Wochen getrennt betrachtet werden.</p> <p>Neben den statistischen Aspekten erscheint das Pooling von 24 und 48 Wochendaten auch aus klinischer Sicht nicht sinnvoll. Die Effekte einer 6 monatigen Behandlung (24 Wochen) werden bereits als bedeutend angesehen. Die Parkinson-Krankheit ist eine chronische, progressive Erkrankung, daher ist der Effekt der Behandlung nach 6 Monaten nicht notwendigerweise gleichzusetzen mit dem Effekt nach 1 Jahr. Wie von IQWiG benannt, erscheint im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse eine längere Studiendauer sinnvoll. Dies wird mit der oben dargestellten separaten Analyse der 48 Wochen Daten versus der 1-Jahresstudie von Entacapon aufgezeigt.</p>	
Seite 19	<p><b>3) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in Kapitel 2.7.2.2, Seite 19, zu der Meta-Analyse von Safinamid an „In der Meta-Analyse der Safinamid-Studien berücksichtigt der pU aus der Studie 016/018 2 Dosis-Arme (50 mg und 100 mg) jeweils im Vergleich mit dem Placebo-Arm der Studie. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da die Daten des Placebo-Arms doppelt in die Auswertung eingehen.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Meta-Analyse im Dossier wurde auf Basis der aggregierten Effektschätzer der beiden Vergleiche durchgeführt. In einer neuen Analyse wurde nun mit einberechnet, dass in beiden Vergleichen dieselbe Placebo-Gruppe verwendet wurde. Dabei wurde für die metrischen Endpunkte ein gemischtes lineares Modell verwendet, in dem der Faktor "Studie" als Zufallseffekt aufgenommen wurde. Die Effektschätzer für die Einzeldosen</p>	<p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Analysen (Berücksichtigung der doppelten Verwendung der Placebo-Gruppe sowie Heterogenitätsanalysen bzgl. Safinamid-Dosierungen</p>

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und für die Kombination der Dosen wurden dann in einem Modell unter Berücksichtigung der einen Placebo-Gruppe berechnet. Diese Effektschätzer und die korrespondierenden 95% Konfidenzintervalle wurden dann für den indirekten Vergleich herangezogen. Für binäre Endpunkte wurden zur Berechnung des Odds Ratios logistische Modelle mit "Studie" als Zufallseffekt verwendet, für die Berechnung des relativen Risikos logarithmische Modelle mit "Studie" als Zufallseffekt.</p> <p>Um die Heterogenität der Studien zu untersuchen, wurde in den jeweiligen Modellen mittels des Interaktionsterms "Studie*Behandlung" in das statistische Modell aufgenommen. Lag keine Heterogenität vor (<math>p &gt; 0,20</math>), so wurden die Metaanalysen für den indirekten Vergleich herangezogen, lag Heterogenität vor, so wurden die Einzelstudien für den indirekten Vergleich verwendet.</p> <p>In weiteren Analysen wurde im jeweiligen Modell unter Ausschluss der Placebo-Gruppe untersucht, ob die Dosen sich bezüglich des Behandlungseffektes unterscheiden. Lag keine Heterogenität zwischen den Dosen vor, so wurden als Hauptanalyse die Dosen gepoolt. Lag Heterogenität zwischen den Dosen vor, so wurden als Hauptanalyse die Ergebnisse pro Dosis herangezogen.</p> <p>In weiteren Analysen wurden die Zeitpunkte Woche 24 und Woche 48 kombiniert. Hierbei wurden für Safinamid die Studien 016, Settle und 018 in Metaanalysen integriert. Der Effekt, dass dieselben Patienten in der 016 wie 018 Studie untersucht wurden, wurde adressiert, indem Modelle für wiederholte Messungen verwendet wurden mit Zufallseffekt "Patient". Dieses Vorgehen korrigiert für die Korrelationen von Wiederholmessungen im gleichen Patienten.</p>	<p>und unt. Studien) wurden innerhalb des Addendums zur Nutzenbewertung durch das IQWiG bewertet. Dabei sind jedoch die Methodik und die Ergebnisse dieser Analysen aus den eingereichten Unterlagen nicht ausreichend nachvollziehbar. Aus diesem Grund konnte für die Nutzenbewertung von Safinamid primär die ursprünglich im Dossier präsentierten Auswertungen herangezogen werden<sup>32</sup>.</p>

<sup>32</sup> Siehe Addendum zur Nutzenbewertung von Safinamid (Auftrag A15-41, Version 1.1) vom 29. Oktober 2015.

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Meta-Analysen zu Entacapon wurde in weiterführenden Meta-Analysen auf Basis aggregierter Daten die Studie BIA-91067-301 aufgenommen und Tests auf Heterogenität mittels ReviewManager 5.3 durchgeführt.</p> <p>Alle Ergebnisse sind im Anhang (Meta-Analysen Entacapon_kont.EP_20150903“, „Meta-Analysen Entacapon_dichot.EP_RR_20150903“, „Meta-Analysen Entacapon_dichot.EP_OR_20150903“) detailliert dargestellt.</p>	
Seite 19	<p><b>4) Anmerkung:</b> In der Dossierbewertung A15-18 merkt IQWiG in Kapitel 2.7.2.2, Seite 19, zu den Sensitivitätsanalysen an:</p> <p>„Der pU führt Sensitivitätsanalyse für die Entacapon-Studien auf Basis der jeweiligen „ITT-Population“ durch. Im Rahmen dieser Analysen verwendet der pU für die Berechnung des Effektmaßes statt der Anzahl der Completer die Anzahl der Patienten in der ITT-Population ohne jedoch die fehlenden Werte in geeigneter Weise zu ersetzen. Dies führt dazu, dass sich in den Sensitivitätsanalysen trotz der größeren Unsicherheit aufgrund der fehlenden Daten die Präzision des Effektschätzers erhöht. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>In den Entacapon-Studien wurden nur Daten für Patienten berichtet, für die Daten zu Baseline und Woche 24 vorlagen. Es gab Patienten mit fehlenden Werten. Die ITT Population umfasst daher mehr Patienten als in den Publikationen berichtet wurden. Um den Effekt des größeren Stichprobenumfangs in der ITT für die metrischen Endpunkte zu untersuchen, wurde in der jeweiligen Sensitivitätsanalyse angenommen, dass der Behandlungseffekt in den Patienten mit Daten und in der ITT Population identisch ist</p>	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(siehe z.B. Tabellen 4-322 und 4.323 des Moduls 4). Der Effektschätzer und das 95% Konfidenzintervall wurden für die ITT Population übernommen und auf deren Basis mit dem größeren Stichprobenumfang der ITT Population die SMD und dessen 95% Konfidenzintervall berechnet. Dieses Vorgehen führt für Entacapon zu engeren Konfidenzintervallen für die SMD in der ITT Population. Die Analyse basiert damit auf der sehr strengen Annahme des gleichen Behandlungseffektes und sollte illustrieren, welche Präzision erwartet werden kann, wenn bei gleichbleibendem Effektschätzer der Stichprobenumfang höher wäre.</p> <p>Für die Entacapon-Studien lagen keine patientenindividuellen Daten vor, so dass eine Imputation der fehlenden Werte nur mittels Simulationsstudien möglich gewesen wäre, welche ebenso mit Unsicherheit behaftet wären und ebenfalls strenge Annahmen verlangen. Auf solche weiterreichenden Sensitivitätsanalysen wurde verzichtet.</p> <p>Für die binären Endpunkte wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da dies ausschließlich Sicherheitsendpunkte betraf und hier in allen Studien die Sicherheitspopulation verwendet wurde.</p>	
Seite 19	<p><b>5) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in Kapitel 2.7.2.2, Seite 19, Formeln an: „Die im Methodenteil angegebenen Formeln zu Meta-Analysen und indirekten Vergleichen (Abschnitte 4.2.5.3 und 4.2.5.6) sind teilweise unklar und inkorrekt (z. B. fehlerhafte Indizes, Division statt Subtraktion).“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den folgenden Formeln zu den indirekten Vergleichen wurden fehlerhafte Indizes für den Standardfehler <math>SE_{AC}</math> und ein Zeichen (Subtraktion statt Division) für die Berechnung der <math>SMD_{AB}</math> korrigiert.</p> <p>Der indirekte Vergleich für metrische Variablen wurde wie folgt berechnet (s. Formel)</p> $SMD_{AB} = SMD_{AC} - SMD_{BC}$ $SE_{AC} = (\text{Oberes } 95\text{-KI} - SMD_{AC}) / 1,96$ $SE_{BC} = (\text{Oberes } 95\text{-KI} - SMD_{BC}) / 1,96$ $SE_{AB} = (SE_{AC}^2 + SE_{BC}^2)^{0,5}$ <p>Das 95%-KI berechnet sich als <math>SMD_{AB} \pm 1,96 * (SE_{AB})</math></p> <p>Der indirekte Vergleich für binäre Variablen wurde wie folgt berechnet (s. Formel)</p> <p>RR:</p> $RR_{AB} = RR_{AC} / RR_{BC}$	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	$SE_{AC} = \ln(\text{Oberes 95\%-KI} / RR_{AC}) / 1,96$ $SE_{BC} = \ln(\text{Oberes 95\%-KI} / RR_{BC}) / 1,96$ $SE_{AB} = (SE_{AC}^2 + SE_{BC}^2)^{0,5}$ <p>Das 95%-KI berechnet sich als <math>e^{\ln RR_{AB} \pm 1,96 * (SE_{AB})}</math></p> <hr/> <p style="text-align: center;">OR:</p> $OR_{AB} = OR_{AC} / OR_{BC}$ $SE_{AC} = \ln(\text{Oberes 95\%-KI} / OR_{AC}) / 1,96$ $SE_{BC} = \ln(\text{Oberes 95\%-KI} / OR_{BC}) / 1,96$ $SE_{AB} = (SE_{AC}^2 + SE_{BC}^2)^{0,5}$ <p>Das 95%-KI berechnet sich als <math>e^{\ln OR_{AB} \pm 1,96 * (SE_{AB})}</math></p>	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 18	<p><b>6) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in Kapitel 2.7.2.2, Seite 18, an: „Abweichende Angaben zwischen Dossier und Studienberichten“</p> <p>„Einerseits wird von der Durchführung einer LOCF-Analyse gesprochen, andererseits finden sich Angaben, dass nur Patienten mit vorhandenem Endwert in die Analyse eingehen (z. B. Endpunkt „off“-Zeit, Nichtberücksichtigungsanteil 5,1 %).“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Im Dossier wurde in den Fußnoten zu den entsprechenden Tabellen genannt, dass Patienten mit vollständigen Daten zu Baseline und Woche 24 in die Analyse eingingen, zudem wurde genannt, dass LOCF verwendet wurde, wenn Werte zu Woche 24 fehlten. Das IQWiG sieht hier eine Diskrepanz. Gemeint war folgender Sachverhalt: Fehlende Werte zu Woche 24 wurden per LOCF ersetzt. Wenn der Baseline-Wert fehlte oder der Woche 24 Wert nicht durch LOCF ersetzt werden konnte, da keine Werte zu früheren Zeitpunkten vorlagen, wurden die Patienten nicht in die Analyse aufgenommen. Wenn der Baseline-Wert verfügbar war und der Wert zu Woche 24 ebenfalls vorhanden oder per LOCF imputiert werden konnte, so wurde der Patient in die Analyse aufgenommen, bzw. der Patient gezählt als vollständig im Sinne des Baseline-Wertes und des Wertes zu Woche 24.</p>	
Seite 18	<p><b>7) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in Kapitel 2.7.2.2, Seite 18, an: „Abweichende Angaben zwischen Dossier und Studienberichten“</p> <p>„Zudem zeigen sich Abweichungen zwischen den entsprechenden Analysen im Dossier und im Studienbericht hinsichtlich Ausgangswerten und Effektschätzern (z. B. Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„off“-Zeit, Ausgangswert im 50 mg Safinamid-Arm laut Modul 4 A 5,10 ± 1,929 Stunden, laut Studienbericht 5,2 ± 2,08 Stunden).“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert korrekterweise, dass es Diskrepanzen zwischen den in den CSRs und den im Dossier dargestellten Analysen gibt. Dieses basiert auf Korrekturen der ADaM Datenbanken nach Fertigstellung der CSRs. Diese Korrekturen waren notwendig, um Fehler in den Datenbanken zu beheben. Die Änderungen führten dann zu unterschiedlichen Ergebnissen in den CSRs und dem Dossier. Ziel von Zambon war es, die Analysen auf der letzten Version der Datenbanken, die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eingereicht wurde, zu präsentieren. Daher wurden Diskrepanzen zwischen den Analysen bewusst in Kauf genommen.</p>	
Seite 18	<p><b>8) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in Kapitel 2.7.2.2, Seite 18, an: „Abweichende Angaben zwischen Dossier und Studienberichten“</p> <p>„Zudem zeigen sich auch Diskrepanzen zwischen in Modul 4 A dargestellten Ausgangswerten der Studie 016 und der zugehörigen Extensionsstudie 018. Obwohl es sich um dieselbe Studie handelt, unterscheiden sich die Ausgangswerte.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die abweichenden Angaben zu den Ausgangswerten beziehen sich auf zwei unterschiedliche Punkte. Zum einen bezüglich der Demographie zu Alter und Gewicht, zum anderen bezüglich der metrischen Wirksamkeitsendpunkte.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p>In der Demographie wurden für die Studie 018 für Alter und Gewicht fälschlicherweise nicht für alle Patienten die Werte zum Ausgangszeitpunkt der 016 dargestellt, sondern teilweise der Ausgangswert der Studie 018 herangezogen. Die Analyse wurde für die Stellungnahme korrigiert. Die korrekten Werte sind in folgender Tabelle dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Demographie und Baseline Charakteristika der Studie 018 für die Variablen Alter und Gewicht auf Basis der Ausgangswerte der Studie 016</b></p> <table border="1" data-bbox="286 810 1361 1289"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Studie 018</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Safinamid 50 mg (N=223)</th> <th>Safinamid 100 mg (N=224)</th> <th>Placebo (N=222)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (Jahre)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>223</td> <td>224</td> <td>222</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>60,10 (9,66)</td> <td>60,07 (9,19)</td> <td>59,37 (9,41)</td> </tr> <tr> <td>Gewicht (kg)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>223</td> <td>224</td> <td>222</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>63,08 (12,40)</td> <td>63,24 (13,90)</td> <td>64,22 (13,31)</td> </tr> </tbody> </table>		Studie 018				Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)	Alter (Jahre)				n	223	224	222	MW (SD)	60,10 (9,66)	60,07 (9,19)	59,37 (9,41)	Gewicht (kg)				n	223	224	222	MW (SD)	63,08 (12,40)	63,24 (13,90)	64,22 (13,31)	
	Studie 018																																	
	Safinamid 50 mg (N=223)	Safinamid 100 mg (N=224)	Placebo (N=222)																															
Alter (Jahre)																																		
n	223	224	222																															
MW (SD)	60,10 (9,66)	60,07 (9,19)	59,37 (9,41)																															
Gewicht (kg)																																		
n	223	224	222																															
MW (SD)	63,08 (12,40)	63,24 (13,90)	64,22 (13,31)																															

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die metrischen Wirksamkeitsendpunkte unterscheiden sich die Ausgangswerte für die Studien 016 und 018, da die Analyse nur Patienten enthielt, für welche ein Ausgangswert und ein Wert (inklusive Imputation mit LOCF) zu Woche 24 (Studie 016) bzw. Woche 48 (Studie 018) vorlag. Für Woche 48 lagen dabei mehr Werte vor, da in einigen Patienten, für die zu Woche 24 keine Werte vorlagen, zu späteren Zeitpunkten Daten vorlagen, entweder zu Woche 48 oder per LOCF als Imputation zu Woche 48, so dass in der Studie 018 insgesamt mehr Patienten mit Werten in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Zum Beispiel wurden für den Endpunkt "On-Zeit" in der Studie 016 insgesamt 210 von 223 Patienten unter Safinamid in die Analyse der Woche 24 eingeschlossen, in der Studie 018 lagen dagegen für Woche 48 für Safinamid Daten für 215 von 223 Patienten vor (siehe Tabelle 4-17 in Modul 4). Die Ausgangswerte unterscheiden sich damit, da unterschiedlich viele Patienten für die Analyse des Ausgangswerts eingeschlossen wurden.</p>	
Seite 23	<p><b>9) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in Kapitel 2.7.2.5, Seite 23, "Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE" an:</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Unterschied in den berichteten Inzidenzraten zu Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse begründet sich aus der Nicht-Berücksichtigung der Todesfälle während der Studie als UE, welches zum Therapieabbruch führte. Die Todesfälle wurden in der vorliegenden neuen Analyse der Therapieabbrüche wegen UE berücksichtigt. Die sich daraus ergebenden Unterschiede in den indirekten Vergleichen führen dabei zu keiner Abweichung in Bezug auf die Bewertung eines geringeren oder größeren Schadens.</p>	<p>Im indirekten Vergleich zeigten sich für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	Die Ergebnisse zu den Abbrüchen finden sich im Anhang („Indirekte Vergleiche Safinamid vs Entacapon_20150903“, Meta-Analysen Entacapon_kont.EP_20150903“, „Meta-Analysen Entacapon_dichot.EP_RR_20150903“, „Meta-Analysen Entacapon_dichot.EP_OR_20150903“, „Meta-Analysen Safinamid_kont.EP_20150903“, „Meta-Analysen Safinamid_dichot.EP_20150903“).				
Seite 31	<p><b>10) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in 4.3, auf Seite 31, einen „Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung“ an:</p> <p>„Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.</p> <p>Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.3 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Annex IIB des EPAR) vollständig. Der pU weist darauf hin, dass ein Annex IV zum EPAR nicht vorliegt. In Abschnitt 3.4.4 des Dossiers sollen die im Risk-Management-Plan vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung benannt werden. Diese Angaben fehlen vollständig. Damit ist das Vorgehen des pU nicht adäquat.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die Übersichtstabelle mit vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem Risk-Management-Plan [2] ist im Folgenden eingefügt.</p> <p><b>Tabelle 3 Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung</b></p> <table border="1" data-bbox="293 1313 1417 1394"> <tr> <td data-bbox="293 1313 613 1394"><b>Sicherheitsbedenken</b></td> <td data-bbox="613 1313 1043 1394"><b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b></td> <td data-bbox="1043 1313 1417 1394"><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b></td> </tr> </table>	<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<p><u>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:</u></p> <p>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xadago® (Wirkstoff: Safinamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2015):</p> <p><a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf</a></p> <p>Im Allgemeinen kann Xadago zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern</p>
<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>			

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>			
	Dyskinesien	<p>Warnung in der Fachinformation, dass Dyskinesien mit Safinamid auftreten können, und sich bei Patienten mit bestehenden Dyskinesien verschlimmern können.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p>	<p>Vorgeschlagene Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen.</p>	<p>(SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Xadago und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Xadago in Betracht gezogen werden.</p> <p>Zwischen dem Absetzen von Xadago und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen.</p>
	Teratogenität	<p>Frauen im gebärfähigen Alter ist anzuraten, während der Safinamid-Therapie nicht schwanger zu werden. Xadago sollte während der Schwangerschaft und bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.</p> <p>Safinamid sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet wird.</p>	<p>Vorgeschlagene Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen.</p>	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Safinamid sollte Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht verabreicht werden.</p> <p>Überwachung hinsichtlich möglicher Schwangerschaft und die Bestimmung des Ergebnisses.</p> <p>Aufgeführt in: Fachinformation Abschnitt 4.6</p>		
	<p>Gefahr einer Netzhautdegeneration bei PK mit Safinamid behandelten Patienten</p>	<p>Periodische Risikobewertung durch die Auswertung der akkumulierten Daten hinsichtlich Netzhautereignissen.</p> <p>Um das Auftreten von Netzhautereignissen bei unter Safinamid behandelten Patienten und deren möglichen Zuschreibung zu bestimmen</p>	<p>Regelmäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einschließlich Vervollständigung der gezielten Follow-up-Fragebögen für alle Spontanmeldungen von Netzhautereignissen, um auf potentielle Assoziationen mit Safinamid schließen zu können.</p> <p>Eine umfassende Liste der Begriffe (HLGT und HLT)</p>	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
			wird aktualisiert, hinweisend auf eine Netzhautdegeneration, Retina-Atrophie und Makula-Degeneration.	
	Gefahr von Netzhautdegeneration bei Patienten mit gegenwärtiger oder anamnestisch bekannter Netzhauterkrankung	Sollte nicht Patienten mit ophthalmologischer Vorgeschichte verabreicht werden, um sie nicht einem erhöhten Risiko möglicher Netzhautwirkungen auszusetzen (z.B. Albinismus-Patienten, Patienten mit positiver Familienanamnese für Netzhauterkrankungen, Retinitis pigmentosa, jede aktive Retinopathie oder Uveitis).  Aufgeführt in Fachinformation: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	Vorgeschlagene Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen.	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	Schwere Leberinsuffizienz	<p>Aufgeführt in Fachinformation: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist kontraindiziert</p> <p>Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen</p> <p>Gabe von Safinamid bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist kontraindiziert</p> <p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>Vorsicht ist geboten, sollte die Behandlung mit Safinamid bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion eingeleitet werden. Schreitet</p>	Vorgeschlagene Routine- maßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen.	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Einschränkung der Leberfunktion vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte Xadago abgesetzt werden.	
	Impulskontrollstörung (IKS)	<p>Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>Impulskontrollstörungen können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin- Agonisten und / oder dopaminergen Therapien behandelt werden. Auch bei Anwendung anderer MAO-Hemmer wurden bereits Fälle von IKS berichtet. Safinamid wurde bisher nicht mit einem zunehmenden Auftreten von IKS in Verbindung gebracht.</p> <p>Patienten und Betreuer sollten besonders auf die verhaltensbezogenen Symptome von IKS aufmerksam gemacht werden,</p>	Vorgeschlagene Routine- maßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen.

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>die bei mit MAO-Hemmern behandelten Patienten beobachtet wurden, z. B. Fälle von Zwangshandlungen, Zwangsgedanken, Spielsucht, verstärkter Libido, Hypersexualität, impulsivem Verhalten und zwanghaftem Ausgeben von Geld oder Kaufsucht.</p>			
	<p>Gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern, serotonergen Drogen und / oder Pethidin</p>	<p>Vermeidung der Risiken einer Interaktion durch angemessene Auswaschphase (7 Tage).</p> <p>Aufgeführt in Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen und Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.</p>	<p>Vorgeschlagene Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen.</p>	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendung bei Patienten <30 Jahre oder Patienten >75 Jahre	Keine Maßnahmen	NA	
	Auswirkungen einer Überdosis	Im Falle einer beträchtlichen Überdosis sollte die Xadago-Behandlung abgebrochen und nach klinischer Indikation eine unterstützende Behandlung erfolgen.  Aufgeführt in Fachinformation: Abschnitt 4.9 Überdosierung	Vorgeschlagene Routine- maßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen.	
	Behandlung von Patienten mit schwerer, deaktivierender Spitzendosis oder biphasischer Dyskinesie oder mit unvorhersehbaren oder weit schwingenden Fluktuationen.	Nichts vorgeschlagen	NA	
	Patienten, die einer stereotaktischen Operation zur Behandlung	Nichts vorgeschlagen	NA	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Parkinson-Krankheit unterzogen wurden			
	Anwendung bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, einschließlich Psychose, bipolarer Störung oder einer schweren Depression	Nichts vorgeschlagen	NA	
	Langfristige Gabe > 3 Jahre	Nichts vorgeschlagen	NA	
	Verwendung von Safinamid begleitend mit BCRP-Substraten	<p>Fachinformation</p> <p>Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:</p> <p>Daher sollte zwischen der Anwendung einer Dosis Safinamid und Arzneimitteln, die BCRP-Substrate mit <math>T_{max} \leq 2</math> Stunden sind (z. B. Pitavastatin, Pravastatin, Ciprofloxacin,</p>	Vorgeschlagene Routinemaßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen.	

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Methotrexat, Topotecan, Diclofenac oder Glyburid) ein Zeitintervall von 5 Stunden eingehalten werden.		
	Hemmung von Amidasen, die am Stoffabbau von Safinamid zu NW-1153 beteiligt sind, und eventuell die Exposition in Bezug auf Safinamid erhöhen kann	Nichts vorgeschlagen	NA	
Seite 27	<p><b>11) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in Kapitel 3.1.3, auf Seite 27, zu „GKV-Patienten in der Zielpopulation an“:</p> <p>„Aufgrund der überschätzten Prävalenz ist die vom pU ausgewiesene Größe der GKV-Zielpopulation insgesamt überschätzt. Wird die vom pU genannte Anzahl diagnostizierter Patienten, die medikamentös behandelt werden, durch die Angabe des Morbi-RSA ersetzt und werden die Patienten in Hoehn und Yahr Stadium 5 berücksichtigt, resultiert eine geringere GKV-Zielpopulation in Höhe von 53 100 (45 200 bis 61 100).“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>			Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Spanne von 45 200 bis 61 100 GKV-Versicherten in der Zielpopulation zugrunde. Die Spanne basiert auf Angaben des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA). Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Spanne an Patientenzahlen (74 000 bis 100 000)

Stellungnehmer: Zambon S.p.A

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zambon schließt sich der Berechnung „GKV-Patienten in der Zielpopulation“ basierend auf den genannten Datenquellen an.	ist von einer Überschätzung der Zielpopulation auszugehen.
Seite 30	<p><b>12) Anmerkung:</b> IQWiG merkt in Kapitel 3.3 auf Seite 30 in „Konsequenzen für die Bewertung“ an:</p> <p>„Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Safinamid sind in der Größenordnung plausibel. Bei den vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichs-therapien wurde auf Grundlage der DDDs gerechnet, obwohl mit Ausnahme von Rasagilin [32] und Tolcapon [29] die Fachinformationen eine Dosis-Spanne angeben. Des Weiteren wurden Arzneimittelkosten teilweise falsch berechnet und Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen nicht oder nicht vollständig berücksichtigt. Aus diesem Grund wurden eigene Berechnungen für die Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichs-therapie durchgeführt. Dies trifft nicht für die Jahrestherapiekosten pro Patient für Rasagilin zu, diese Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.“</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Zambon schließt sich den Berechnungen für die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Bial - Portela C S.A. Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients With "Wearing-off" Phenomenon [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 06.01.2015 [Zugriff am 04.09.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568073>.
2. European Medicines Agency. Risk Management Plan (RMP) XADAGO (safinamide) 50 mg and 100 mg film coated tablets. V01 15/05/2015. 2015.

## 5.2 Stellungnahme Professor Ebersbach

Datum	22.August 2015
Stellungnahme zu	Stellungnahme Safinamid – 2015-015-15-D-168
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Georg Ebersbach Facharzt für Neurologie, Chefarzt Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen / Parkinson Paracelsusring 6a 14547 Beelitz-Heilstätten &gt;&gt;</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Georg Ebersbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im aktuellen Verfahren zur Nutzenbewertung von Safinamid gemäß § 35a SGB V wird der COMT-Hemmer Entacapon als Komparator verwendet. Dies ist insofern schlüssig, als dass Entacapon ebenfalls zur Behandlung von Wirkfluktuationen bei der Parkinson-Erkrankung eingesetzt wird. Gleichzeitig bleiben durch die Fokussierung auf diesen Komparator wichtige Alleinstellungsmerkmale von Safinamid unberücksichtigt, durch die dieses Präparat zu einer Bereicherung der medikamentösen Interventionsmöglichkeiten in der klinischen Praxis wird. Als seit 25 Jahren in der Parkinson-Versorgung tätiger Kliniker (aktuell Behandlung von jährlich ca. 1000 stationären und 800 ambulanten Patienten) möchte ich diese Aspekte im Folgenden zusammenfassend darstellen.</p>	
<p><b>1.) Interaktionen mit Antidepressiva im Vergleich zu anderen MAO-B-Inhibitoren:</b></p> <p>Sowohl Selegilin als auch Rasagilin werden schon seit vielen Jahren als MAO-B-Hemmer in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung eingesetzt. Bei beiden Präparaten handelt es sich um irreversible MAO-B-Hemmer mit potentiellen Interaktionsrisiken bei gleichzeitiger Gabe monoaminergischer Antidepressiva, insbesondere aus der Substanzgruppe der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI).</p> <p><u>Die Fachinformation zu Selegilin<sup>33</sup> gibt vor:</u></p>	

<sup>33</sup> Fachinformation Antiparkin. Meda Pharma GmbH & Co. KG. Stand Juni 2008

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Georg Ebersbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selegilin darf nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die folgende Substanzen enthalten</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), z.B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin. Substanzen, die eine Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, sollten frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Selegilin eingenommen werden, und sie müssen mindestens eine Woche lang abgesetzt sein (bei Fluoxetin mindestens 5 Wochen), bevor die Therapie mit Selegilin begonnen wird.</li><li>• Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) (Venlafaxin)</li><li>• trizyklische Antidepressiva</li></ul> <p><u>Die Fachinformation zu Rasagilin<sup>34</sup> gibt vor:</u> Bei gleichzeitiger Anwendung mit SSRI, SNRI, trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern sind schwere unerwünschte Wirkungen berichtet worden. Seit Markteinführung wurden bei Patienten, die gleichzeitig mit Antidepressiva/SNRI und Rasagilin behandelt wurden, Fälle eines Serotonin-Syndroms in Verbindung mit Agitation, Verwirrungszuständen, Rigidität, Pyrexie und Myoklonus berichtet. In den klinischen Rasagilin Studien war die gleichzeitige Behandlung mit Fluoxetin oder Fluvoxamin und Rasagilin nicht gestattet. Folgende Antidepressiva und Dosierungen waren jedoch in den Rasagilin Studien erlaubt: Amitriptylin ≤50mg/Tag, Trazodon</p>	

<sup>34</sup> Fachinformation Azilect 1mg Tabletten. Teva. Stand November 2013

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Georg Ebersbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>≤100mg/Tag, Citalopram ≤20 mg/Tag, Sertralin ≤100mg/Tag und Paroxetin ≤30 mg/ Tag. Im Rahmen des klinischen Rasagilin- Programms, in dem 115 Patienten gleichzeitig mit Rasagilin und trizyklischen Antidepressiva behandelt wurden und 141 Patienten gleichzeitig Rasagilin und SSRI/SNRI erhielten, traten keine Fälle eines Serotonin-Syndroms auf.</p> <p>Demgegenüber kann Safinamid als reversibler Inhibitor der MAO-B ohne Begrenzung auf vorgegebene Maximaldosen in Kombination mit SSRI (außer Fluoxetin und Fluvoxamin), SNRI und trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva eingesetzt werden<sup>35</sup>. Angesichts der Prävalenz depressiver Störungen von ca. 40% als Ko-Morbidität der Parkinson-Erkrankung<sup>36</sup> und entsprechend häufiger antidepressiver Ko-Medikation stellt das geringere Interaktionspotential von Safinamid einen wesentlichen und im klinischen Alltag relevanten Vorteil dar.</p>	<p><u>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</u> Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xadago® (Wirkstoff: Safinamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2015): <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf</a> Im Allgemeinen kann Xadago zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von Xadago und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit Xadago in Betracht gezogen werden.</p>

<sup>35</sup> Fachinformation Xadago 50mg Filmtabletten und Xadago 100mg Filmtabletten. Zambon. Stand Februar 2015

<sup>36</sup> Storch A et al.: Depression in Parkinson's disease. Part 1: epidemiology, signs and symptoms, pathophysiology and diagnosis. Fortschr Neurol Psychiat 2008; 76: 715–724

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2.) Behandlung von medikamentös induzierten Hyperkinesen.</b>                      Medikamentös induzierte Hyperkinesen sind ein Hauptproblem der medikamentösen Langzeittherapie bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung. Hyperkinesen wirken sich negativ auf die Lebensqualität aus und limitieren den Einsatz von Levodopa. Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Dyskinesien spielen gesteigerte glutamaterge kortikale Efferenzen zu den Zielstrukturen in den Basalganglien. Als Therapie zur Behandlung von Dyskinesien wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie<sup>37</sup> die Anwendung von Amantadin als anti-glutamaterg wirksames Pharmakon empfohlen. Alle weiteren oral-medikamentösen Therapiealternativen beinhalten eine Reduzierung von Levodopa mit möglichen negativen Auswirkungen auf die Motorik. Safinamid bietet durch die Hemmung der Glutamat-Freisetzung ebenfalls ein anti-</p>	<p>Zwischen dem Absetzen von Xadago und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen.</p> <p><u>Dyskinesien</u> gehören zu den zentralen Komplikationen im Verlauf der Parkinsontherapie. In den Safinamid-Studien wurden Dyskinesien mittels der Dyskinesia Rating Scale sowie der UPDRS Teil IV untersucht. Zum Zwecke des indirekten Vergleiches wurde jedoch aus den Safinamid-Studien 016 und SETTLE der Anteil der Patienten betrachtet, bei denen Dyskinesien – erfasst mittels des MedDRA PT<sup>39</sup> „Dyskinesien“ – aufgetreten sind. In den Entacapon-Studien wurde dieser Endpunkt nicht anhand von spezifischen Instrumenten erhoben, sondern es liegen für die einzelnen Studien Auswertungen vor, die auf unterschiedlichen Operationalisierungen basieren. So wurden in der Studie CSG neben Dyskinesien auch Hyperkinesien erfasst, in der Studie NSG wird hingegen die Verschlechterung und in der Studie UK-IESG die Zunahme von Dyskinesien berichtet. Für die Studie PSG ist die Operationalisierung in der Publikation nicht näher beschrieben. Die unterschiedlichen Operationalisierungen der Dyskinesien spiegeln sich auch in unterschiedlichen Anteilen an Patienten mit Dyskinesien in den verschiedenen Studien wieder. Hinzu kommt, dass sich selbst zwischen den beiden Safinamid-Studien Heterogenität für den Endpunkt Dyskinesien zeigt.</p>

<sup>37</sup> Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Extrapyramidalmotorische Störungen. Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Stand: September 2012

<sup>39</sup> MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities), berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, PT: Preferred Term „Dyskinesia“.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dyskinestisches Wirkpotential, dass auch klinisch in einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit Hyperkinesen belegt werden konnte<sup>38</sup>. Gegenüber Amantadin bietet Safinamid wesentliche Vorteile, da die Anwendung von Amantadin bei einem sehr hohen Anteil der Patienten kontraindiziert oder risikoreich ist<sup>37</sup>. Dies betrifft vor allem ältere Patienten mit neuropsychiatrischen Komplikationen (insbesondere Halluzinationen), Patienten mit Verlängerung der QT-Zeit im EKG oder Ko-Medikation mit QT-Zeit verlängernden Pharmaka, Patienten mit Prostatavergrößerung bzw. Restharn, Patienten mit Niereninsuffizienz und Patienten mit Neigung zu Ödemen oder Hautreaktionen. Für diese große Risikopopulation ist Safinamid die einzige Möglichkeit einer anti-glutamatergen Behandlung von Dyskinesien.</p>	<p>Das Auftreten von Dyskinesien ist unter anderem von der eingesetzten Levodopa-Dosis und der gegebenen Anpassungsmöglichkeit während des Studienverlaufs abhängig. Dies war in den Studien jedoch in unterschiedlichem Umfang möglich. Dementsprechend lag die Levodopa-Dosis in allen Entacapon-Studien am Ende der Studie über dem Ausgangswert zu Studienbeginn. In den Safinamid-Studien war die Dosis hingegen entweder gesunken (Studie 016) oder nur geringfügig gestiegen (SETTLE).</p> <p>Daher ist es nicht möglich, die vorliegenden Auswertungen zu Dyskinesien in den indirekten Vergleich einzuschließen und es liegen keine hinreichend interpretierbare Auswertungen für diesen für die Bewertung von Parkinsonmedikamenten wichtigen Endpunkt vor.</p>
<p>Zusammenfassend hat Safinamid durch sein gute Verträglichkeit und das geringe Interaktionspotential bereits jetzt einen festen Platz in der Behandlung von Wirkfluktuationen und medikamentös induzierten Dyskinesien. Aus den oben dargestellten Vorteilen gegenüber anderen MAO-B-Hemmern und gegenüber Amantadin ergibt sich, dass Safinamid für viele Patienten eine Behandlungsoption eröffnet, die bisher aufgrund von Interaktionsrisiken oder manifesten Therapiekomplikationen nicht suffizient medikamentös eingestellt werden konnten.</p>	<p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Dyskinesien, welcher zu den häufigsten Komplikationen der Parkinsontherapie zählt, keine vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit dadurch die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist. Zudem liegen für die Morbiditätsendpunkte „on-“ und „off“- Zeiten, sowie den UPDRS keine positiven Effekte vor. Für die mittels UPDRS erhobenen Endpunkte lässt sich zudem die Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausschließen.</p>

<sup>38</sup> Borgohain R. et al.: Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014, Vol. 29 (10): 1273-1280

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Georg Ebersbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zu einem relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen lässt sich aus den positiven Ergebnissen von Safinamid bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diarrhoen) keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. So lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Daten bzw. der partiell eingeschränkten Aussagekraft vorliegender Daten und der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt kein Zusatznutzen für Safinamid feststellen.</p> <p>In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

Fachinformation Antiparkin. Meda Pharma GmbH & Co. KG. Stand Juni 2008

Fachinformation Azilect 1mg Tabletten. Teva. Stand November 2013

Fachinformation Xadago 50mg Filmtabletten und Xadago 100mg Filmtabletten. Zambon. Stand Februar 2015

Storch A et al.: Depression in Parkinson's disease. Part 1: epidemiology, signs and symptoms, pathophysiology and diagnosis. Fortschr Neurol Psychiat 2008; 76: 715–724

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel Extrapiramidalmotorische Störungen. Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Stand: September 2012

Borghain R. et al.: Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. Mov Disord 2014, Vol. 29 (10): 1273-1280

### 5.3 Stellungnahme Professor Jost

Datum	04. September 2015
Stellungnahme zu	Stellungnahme Safinamid – 2015-015-15-D-168
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Wolfgang Jost Chefarzt Parkinson-Klinik Wolfach GmbH & Co KG Kreuzbergstr. 12-24 77709 Wolfach

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Wolfgang Jost

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Parkinson-Erkrankung ist eine unheilbare, langsam voranschreitende neurodegenerative Erkrankung, bei der aus ungeklärten Gründen dopaminproduzierende Nervenzellen in der Substantia nigra, die hauptsächlich die motorische Koordination und Feinabstimmung von Bewegungen steuert, zunehmend absterben, was zu den typischen Kardinalsymptomen wie Tremor, Rigor und Bradykinese führt [3]. Diese Symptome lassen sich über eine gewisse Zeit mit den zur Verfügung stehenden Parkinson-Medikamenten gut kontrollieren. Im derzeitigen Behandlungsumfeld wird häufig L-Dopa, das in allen Krankheitsstadien eingesetzt werden kann, für die Behandlung der Parkinson-Symptome in Betracht gezogen [5]. Die Langzeitanwendung von L-Dopa ist mit beeinträchtigenden Komplikationen wie motorischen Fluktuationen und Dyskinesien verbunden [6,7]. Fluktuationen und Dyskinesien stellen im klinischen Alltag nach wie vor eine große Herausforderung dar, da sie durch vorhandene Therapiealternativen (z.B. COMT-Inhibitoren) nicht gut kontrollierbar sind. Daraus ergibt sich ein erheblicher Bedarf an neuen Therapieoptionen, die zu einer Verlängerung der „on“-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien führen und die Lebensqualität der Patienten verbessern.</p> <p>Meine Expertise in der Indikation Morbus Parkinson begründet sich auf eine Tätigkeit von 25 Jahren in der Versorgung von Parkinson-Patienten. Aktuell behandle ich ca. 1250 Patienten stationär und 300 Patienten ambulant pro Jahr in der Parkinson-Klinik in Wolfach.</p>	

Safinamid verfügt über einen dualen Wirkmechanismus, der sowohl auf der dopaminerge als auch auf das glutamaterge System abzielt. Aufgrund seiner zentralen Wirkweise (im Gegensatz zu Entacapon, das als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wurde) greift Safinamid nicht nur über eine Hemmung der MAO-B in das Neurotransmittersystem ein (Verlängerung der L-Dopa-Wirkung), sondern scheint auch Effekte auf das glutamaterge System zu haben. Hierdurch können motorische und nicht-motorische Symptome zusätzlich positiv beeinflusst werden. Im klinischen Alltag beobachte ich, dass die mit Safinamid behandelten Patienten einen Zugewinn an Lebensqualität haben, da sie sich aktiver und wacher fühlen und ihre Stimmung sich bessert. Somit können sie beispielsweise besser an ihren Bewegungstherapien teilnehmen und ihre sozialen Kontakte pflegen.

In den klinischen Studien mit Safinamid wurde klar die Wirksamkeit auf die „On“-Zeit gezeigt, was ich im klinischen Alltag bestätigen kann. In der Studie 016<sup>40</sup> wurde ein positiver Effekt auf Dyskinesien beobachtet, in der Studie 018 wurde gezeigt, dass Safinamid Dyskinesien über einen Zeitraum von 2 Jahren nicht verschlimmert<sup>41</sup>. Safinamid 100mg zeigt sogar einen positiven Effekt auf Dyskinesien, der in bestimmten Patientengruppen signifikant war<sup>42</sup>. Dies stellt eine Differenzierung und einen positiven Zusatznutzen gegenüber Entacapon dar, da Entacapon in der Stride-PD<sup>43</sup> Studie keinen Effekt auf Dyskinesien zeigte.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils gegenüber Entacapon ist festzuhalten, dass Safinamid weniger Nebenwirkungen verursacht. Gerade

In der Gesamtbewertung der Nutzenbewertung von Safinamid wird insbesondere berücksichtigt, dass sich in dem indirekten Vergleich für den Endpunkt Dyskinesien, welcher zu den häufigsten Komplikationen der Parkinsontherapie zählt, keine vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit dadurch die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist. Zudem liegen für die Morbiditätsendpunkte „on-“ und „off“- Zeiten, sowie den UPDRS keine positiven Effekte vor. Für die mittels UPDRS erhobenen Endpunkte lässt sich zudem die Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausschließen.

<sup>40</sup> Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29(2):229-237.

<sup>41</sup> Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1273-80.

<sup>42</sup> Cattaneo C, LaFerla R, Bonizzoni E, Sardina M. Long-term effects of safinamide on dyskinesia in mid- to late-stage Parkinson's disease: a post-hoc analysis. *Journal of Parkinson's disease* 2015 (5): 475-481. In Press.

<sup>43</sup> Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):18-27

<p>hinsichtlich des Auftretens von Diarrhöen ist Safinamid deutlich gegenüber Entacapon abzugrenzen. Diarrhöen stellen immer wieder eine Therapielimitation für Entacapon dar, die zudem deutlich die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt. Safinamid ist nicht mit dem Auftreten von Diarrhöen assoziiert. Im Allgemeinen ist das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Safinamid außerordentlich gut, es zeigen sich selbst nach 2 Jahren Therapiedauer keine Signale für besonders zu berücksichtigende Nebenwirkungen<sup>41</sup>. Positiv hervorzuheben ist, dass keine diätetischen Maßnahmen berücksichtigt werden müssen, was für die Patienten eine Erleichterung im Alltag darstellt.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zu einem relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen lässt sich aus den positiven Ergebnissen von Safinamid bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diarrhoe) keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. So lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Daten bzw. der partiell eingeschränkten Aussagekraft vorliegender Daten und der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt kein Zusatznutzen für Safinamid feststellen.</p>
<p>Das IQWiG bemängelte, dass die Studie BIA-91067-301 nicht berücksichtigt wurde. Sie weist eine Studiendauer von 1 Jahr auf. Die Safinamidstudien haben eine Dauer von 6 bzw 24 Monaten und unterscheiden sich somit deutlich von der Studie BIA-91067-301. Aus klinischer Sicht ist anzumerken, dass es nicht sinnvoll ist, Studien mit dieser großen zeitlichen Diskrepanz in einer Metaanalyse zusammenzufassen, da es sich bei der Parkinson-Erkrankung um eine chronische und vor allem progrediente Krankheit handelt, die sich innerhalb von 6 Monaten so weit verändern kann, dass erzielte Therapieeffekte zu solch unterschiedlichen Zeitpunkten nicht vergleichbar sind.</p>	<p>Da keine vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon (jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa und weiteren Parkinsonmedikamenten) vorliegen, werden zum Nachweis des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten eines indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber Entacapon jeweils in der Zusatztherapie zu Levodopa mit Placebo als Brückenkomparator vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt für den indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein: zwei Studien auf der Safinamid-Seite (O16 und SETTLE) und vier Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Bei der Überprüfung der Registerrecherche des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Dossierbewertung<sup>44</sup> wurde festgestellt, dass auf der Entacapon-Seite zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien die Studie BIA-91067-301 hätte eingeschlossen werden können, da anhand der Registereinträge angenommen wurde, dass die Studiendauer dieser Studie 52-Wochen betrug. Für die Studie BIA-91067-301 lag bis zum Zeitpunkt des Stellungnahmeverfahrens ein Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov mit einem Ergebnisbericht mit Daten für einen Erhebungszeitraum von einem Jahr vor. Ein Einschluss dieser Studie in den Studienpool hätte einen Vergleich der (Langzeit-)Daten gegenüber Safinamid zum Zeitpunkt 48 Wochen ermöglicht. Zudem</p>

<sup>44</sup> Siehe IQWiG Nutzenbewertung vom 13.08.2015, IQWiG-Bericht – Nr. 319, A15-41

	<p>wären über den Einschluss dieser Studie vergleichende Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) verfügbar gewesen.</p> <p>Der dem indirekten Vergleich zugrundeliegende Studienpool wurde damit in der Dossierbewertung vom 13. August 2015 als unvollständig beurteilt und folglich nicht bewertet. Der Sponsor der Studie BIA-91067-301 hat in seiner schriftlichen Stellungnahme eingeräumt, dass es sich bei der im Registereintrag angegebenen Studiendauer um eine fehlerhafte Angabe handelt und die Studiendauer und damit der Erhebungszeitpunkt der publizierten Daten 14 - 15 Wochen nach Studienbeginn ist. Der Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde zum 17. September 2015 von Seiten des Sponsors korrigiert<sup>45</sup>. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um Aussagen für die Bewertung von Arzneimitteln abzuleiten, da eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz angesehen wird. Deshalb werden die im Rahmen des Stellungsverfahrens nachgereichten Auswertungen und Neuberechnungen des indirekten Vergleichs unter Einbezug der als fehlend identifizierten Studie BIA-91067-301 nicht weiter berücksichtigt.</p>
<p>Zusammenfassend kann ich feststellen, dass Safinamid eine wertvolle Zusatztherapie für die Behandlung der Parkinson-Erkrankung darstellt. Es verfügt über die oben ausgeführten zusätzlichen Therapieeffekte, die von den bisher verfügbaren Optionen nicht gezeigt werden und grenzt sich somit positiv von den bisher verfügbaren Therapeutika ab.</p>	<p>In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

<sup>45</sup> ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568073?term=BIA-91> (letzter Zugriff: 07.10.2015)

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29(2):229-237.

Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1273-80.

Cattaneo C, LaFerla R, Bonizzoni E, Sardina M. Long-term effects of safinamide on dyskinesia in mid-to late-stage Parkinson's disease: a post-hoc analysis. *Journal of Parkinson's disease* 2015 (5): 475-481. In Press.

Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):18-27

#### 5.4 Stellungnahme der USB Pharma GmbH

Datum	<< 04.September 2015 >>
Stellungnahme zu	<< Safinamid/XADAGO® >>
Stellungnahme von	<< <i>UCB Pharma GmbH</i> >>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Anmerkung:</p> <p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Neupro® (Wirkstoff Rotigotin) auf Grundlage von Zulassungen für die UCB Manufacturing Ireland Ltd.</p> <p>Neupro® ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa während des Krankheitsverlaufes, einschließlich Spätstadien und zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms bei Erwachsenen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Modul 3 des Dossiers von Safinamid (Xadago®) werden auf Seite 59, Abschnitt 4 die verfügbaren Packungsgrößen sowie die verfügbaren Dosierungen von Neupro® dargestellt:</p> <p><i>„NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster ist in den Packungsgrößen N1= 7 Stück, N2= 28 Stück und N3= 84 Stück in den Stärken 1 mg, 2 mg, 3 mg, 6 mg und 8 mg erhältlich. Neupro 6 mg/24h Pflaster wird 1mal täglich verabreicht, so dass bei der</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>kontinuierlichen Therapie die Packung N3=84 Stück die wirtschaftlichste Packung darstellt.“</i></p> <p>Die genannten Dosierungen entsprechen nicht vollständig denjenigen Dosierungen, die in Deutschland tatsächlich zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung zugelassen sind:</p> <p>Zusätzlich gibt es von Neupro® ein transdermales Pflaster mit der Dosierung 4mg/24h in den Packungsgrößen N1 = 7 Stück, N2 = 28 Stück und N3 = 84 Stück.</p> <p>Die erwähnten Dosierungen von 1mg/24h und 3mg/24h sind ausschließlich für die symptomatische Behandlung des idiopathischen Restless-Legs-Syndroms zugelassen.</p> <p>Wir möchten daher den G-BA darauf aufmerksam machen, dass dieser Punkt im Bericht des IQWiG A15-18 vom 13.08.2015 nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>2. Anmerkung</p> <p>In Kapitel 2.3.2 Studiencharakteristika des IQWiG-Berichtes A15-18 wird in dem Unterkapitel Ähnlichkeit der Studien (S. 11) ausgeführt: <i>„Hinsichtlich der weiteren erlaubten bzw. verbotenen Vor- und Begleitmedikation zeigte sich kein wesentlicher Unterschied.“</i></p>	<p>Für die Berechnung der Kosten von Rotigotin wurde exemplarisch die Wirkstärken 4 mg bzw. 8 mg (N3=84 Plaster) herangezogen. Es ergeben sich für Rotigotin insgesamt Jahrestherapiekosten in der Höhe von 3.060,57 – 7.752,86 €</p> <p>Auch wenn sich aus den Publikationen der Entacapon-Studien nur eingeschränkte Informationen hinsichtlich der Patientencharakteristika ableiten lassen, wird jedoch eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Entacapon- und Safinamid-Studien nicht infrage gestellt. Es waren in allen Studien Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieses ist für die Mehrzahl der erlaubten Parkinson-Medikationen durchaus richtig, Unterschiede gab es jedoch hinsichtlich der Verwendung von Inhibitoren der MAO-B. Diese (Selegilin bzw. Rasagilin, abhängig von dem Rekrutierungszeitraum der entsprechenden Studien) waren in den zitierten Studien mit Entacapon als Begleitmedikation erlaubt, jedoch nicht in den Safinamid-Studien.</p> <p>Wir empfehlen einen entsprechenden qualifizierenden Hinweis.</p>	<p>eingeschlossen, die unter einer stabilen Levodopa-Dosis Fluktuationen aufwiesen. Hinsichtlich der weiteren erlaubten bzw. verbotenen Vor- und Begleitmedikationen zeigte sich kein wesentlicher Unterschied, in allen Studien wurde die Intervention zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinson-Medikamenten verabreicht. Allerdings ist aufgrund der begrenzten Informationen der Studienpublikationen ein möglicher Einfluss der Begleitmedikation auf den Behandlungseffekt für die Entacapon-Studien nicht geklärt. In den Safinamid-Studien war auch Entacapon Bestandteil der Basismedikation (38 % bzw. 47 % der Patienten der Studie 016/018 bzw. SETTLE). Es zeigten sich jedoch keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eine Begleitmedikation mit Entacapon. Daher wird Entacapon als Teil der Begleitmedikation in den Safinamid-Studien betrachtet.</p>

## **Literaturverzeichnis**

1. Fachinformation Neupro® 1mg/24h, Neupro® 3mg/24h; Stand Februar 2015
2. Fachinformation Neupro® 2 mg/24h; Stand Februar 2015
3. Fachinformation Neupro® 4mg/24h//6mg/24//8mg/24h; Stand Februar 2015

## Stellungnahme Professor Müller

Datum	<< 4.09.2015>>
Stellungnahme zu	<< Safinamid >>
Stellungnahme von	Professor Dr. Thomas Müller Chefarzt Klinik für Neurologie St Joseph Krankenhaus Gartenstr 1 13088 Berlin-Weissensee Tel: +493092790223 Fax: +493092790703 Email:thomas.mueller@ruhr-uni-bochum.de; th.mueller@alexianer.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Klinik für Neurologie im St Joseph Krankenhaus in Berlin-Weissensee wurden unter meiner Leitung im Jahr 2014 mehr 400 als stationäre Behandlungen mit Parkinson-Patienten abgerechnet, wobei mehr als 300 Patienten im Rahmen der Komplexbehandlung B49 Z stationär betreut wurden.</p> <p>Safinamide (Xadago®) wird seit Mai 2015 hier zunehmend eingesetzt, nachdem meine Mitarbeiter und ich schon während des Studienprogramms sehr positive Erfahrungen mit dieser Substanz einerseits bei der Kombination mit Dopaminagonisten allein sowie andererseits auch in Kombination mit Levodopa plus Dopaminagonisten, machen konnten. Für uns als klinisch tätige und somit auch Parkinson-Patienten täglich versorgende Ärzte stand schon im Rahmen der hier im Hause durchgeführten Studien neben der Verbesserung der Motorik vor allem der von uns zu verifizierende Effekt auf nichtmotorische Symptome, wie z.B. Apathie, Antriebsminderung, Lebensmut, Stimmung, im Vordergrund. Dies wurde und wird allerdings in der zunehmend artifiziellen, heutigen Studienwelt mit vorselektierten Parkinson-Patienten von den beratenden Ärzten und Behörden, die letztendlich für die Zulassung eines Medikamentes der idiopathischen Parkinsonerkrankung nicht eingefordert und - schlimmer noch – wenig berücksichtigt. Fragebögen zur „so genannten“ Lebensqualität haben hier eine sehr diskussionswürdige Aussagekraft und werden teilweise überinterpretiert. Vor diesem Hintergrund muss man sich mehr und mehr fragen, ob im Bereich der medikamentösen Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung dem eingeforderten Fokus auf einer Verbesserung der Motorik, bzw. der motorischen Fluktuationen, noch dem Wert einer Substanz in der täglichen Versorgungsmedizin widerspiegelt.</p>	<p>In der Gesamtbewertung der Nutzenbewertung von Safinamid wird insbesondere berücksichtigt, dass sich in dem indirekten Vergleich für den Endpunkt Dyskinesien, welcher zu den häufigsten Komplikationen der Parkinsontherapie zählt, keine vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit dadurch die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist. Zudem liegen für die Morbiditätsendpunkte „on-“ und „off“- Zeiten, sowie den UPDRS keine positiven Effekte vor. Für die mittels UPDRS erhobenen Endpunkte lässt sich zudem die Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausschließen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zu einem relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen lässt sich aus den positiven Ergebnissen von Safinamid bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diarrhoe) keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. So lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Daten bzw. der partiell eingeschränkten Aussagekraft vorliegender Daten und der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt kein Zusatznutzen für Safinamid feststellen.</p> <p>In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Ver-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der hier im Zentrum gewonnene Eindruck bestätigt sich jetzt auch in der klinischen Praxis. Safinamid scheint stärker die Motorik und nicht motorische Symptome zu verbessern als z.B. die MAO-B Hemmer Rasagilin oder Selegilin [1], die klinisch in Wahrheit eigentlich unspezifisch wirkende MAO-Hemmer sind, bei denen der sogenannte „Cheese“ Effekt in der täglichen Praxis keine wesentliche Rolle spielt im Gegensatz zu MAO-Hemmern, die zur Behandlung einer Depression eingesetzt werden [2;3]. Safinamid zeigt keinen klinisch relevanten Einfluss auf den Tyraminabbau und es gibt keine Hinweise auf klinisch relevante postprandiale Blutdruckveränderungen nach Verzehr tyraminhaltiger Nahrung unter Langzeittherapie mit Safinamid.</p> <p>Ein weiteres Potential von Safinamid liegt auch darin, dass so durch Dopaminagonisten verursachte Nebenwirkungen, z.B. Übelkeit und Beinödeme, deutlich verringert werden können. Dies bedeutet einerseits eine verbesserte Compliance und Akzeptanz bei Patienten, was in der täglichen Praxis generell ein sehr großes Problem darstellt [4].</p> <p>Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Safinamid 100 mg nach 6 Monaten die Gabe von Schmerzmitteln um 23.6% reduziert. Dieses Ergebnis war signifikant gegenüber Placebo. Damit einher ging eine Steigerung der Lebensqualität gemessen mit dem PDQ-39, der signifikant für die Bereiche Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Kommunikation und körperliches Unbehagen war. Nach 6 Monaten benötigten 6,1% der Patienten gar keine Schmerzmittel mehr [5]. Safinamid trägt somit zur Reduktion der Medikamenteneinnahme beider oft durchgeführten Polypharmakotherapie bei, was gerade bei älteren Parkinson-Patienten einen wichtigen Faktor darstellt [6].</p>	<p>gleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Thomas Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somit ist diese Substanz einerseits wegen ihrer geringeren notwendigen Einnahmehäufigkeit und andererseits wegen ihrer besseren Verträglichkeit den zur Zeit verfügbaren Hemmern der Catechol-O-Methyltransferase überlegen, da einerseits Safinamid nur einmal am Tag eingenommen werden muss und andererseits insbesondere weniger Diarrhoen verursacht. Dies konnte auch durch eine Metaanalyse der Studien aus der künstlichen Studienwelt sogar bestätigt werden [7].</p> <p>Die Therapie des idiopathischen Morbus Parkinson ist komplex und muss individuell auf die Bedürfnisse des Patienten und der Angehörigen ausgerichtet sein. Im Fokus steht nicht nur dopaminerge Substitution zur Besserung von motorischen Symptomen wie z.B. Akinese, Rigor und Tremor, sondern vor allem auch die Behandlung der nicht motorischen, überwiegend psychiatrischen und vegetativen Symptome, wie z.B. Depression, Psychose, Hyperhidrosis [8]. Gerade deswegen suchen Patienten die sie vorwiegend behandelnden Parkinsonspezialisten auf. Diese haben spezialisierte Kenntnisse aus der Neuropharmakologie und der Psychopharmakotherapie, um Verbesserungen der Lebensqualität durch eine gezielte, personalisierte, medikamentöse Therapie unter Langzeitaspekten zu erzielen [8]. Auch hier zeigt Safinamid eindeutige Vorteile. In einer Studie über 2 Jahre wurde gezeigt, dass Safinamid die Stimmung positiv beeinflusst. Gemessen wurde dies anhand des PDQ-39, dem GRID-H und Depression als unerwünschtes Ereignis [9]. Die Studienergebnisse lassen postulieren, dass mit fortschreitender Erkrankung einer Verschlechterung der Stimmung einhergeht (in der Studie 018 wurde Depression häufiger als unerwünschtes Ereignis gemeldet als in der Studie 016). Der Prozentsatz der Patienten, die eine Depression als unerwünschtes Ereignis meldeten, war jedoch signifikant niedriger in der Safinamid-Gruppe als in der Placebo-Gruppe. Der positive Effekt von Safinamid wurde über 2 Jahre beibehalten.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

1. Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- [1] Müller T, Hoffmann JA, Dimpfel W, Oehlwein C. Switch from selegiline to rasagiline is beneficial in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2013;120(5):761-5.
- [2] Bartl J, Müller T, Grunblatt E, Gerlach M, Riederer P. Chronic monoamine oxidase-B inhibitor treatment blocks monoamine oxidase-A enzyme activity. *J Neural Transm* 2014;121(4):379-83.
- [3] Müller T. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of rasagiline mesylate for Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;1-10.
- [4] Grosset D. Therapy adherence issues in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289(1-2):115-8.
- [5] Barone P, Cattaneo C, La Ferla R, Bonnizoni E, Sardina M. Significant reduction of pain treatments with safinamide administered as add-on therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and fluctuations. 1st Congress of European Academy of Neurology . 2015.
- [6] Müller T, Muhlack S, Woitalla D. Pain Perception, Pain Drug Therapy and Health Status in Patients with Parkinson's Disease. *Neuroepidemiology* 2011;37(3-4):183-7.
- [7] Schnitker J, Müller T. Meta-analysis of placebo-controlled clinical trials of safinamide and entacapone as add-on therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *European Neurological Review* 2015;10(1):15-22.
- [8] Müller T. Drug therapy in patients with Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2012;1(1):1-10.
- [9] Dossier Safinamid. Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmens. 2015. Report No.: Vorgangsnummer 2015-05-15-D-168. Seite 910

## 5.5 Stellungnahme der BIAL Portela & C<sup>a</sup>, S.A.

Datum	6. September 2015
Stellungnahme zu	Safinamid/Xadago <sup>®</sup>
Stellungnahme von	BIAL Portela & C <sup>a</sup> , S.A. (Bial)

### **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Bial Portela & C<sup>a</sup>, S.A. (Bial) hat bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung für den neuen Wirkstoff Opicapon zur Behandlung von idiopathischer Parkinson-Krankheit eingereicht. Im Zuge des Berichts des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Safinamid (Xadago<sup>®</sup>) wurde die Studie BIA-91067-301 genannt. Dies ist eine von Bial gesponserte Phase 3-Studie für die geplante Zulassung von Opicapon. Aus diesem Grund sieht sich Bial im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Safinamid direkt betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind. Daher möchte Bial gemäß § 19, Kap. 5 der G-BA VerfO zu den im Folgenden ausgeführten allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung nehmen.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bial Portela & C<sup>a</sup>, S.A. (Bial)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Am 17. August 2015 wurde die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für Safinamid (Xadaga<sup>®</sup>) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (Bericht Nr. 319, Dossierbewertung A15-18). Das IQWiG kommt hierbei zu dem Schluss, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte indirekte Vergleich mit Entacapon über den Brückenkomparator Placebo nicht bewertet werden konnte, da die Vollständigkeit des verwendeten Studienpools nicht gegeben war. So nennt das IQWiG die Studie BIA-91067-301, welche ebenfalls in den Vergleich hätte miteinbezogen werden müssen. Diese fünfarmige, randomisierte, kontrollierte Studie vergleicht den neuen Wirkstoff Opicapon (BIA 9-1067) in drei verschiedenen Dosierungen sowohl mit Placebo als auch mit Entacapon.</p> <p><b>BIA-91067-301 (BIPARK I)</b></p> <p>Bial Portela &amp; C<sup>a</sup>, S.A. (Bial) entwickelt derzeit den Wirkstoff Opicapon für die Behandlung von Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit. Opicapon ist ein wirksamer, neuer Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer mit hoher Inhibitions-Effizienz unter Vermeidung von Leber-Toxizität und einem einzigartigen pharmakodynamischen Profil. Letzteres erlaubt, dass der Wirkstoff nur einmal täglich eingenommen werden muss [1, 2]. Die Phase 3-Entwicklung des neuen Wirkstoffes ist bereits abgeschlossen und beruht auf zwei randomisierten, kontrollierten Studien.</p>	<p>Da keine vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon (jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa und weiteren Parkinsonmedikamenten) vorliegen, werden zum Nachweis des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten eines indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber Entacapon jeweils in der Zusatztherapie zu Levodopa mit Placebo als Brückenkomparator vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt für den indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein: zwei Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE) und vier Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG</p>

Stellungnehmer: Bial Portela & C<sup>a</sup>, S.A. (Bial)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wir begrüßen die Berücksichtigung unserer Studie BIA-91067-301 (BI-PARK-I) durch das IQWiG, da es sich um eine erst kürzlich abgeschlossene Studie handelt, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon als Zusatztherapie zu einer bestehenden Behandlung von Levodopa sowohl placebo-kontrolliert untersucht als auch aktiv mit Entacapon vergleicht, weshalb diese Studie für einen indirekten Vergleich mit Placebo als Brückenkompator generell geeignet ist.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie BIA-91067-301 sind bisher noch nicht publiziert, es liegen lediglich ein Eintrag im Studienregister <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> und zwei öffentliche Konferenz-Abstracts von den internationalen Kongressen der Movement Disorder Society (MDS) und der European Academy of Neurology (EAN) vom Juni 2015 vor [3-5]. In diesen Abstracts ist das Studiendesign kurz beschrieben. So folgt die Studie den Anforderungen der EMA und besteht aus einer 14 bis 15-wöchigen doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase und einer sich daran anschließenden bis zu 52-wöchigen offenen Phase, in der nur noch die unterschiedlichen Opicapon-Dosierungen verglichen werden. Bislang liegen nur die Ergebnisse der ersten Studienphase (14 – 15 Wochen) vor<sup>46</sup>. Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase werden voraussichtlich im Oktober erstmals veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG führt an, dass die Angaben zu den Patientencharakteristika der Studienpopulation von BIA-91067-301 nicht vollständig vorliegen. Die fehlenden Werte möchte Bial daher hiermit ergänzen. So betrug die mittlere Dauer der Erkrankung 7,7 (Placebo) bzw. 7,1 Jahre (Entacapon) und</p>	<p>und UK-IESG). Bei der Überprüfung der Registerrecherche des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Dossierbewertung<sup>47</sup> wurde festgestellt, dass auf der Entacapon-Seite zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien die Studie BIA-91067-301 hätte eingeschlossen werden können, da anhand der Registereinträge angenommen wurde, dass die Studiendauer dieser Studie 52-Wochen betrug. Für die Studie BIA-91067-301 lag bis zum Zeitpunkt des Stellungnahmeverfahrens ein Eintrag im Studienregister <a href="http://ClinicalTrials.gov">ClinicalTrials.gov</a> mit einem Ergebnisbericht mit Daten für einen Erhebungszeitraum von einem Jahr vor. Ein Einschluss dieser Studie in den Studienpool hätte einen Vergleich der (Langzeit-)Daten gegenüber Safinamid zum Zeitpunkt 48 Wochen ermöglicht. Zudem wären über den Einschluss dieser Studie vergleichende Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) verfügbar gewesen.</p> <p>Der dem indirekten Vergleich zugrundeliegende Studienpool wurde damit in der Dossierbewertung vom 13. August 2015 als unvollständig beurteilt und folglich nicht bewertet. Der Sponsor der Studie BIA-91067-301 hat in seiner schriftlichen Stellungnahme eingeräumt, dass es sich bei der im Registereintrag angegebenen Studiendauer um eine fehlerhafte Angabe handelt und die Studiendauer und damit der Erhebungszeitpunkt der publizierten Daten 14 - 15 Wochen nach Studienbeginn ist. Der Eintrag im Studienregister <a href="http://ClinicalTrials.gov">ClinicalTrials.gov</a> wurde zum 17. September 2015 von Seiten des Sponsors korrigiert<sup>48</sup>. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um Aussagen für die Bewertung</p>

<sup>46</sup> Die Ergebnisse sind im Studienregister [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) gelistet, wurden aber leider fälschlich mit einer Zeitspanne von einem Jahr angegeben. Dieser Fehler wurde bereits korrigiert.

<sup>47</sup> Siehe IQWiG Nutzenbewertung vom 13.08.2015, IQWiG-Bericht – Nr. 319, A15-41

<sup>48</sup> [ClinicalTrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568073?term=BIA-91](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568073?term=BIA-91) (letzter Zugriff: 07.10.2015)

Stellungnehmer: Bial Portela & C<sup>a</sup>, S.A. (Bial)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das mittlere Alter der Patienten lag bei 64,5 (Placebo) bzw. 63,6 Jahren (Entacapon). Hinsichtlich der Patientencharakteristika liegt somit eine Vergleichbarkeit zu den im Rahmen des Nutzendossiers zu Safinamid genannten Studien vor.</p>	<p>von Arzneimitteln abzuleiten, da eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz angesehen wird. Deshalb werden die im Rahmen des Stellungverfahrens nachgereichten Auswertungen und Neuberechnungen des indirekten Vergleichs unter Einbezug der als fehlend identifizierten Studie BIA-91067-301 nicht weiter berücksichtigt.</p>
<p><b>Studienlänge</b></p> <p>Das IQWiG bezieht sich hinsichtlich einer Mindeststudienlänge in der Indikation Parkinson auf die Guideline der EMA zu klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit [6]. Hiernach ist eine Studiendauer von drei Monaten ausreichend, um eine unmittelbare symptomatische Verbesserung der Erkrankung zu ermitteln. In Hinblick auf die Bewertung der langfristigen Sicherheit kann eine längere Studiendauer aber sinnvoll sein. Letztlich zieht das IQWiG in seiner Bewertung des indirekten Vergleichs zu Safinamid aber eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen heran.</p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar. Bial ist der Ansicht, dass gemäß der EMA-Richtlinie eine Mindeststudiendauer von drei Monaten zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Parkinson-Intervention ausreichend ist und daher Studien mit einer Studiendauer mit mindestens 12 Wochen berücksichtigt werden sollten. Zwar diskutiert auch die EMA die Anforderung längerer kontrollierter Studien, aber ausdrücklich nicht bei symptomatischen Behandlungen der Parkinson-Krankheit. Somit ist die Studie BIA-91067-301 mit den Ergebnissen der ersten Studienphase für den im</p>	<p>Für eine Beurteilung von Wirksamkeitsaspekten in dieser Indikation kann eine Studiendauer von 3 Monaten gemäß der EMA-Guideline<sup>49</sup> ausreichend sein. Vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der Krankheit und der Dauerbehandlung der Patienten sollte die Sicherheit über diesen Zeitraum hinaus bestätigt werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten empfehlenswert, um mögliche, sich erst mit Verzögerung einstellende Nebenwirkungen erfassen zu können.</p>

<sup>49</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease (EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2)

Stellungnehmer: Bial Portela & C<sup>a</sup>, S.A. (Bial)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rahmen des Nutzendossiers von Safinamid herangezogenen indirekten Vergleich geeignet.	
<p><b>Indirekter Vergleich</b></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten indirekten Vergleich nicht, da der verwendete Studienpool als unvollständig bewertet wurde. So werden die im Nutzendossier im Rahmen des indirekten Vergleiches dargelegten Daten nicht weiter kommentiert, obwohl eine laut IQWiG grundsätzlich adäquate Methodik hierfür angewandt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer leitet auf Basis der Ergebnisse des indirekten Vergleichs hingegen einen Zusatznutzen für Safinamid im Vergleich zu Entacapon ab. Eine inhaltliche Diskussion dieser Ergebnisse wäre begrüßenswert gewesen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zur Studie „<b>BIA-91067-301 (BIPARK I)</b>“.</p> <p>Der ursprünglich vorgelegte Studienpool ist somit als vollständig anzusehen und der indirekte Vergleich des Dossiers für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p><u>Fazit des Indirekten Vergleichs:</u></p> <p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Dyskinesien, welcher zu den häufigsten Komplikationen der Parkinsontherapie zählt, keine vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit dadurch die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist. Zudem liegen für die Morbiditätsendpunkte „on-“ und „off“- Zeiten, sowie den UPDRS keine positiven Effekte vor. Für die mittels UPDRS erhobenen Endpunkte lässt sich zudem die Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausschließen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zu einem relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen lässt sich aus den positiven Ergebnissen von Safinamid bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diarhoen) keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. So lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Daten bzw. der partiell eingeschränkten Aussagekraft vorliegender Daten und der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt kein Zusatznutzen für Safinamid feststellen.</p>

Stellungnehmer: Bial Portela & C<sup>a</sup>, S.A. (Bial)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Rocha JF, Almeida L, Falcao A, Palma PN, Loureiro AI, Pinto R, et al. (2013): Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*; 76(5):763-75.
2. Ferreira JJ, Rocha JF, Falcao A, Santos A, Pinto R, Nunes T, et al. (2015): Effect of opicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*; 22(5):815-25, e56.
3. Ferreira JJ, Lees A, Santos A, Pinto R, Lopes N, Nunes T, et al. (2015): Evaluation of efficacy of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: phase III, randomized, double-blind, placebo and active-controlled study (BIPARK I) [Abstract: Poster 1141]. *Eur J Neurol*; 22 (Suppl. 1):120-483.
4. Santos A, Ferreira JJ, Lees A, Pinto R, Lopes N, Nunes T, et al. (2015): Opicapone as adjunctive therapy to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: Global impressions of change compared to placebo and entacapone [abstract]. *Movement Disorders*; 30(Suppl 1):307.
5. Bial Portela & Ca SA (2012): NCT01568073 - Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients With "Wearing-off" Phenomenon (NCT01568073). Stand des Eintrags: 01/2015. Zugriff: 31.08.2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568073>
6. EMA/CHMP (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease (EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2). [Zugriff: 01.09.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129601.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf).

## 5.6 Stellungnahme Professor Woitalla

Datum	06.09.2015
Stellungnahme zu	Stellungnahme Safinamid - 2015-015-15-D-168
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Dirk Woitalla Neurologische Klinik Katholische Kliniken der Ruhrhalbinsel Heidbergweg 22- 24 D-45257 Essen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Neurologe habe ich seit fast 20 Jahren schwerpunktmäßig Parkinson Patienten behandelt. Ich habe in den letzten 10 Jahren den Bereich Bewegungsstörungen der Ruhr-Universität Bochum geleitet und zuletzt die Professur für Klinische Neurodegeneration inne. In dieser Zeit habe ich etwa 1000 Parkinson Patienten im Jahr ambulant und ca. 500 stationär betreut. Der wissenschaftliche Schwerpunkt meiner Arbeit lag in der Analyse von Wirkungsfluktuationen, insbesondere den ausbleibenden Effekten der medikamentösen Therapie.</p> <p>Die Therapie mit Inhibitoren der COMT stellt einen sinnvollen Therapieansatz zur Behandlung medikationsabhängig auftretender Fluktuationen dar. Im klinischen Alltag stellen Fluktuationen ohne zeitlichen Bezug zur Medikationseinnahme nach Einführung der COMT Inhibitoren eine größere Herausforderung dar, für die bislang keine geeigneten Therapiestrategien zur Verfügung stehen. Die Verkürzung des Einnahmeintervalls der L-Dopa Medikation führt zwangsläufig zu Interferenzen der Resorption mit der Nahrungsaufnahme und stellt daher keine geeignete Strategie dar.</p> <p>Der Vergleich mit allen anderen Parkinson Medikamenten ist unter dieser Einschränkung zu betrachten. Safinamid hat aufgrund der zentralen Wirkung einen Effekt, der über die Verlängerung der Dopa Wirkung hinausgeht. Aus diesem Grund wirken Arzneimittel, die eine Hemmung der MAO bewirken, auch ohne die gleichzeitige Gabe von L-Dopa, da sie die Metabolisierung des körpereigenen Dopamins beeinflussen und daher im Gegensatz zu Entacapon auch als Monotherapie eingesetzt werden können.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ersten klinischen Erfahrungen mit der Substanz Safinamid zeigen einen klinischen Effekt, der über die Wirkung des L-Dopa und der Dopaminagonisten hinausgeht. Safinamid führt neben der dopaminergen Stimulation zu einer Aktivierung der Patienten auf psychischer Ebene und gleicht zusätzlich in seiner Wirkung dem Amantadin. Diese aktivierende Wirkung kann durch den Effekt auf das gabaerge System erklärt werden, über den auch die Wirkung von Amantadin zu erklären ist. Im Gegensatz zu Amantadin greift Safinamid präsynaptisch an und hemmt nicht unselektiv den NMDA-Rezeptor. Aus theoretischen Erwägungen ergibt sich eindeutig ein Mehrnutzen gegenüber der Therapie mit einem COMT-Inhibitor.</p>	<p>In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
<p>Im klinischen Alltag wird die Nebenwirkung einer Diarrhoe unter der Therapie mit COMT-Inhibitoren häufig beobachtet. In der Studie NCT00099268<sup>50</sup> wird der Anteil mit 17,43 % (versus 7,55% unter Placebo) angegeben. Diese Nebenwirkung führt bei allen Patienten zum Abbruch der Therapie, da die Patienten diese Nebenwirkung nicht tolerieren. Etwa jeder 6. Patient kann daher nicht mit einem COMT-Inhibitor behandelt werden. Für diese Gruppe von Patienten steht bisher keine alternative Strategie zur Optimierung der Parkinson Medikation zur Verfügung. Die Wirkung anderer MAO-Inhibitoren (Selegilin, Rasagilin) ist zu schwach, als dass sich hiermit signifikante Therapieeffekte auf die Beweglichkeit erzielen lassen.</p>	<p><u>Zu den Ergebnissen des indirekten Vergleiches der spezifischen Endpunkte:</u></p> <p>Für den Endpunkt <u>Diarrhoe</u> zeigt sich in den Safinamid-Studien kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo, wohingegen in den Entacapon-Studien ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo zu Ungunsten von Entacapon vorliegt (Gruppenunterschied RR: 2,65 [1,43; 4,90]; p=0,002). Für den indirekten Vergleich ergibt sich gegenüber Entacapon ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Safinamid (0,29 [0,10; 0,85]; p=0,024), auch nach Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse. Informationen zum Schweregrad der Diarrhoen und deren Patientenrelevanz liegen nicht vor.</p>

<sup>50</sup> Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann Neurol. 2010 Jul;68(1):18-27

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ersten Patienten meiner Ambulanz, die aufgrund einer COMT-Inhibitor Unverträglichkeit mit Safinamid behandelt wurden, zeigten einen positiven Effekt auf die motorischen Symptome, der dem Effekt eines COMT-Inhibitors mindestens gleichkam.</p> <p>Die Therapie mit Entacapon führte in verschiedenen Studien zu einem vermehrten Auftreten von Dyskinesien und motorischen Komplikationen. Die Dyskinesierate in der Studie NCT00391898<sup>51</sup> wies eine Dyskinesie bei 15,56% der Patienten auf. In der STRIDE-PD Studie (NCT00099268) war der Anteil der Dyskinesie-Patienten verdoppelt<sup>50</sup>. Diese Studie führte im klinischen Alltag zu einer kritischen Reflektion insbesondere über den Einsatz von Entacapon bei jungen Patienten. Als Ursache dieser Komplikationen werden neben einer Erhöhung der verfügbaren L-Dopa Menge auch stärkere Schwankungen des L-Dopa am Carrier der Blut-Hirn Schranke diskutiert, da der Effekt des normalerweise komparativ wirkenden Metaboliten 3-O-Methyldopa wegfällt.</p>	<p>Im indirekten Vergleich ergab sich weder für den Endpunkt Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, u.a. Teil III „<u>Motorik</u>“) noch für weitere Endpunkte in der Kategorie Morbidität ein signifikanter Unterschied zwischen den Entacapon- und Safinamid-Gruppen, ein Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon damit für die Endpunktkategorie Morbidität nicht belegt.</p> <p><u>Dyskinesien</u> gehören zu den zentralen Komplikationen im Verlauf der Parkinsontherapie. In den Safinamid-Studien wurden Dyskinesien mittels der Dyskinesia Rating Scale sowie der UPDRS Teil IV untersucht. Zum Zwecke des indirekten Vergleiches wurde jedoch aus den Safinamid-Studien 016 und SETTLE der Anteil der Patienten betrachtet, bei denen Dyskinesien – erfasst mittels des MedDRA PT<sup>54</sup> „Dyskinesien“ – aufgetreten sind. In den Entacapon-Studien wurde dieser Endpunkt nicht anhand von spezifischen Instrumenten erhoben, sondern es liegen für die einzelnen Studien Auswertungen vor, die auf unterschiedlichen Operationalisierungen basieren. So wurden in der Studie CSG neben Dyskinesien auch Hyperkinesien erfasst, in der Studie NSG wird hingegen die Verschlechterung und in der Studie UK-IESG die Zunahme von Dyskinesien berichtet. Für die Studie PSG ist die Operationalisierung in der Publikation nicht näher beschrieben. Die unterschiedlichen Operationalisierungen der Dyskinesien spiegeln sich auch in unterschiedlichen Anteilen an Patienten mit Dyskinesien in den verschiedenen Studien wieder.</p>

<sup>51</sup> Tolosa E<sup>1</sup>, Hernández B, Linazasoro G, López-Lozano JJ, Mir P, Marey J, Kulisevsky J. Efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in patients with early Parkinson's disease experiencing mild wearing-off: a randomised, double-blind trial. *J Neural Transm*. 2014 Apr;121(4):357-66.

<sup>54</sup> MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities), berichtet unter MedDRA SOC „Nervous System Disorders“, PT: Preferred Term „Dyskinesia“.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Demgegenüber konnte in der Studie 016<sup>52</sup> und SETTLE ein günstiger Effekt auf die motorischen Komplikationen nachgewiesen werden, insbesondere auf Dyskinesien. In der Studie 018<sup>53</sup> konnte über 2 Jahre gezeigt werden, dass Safinamid die Dyskinesierate nicht erhöht. Safinamid zeigt unter diesem Gesichtspunkt einen deutlichen Nutzen gegenüber dem COMT-Inhibitor Entacapon.</p>	<p>Hinzu kommt, dass sich selbst zwischen den beiden Safinamid-Studien Heterogenität für den Endpunkt Dyskinesien zeigt.</p> <p>Das Auftreten von Dyskinesien ist unter anderem von der eingesetzten Levodopa-Dosis und der gegebenen Anpassungsmöglichkeit während des Studienverlaufs abhängig. Dies war in den Studien jedoch in unterschiedlichem Umfang möglich. Dementsprechend lag die Levodopa-Dosis in allen Entacapon-Studien am Ende der Studie über dem Ausgangswert zu Studienbeginn. In den Safinamid-Studien war die Dosis hingegen entweder gesunken (Studie 016) oder nur geringfügig gestiegen (SETTLE).</p> <p>Daher ist es nicht möglich, die vorliegenden Auswertungen zu Dyskinesien in den indirekten Vergleich einzuschließen und es liegen keine hinreichend interpretierbaren Auswertungen für diesen für die Bewertung von Parkinsonmedikamenten wichtigen Endpunkt vor.</p> <p>In der Gesamtschau traten in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen unter Safinamid statistisch signifikant weniger Diarrhoen auf als unter dem COMT-Hemmer Entacapon. Da zudem für die Entacapon-Seite keine umfassenden und vollständigen Informationen zu allen unerwünschten Ereignissen, insbesondere den für den MAO-B-Hemmer Safinamid spezifischen Ereignissen vorliegen, sind die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen potentiell verzerrt und nur ein-</p>

<sup>52</sup> Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29(2):229-237.

<sup>53</sup> Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1273-80.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geschränkt interpretierbar. Da durch die begrenzt zur Verfügung stehenden Informationen auf der Entacapon-Seite eine Auswahl der zur Nutzenbewertung herangezogenen Nebenwirkungen getroffen wurde, ist nicht beurteilbar, wie sich das Nebenwirkungsprofil von Safinamid gegenüber Entacapon bei den nicht berichteten Nebenwirkungen dargestellt hätte. Aufgrund dieser Unsicherheiten ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen beeinträchtigt und es lassen sich aus den vorliegenden Auswertungen keine validen Aussagen zum Zusatznutzen treffen, sodass weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Safinamid gegenüber Entacapon ableitbar ist.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Woitalla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, Zeile 13	<p>Anmerkung: Die als relevant eingestufte Studie BIA-91067-301 untersucht den Effekt der Medikation Entacapon auf den „wearing-off“ Effekt bei Parkinson Patienten. Der „wearing-off“ Effekt tritt in zeitlicher Abhängigkeit von der Wirkung der L-Dopa Einnahme auf und ist an die Halbwertszeit des L-Dopa gebunden. Der Effekt einer nachlassenden Wirkung des L-Dopa begründet sich ganz überwiegend durch die Metabolisierung des L-Dopa im Blut durch das Enzym COMT, welches durch Entacapon gehemmt wird. Durch die Inhibition der COMT wird die Metabolisierung des L-Dopa vermindert und der Wirkspiegel im Kompartiment Blut verlängert. Das Ergebnis ist eine verlängerte Verfügbarkeit des L-Dopa in den Nervenzellen des Gehirns. Im Gehirn wirkt Entacapon nicht, die Wirkung von L-Dopa im Gehirn wird daher nicht verlängert. Entacapon wirkt sich daher auf die medikamentenabhängigen off-Phasen aus.</p> <p>Im klinischen Alltag stellen die Schwankungen der Beweglichkeit ohne zeitlichen Bezug zur Medikationseinnahme ein großes Problem dar, welches durch die vorgenannte Strategie nicht gelöst werden kann. Die Ursachen dieser medikationsunabhängig auftretenden</p>	<p>Da keine vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon (jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa und weiteren Parkinsonmedikamenten) vorliegen, werden zum Nachweis des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten eines indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber Entacapon jeweils in der Zusatztherapie zu Levodopa mit Placebo als Brückenkomparator vorgelegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt für den indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein: zwei Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE) und vier Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Bei der Überprüfung der Registerrecherche des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Dossierbewertung<sup>55</sup> wurde festgestellt, dass auf der Entacapon-Seite zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien die Studie BIA-91067-301 hätte eingeschlossen werden können, da anhand der Registereinträge angenommen wurde, dass die Studiendauer dieser Studie 52-Wochen betrug. Für die Studie BIA-91067-301 lag bis zum Zeitpunkt des Stellungnahmeverfahrens ein Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov mit einem Ergebnisbericht mit Daten für einen Erhebungszeitraum von einem Jahr vor. Ein Einschluss dieser Studie in</p>

<sup>55</sup> Siehe IQWiG Nutzenbewertung vom 13.08.2015, IQWiG-Bericht – Nr. 319, A15-41

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schwankungen (<i>unpredictable fluctuations</i>) ist unbekannt, es werden allerdings zentrale Effekte auf der Ebene der Neurone und damit im pharmakodynamischen Kompartiment <i>Gehirn</i> diskutiert. Während die Studie BIA-91067-301 das Auftreten von wearing-off (end-of-dose deterioration) fordert, werden medikationsunabhängige Schwankungen (<i>unpredictable fluctuations</i>) explizit als Ausschlusskriterium genannt. Dies ist der unterschiedlichen Ätiologie der verschiedenen Schwankungen geschuldet. Demgegenüber wurden bei Studien mit Safinamid alle off-Phasen unabhängig von ihrem zeitlichen Auftreten eingeschlossen, und lediglich Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson Syndrom und schweren Komplikationen der Therapie ausgeschlossen. Der Wirkeffekt von Safinamid bewirkt eine Verlängerung der Wirkung des L-Dopa im zentralen Kompartiment (Gehirn), da der Abbau des L-Dopa dort gehemmt wird. Somit unterscheidet sich der Wirkort grundsätzlich und in den Studien 016 und SETTLE wird der Effekt auf alle Fluktuationen, unabhängig von ihrem Entstehungsmechanismus nachgewiesen. Die untersuchte Kohorte ist daher weniger selektioniert und schließt insbesondere jene Patienten ein, die im klinischen Alltag durch ihre unvorhersehbaren Fluktuationen besondere Probleme bereiten. Grundsätzlich wäre aus pharmakologischen Überlegungen sogar ein positiver Effekt aus der Addition beider Therapie zu erwarten.</p>	<p>den Studienpool hätte einen Vergleich der (Langzeit-)Daten gegenüber Safinamid zum Zeitpunkt 48 Wochen ermöglicht. Zudem wären über den Einschluss dieser Studie vergleichende Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) verfügbar gewesen.</p> <p>Der dem indirekten Vergleich zugrundeliegende Studienpool wurde damit in der Dossierbewertung vom 13. August 2015 als unvollständig beurteilt und folglich nicht bewertet. Der Sponsor der Studie BIA-91067-301 hat in seiner schriftlichen Stellungnahme eingeräumt, dass es sich bei der im Registereintrag angegebenen Studiendauer um eine fehlerhafte Angabe handelt und die Studiendauer und damit der Erhebungszeitpunkt der publizierten Daten 14 - 15 Wochen nach Studienbeginn ist. Der Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde zum 17. September 2015 von Seiten des Sponsors korrigiert<sup>56</sup>. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um Aussagen für die Bewertung von Arzneimitteln abzuleiten, da eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz angesehen wird. Deshalb werden die im Rahmen des Stellungsverfahrens nachgereichten Auswertungen und Neuberechnungen des indirekten Vergleichs unter Einbezug der als fehlend identifizierten Studie BIA-91067-301 nicht weiter berücksichtigt.</p>

<sup>56</sup> ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568073?term=BIA-91> (letzter Zugriff: 07.10.2015)

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studie BIA-91067-301 kann zu Vergleichszwecken herangezogen werden, es ist jedoch zu bedenken, dass hier eine selektionierte Gruppe fluktuierender Patienten untersucht wurde, die nur einen unvollständigen Vergleich der Populationen zulässt. Darüber hinaus handelt es sich bei Parkinson um eine stetig fortschreitende Erkrankung, weshalb Studien mit einer unterschiedlichen Studiendauer (6 Monate, 12 und 24 Monate) nicht zu einer Metaanalyse zusammengefasst werden sollten.</p>	
S. 5, Z. 1ff	<p>Anmerkung: Alle heute verfügbaren Parkinson Medikamente mit Ausnahme von Entacapon, Piribidil und Rasagilin sind seit 1997 auf dem deutschen Markt verfügbar. Der Anteil der einzelnen Medikationsgruppen hat sich bis auf die zunehmende Verschreibung von Entacapon nicht signifikant verändert<sup>57</sup>, lediglich der Anteil sogenannter ergoliner Agonisten hat sich durch die Verschreibung nicht-ergoliner Agonisten verändert. Trotz der Einführung der COMT-Inhibitoren Entacapon und Tolcapon stellen Fluktuationen weiterhin eine wesentliche Komplikation der Parkinson Erkrankung dar und sind mit hohen Sekundärkosten verbunden.</p>	

<sup>57</sup> Fritze J. Psychopharmaka-Verordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneiverordnungsreport 2013. Psychopharmakotherapie 2014;21:153–66.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die zeitliche Nähe der aktuellen Studie ist für die Betrachtung der Daten ohne Relevanz.	

## Literaturverzeichnis

Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):18-27

[Tolosa E<sup>1</sup>](#), [Hernández B](#), [Linazasoro G](#), [López-Lozano JJ](#), [Mir P](#), [Marey J](#), [Kulisevsky J](#). Efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in patients with early Parkinson's disease experiencing mild wearing-off: a randomised, double-blind trial. *J Neural Transm*. 2014 Apr;121(4):357-66.

Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29(2):229-237.

Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1273-80.

Fritze J. Psychopharmaka-Verordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneiverordnungsreport 2013. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:153–66.

## 5.7 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	<i>07.09.2015</i>
Stellungnahme zu	<i>Safinamid / Xadago®</i>
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	
<p><b>Wert des Wirkstoffs in der Therapie</b></p> <p>Die idiopathische Parkinson-Krankheit ist mit ca. 350.000 betroffenen Patienten eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen in Deutschland und tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Zudem steigt das Risiko an der Parkinson-Krankheit zu erkranken mit höherem Alter an.</p> <p>Die Parkinson-Krankheit ist eine chronische, langsam voranschreitende Erkrankung bei der Nervenzellen in bestimmten Bereichen des Gehirns absterben, die hauptsächlich die motorische Koordination und Feinabstimmung von Bewegungen steuern, was zu den typischen Kardinalsymptomen wie Zittern, Muskelsteifheit und Bewegungsverlangsamung führt.</p> <p>Diese Symptome lassen sich über eine gewisse Zeit mit den zur Verfügung stehenden Parkinson-Medikamenten gut kontrollieren. Aufgrund des fortschreitenden Verlaufes der Erkrankung müssen aber sowohl die Dosierung als auch Zusammensetzung der Medikamente laufend an die aktuelle Symptomatik angepasst werden. Im derzeitigen Behandlungsumfeld kommt häufig L-Dopa in der symptomatischen Therapie der Parkinson-Krankheit zur Anwendung.</p> <p>Die Langzeitanwendung von L-Dopa geht allerdings mit beeinträchtigenden Komplikationen wie motorischen Fluktuationen und Dyskinesien einher.</p> <p>Safinamid beeinflusst sowohl dopaminerge als auch nicht dopaminerge Systeme und bewirkt einerseits eine Verlängerung der Wirkung von L-Dopa, andererseits eine Hemmung der Glutamatausschüttung im Gehirn.</p>	<p>In der Gesamtbewertung der Nutzenbewertung von Safinamid wird insbesondere berücksichtigt, dass sich in dem indirekten Vergleich für den Endpunkt Dyskinesien, welcher zu den häufigsten Komplikationen der Parkinsontherapie zählt, keine vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit dadurch die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist. Zudem liegen für die Morbiditätspunkte „on-“ und „off“- Zeiten, sowie den UPDRS keine positiven Effekte vor. Für die mittels UPDRS erhobenen Endpunkte lässt sich zudem die Unterlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausschließen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der fehlenden Informationen zu einem relevanten Anteil anderer Nebenwirkungen lässt sich aus den positiven Ergebnissen von Safinamid bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Diarrhoen) keine abschließende Aussage zu den Nebenwirkungen insgesamt treffen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor. So lässt sich in Anbetracht der vorliegenden Daten bzw. der partiell eingeschränkten Aussagekraft vorliegender Daten und der fehlenden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten insgesamt kein Zusatznutzen für Safinamid feststellen.</p> <p>In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Allgemeine Anmerkung	
<p>Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen, dass Safinamid eine positive Wirkung auf motorische Fluktuationen, das sogenannte „on-off“-Phänomen, hat, ohne das Risiko für Dyskinesien zu erhöhen. Im Weiteren sorgt der Wirkstoff für eine Verbesserung nicht-motorischer Symptome, die zu einer Verminderung von Schmerzen führt und eine positive Wirkung auf die Stimmung sowie Lebensqualität aufweist.</p> <p>Insbesondere Patienten mit Fluktuationen der Beweglichkeit, Off-Zeiten (in denen die Patienten erstarren) und Dyskinesien profitieren von der Hinzunahme von Safinamid zur Standardmedikation.</p> <p>Eine weitergehende Auseinandersetzung mit dem Wirkstoff ist leider nicht möglich, da das IQWiG den vorgelegten indirekten Vergleich für unvollständig hält und bedauerlicherweise selbst die vorliegenden Daten nicht ausgewertet hat.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	7.September 2015
Stellungnahme zu	Safinamid (Xadago®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. August 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Safinamid (Xadago®) von Zambon S.p.A. veröffentlicht.</p> <p>Safinamid ist zugelassen zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der vom Hersteller vorgelegte indirekte Vergleich wurde als ungeeignet eingestuft, da der Studienpool für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Sicht des IQWiG unvollständig war. Darüber hinaus bemängelt das IQWiG den Ausschluss einer Extensionsstudie mit Safinamid, die ebenfalls der Fragestellung entsprechen würde.</p>	
<p><b>Bewertungsmethodik indirekter Vergleiche für Hersteller nicht antizipierbar – vermehrter Beratungsbedarf erforderlich</b></p> <p>Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon durch und schließt hierfür insgesamt 6 Studien ein: 2 Studien auf der Safinamid-Seite und 4 Studien auf der Entacapon-Seite. Alle Studien hatten dabei eine Dauer von 24 Wochen. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde auf der Entacapon-Seite 1 zusätzliche Studie BIA-91067-301 vom IQWiG identifiziert. Da das IQWiG eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen für adäquat erachtet, sei diese Studie (Studiendauer 1 Jahr) für die vorliegende Bewertung auch relevant.</p>	<p>Da keine vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon (jeweils als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa und weiteren Parkinsonmedikamenten) vorliegen, werden zum Nachweis des Zusatznutzens vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier Daten eines indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber Entacapon jeweils in der Zusatztherapie zu Levodopa mit Placebo als Brückenkomparator vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies würde jedoch vom Vorgehen des pU abweichen, der zunächst für die Suche nach Studien mit Safinamid keine Mindeststudiendauer festgelegt hat, jedoch für Studien mit Entacapon eine Studiendauer von genau 24 beziehungsweise 102 Wochen festgelegt hat, weil dies der Dauer der von ihm identifizierten Safinamid-Studien entsprach. Daher hat er auch die Studie BIA-91067-301 mit einer Dauer von 1 Jahr nicht in seinen indirekten Vergleich eingeschlossen. Dieses Vorgehen ist aus Sicht des IQWiG methodisch nicht adäquat, da es durchaus sinnvoll sein könnte Studien mit unterschiedlicher Dauer in einen indirekten Vergleich einzuschließen.</p> <p>Das vom IQWiG kritisierte Vorgehen des Herstellers bei der Auswahl von Studien bezüglich der Studiendauer begründet sich seitens des Herstellers durch Überlegungen zur Ähnlichkeit der Studien mit Safinamid bzw. Entacapon. Die Erfüllung der Ähnlichkeitsannahme für die in einen indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien ist eine wesentliche Grundlage für valide Ergebnisse zum Zusatznutzen. Die Relevanz der Ähnlichkeit wurde aus den vergangenen Verfahren sehr deutlich und dürfte damit u.a. maßgeblich für die methodische Herangehensweise der Hersteller bei der Dossiererstellung sein. Das Vorgehen des Herstellers in diesem Verfahren, zunächst keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer bei der Suche nach Studien mit Safinamid vorzunehmen und erst im Anschluss die Studiendauer für Studien mit der ZVT in Orientierung an bereits identifizierte Studien mit Safinamid zu wählen, stellt eine grundsätzliche Möglichkeit dar, mit der man die Ähnlichkeit eingeschlossener Studien in einem indirekten Vergleich hinsichtlich der Studiendauer kontrollieren kann. Wie oben bereits erwähnt, ist dieses Vorgehen aus Sicht des</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer schließt für den indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein: zwei Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE) und vier Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Bei der Überprüfung der Registerrecherche des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Dossierbewertung<sup>58</sup> wurde festgestellt, dass auf der Entacapon-Seite zusätzlich zu den eingeschlossenen Studien die Studie BIA-91067-301 hätte eingeschlossen werden können, da anhand der Registereinträge angenommen wurde, dass die Studiendauer dieser Studie 52-Wochen betrug. Für die Studie BIA-91067-301 lag bis zum Zeitpunkt des Stellungnahmeverfahrens ein Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov mit einem Ergebnisbericht mit Daten für einen Erhebungszeitraum von einem Jahr vor. Ein Einschluss dieser Studie in den Studienpool hätte einen Vergleich der (Langzeit-)Daten gegenüber Safinamid zum Zeitpunkt 48 Wochen ermöglicht. Zudem wären über den Einschluss dieser Studie vergleichende Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) verfügbar gewesen.</p> <p>Der dem indirekten Vergleich zugrundeliegende Studienpool wurde damit in der Dossierbewertung vom 13. August 2015 als unvollständig beurteilt und folglich nicht bewertet. Der Sponsor der Studie BIA-91067-301 hat in seiner schriftlichen Stellungnahme eingeräumt, dass es sich bei der im Registereintrag angegebenen Studiendauer um eine fehlerhafte Angabe handelt und die Studiendauer und damit der Erhebungszeitpunkt der publizierten Daten 14 - 15 Wochen nach Studienbeginn ist. Der Eintrag im Studienregister ClinicalTrials.gov wurde zum 17. September 2015 von Seiten des Sponsors korrigiert<sup>59</sup>. Somit sind die Ergebnisse dieser Studie</p>

<sup>58</sup> Siehe IQWiG Nutzenbewertung vom 13.08.2015, IQWiG-Bericht – Nr. 319, A15-41

<sup>59</sup> ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568073?term=BIA-91> (letzter Zugriff: 07.10.2015)

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWIG jedoch methodisch nicht adäquat, da es durchaus sinnvoll sein könne Studien mit unterschiedlicher Dauer in einen indirekten Vergleich einzuschließen.</p> <p>Es ist offensichtlich, dass dem Hersteller die IQWIG-Einschätzung zum Umgang mit unterschiedlichen Studiendauern im Rahmen indirekter Vergleiche nicht bekannt war. Dies ist auch nicht verwunderlich, denn der seitens des IQWIGs benannte Bewertungsgrundsatz („[...] kann es durchaus sinnvoll sein Studien mit unterschiedlicher Dauer in einen indirekten Vergleich einzuschließen [...]“) findet sich weder in den Dossiervorlagen des G-BA noch in den Allgemeinen Methoden des IQWIG. In den allgemeinen Methoden des IQWIG wird sogar eher darauf hingewiesen, dass „[...] Diese Methoden (zu indirekten Vergleichen) eine wichtige Weiterentwicklung der üblichen meta-analytischen Verfahren darstellen. Allerdings gibt es noch zahlreiche ungelöste methodische Probleme, sodass gegenwärtig von einer routinemäßigen Anwendung dieser Methoden im Rahmen der Nutzenbewertung abzuraten ist. (S. 178)“.</p>	<p>für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um Aussagen für die Bewertung von Arzneimitteln abzuleiten, da eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz angesehen wird. Deshalb werden die im Rahmen des Stellungsverfahrens nachgereichten Auswertungen und Neuberechnungen des indirekten Vergleichs unter Einbezug der als fehlend identifizierten Studie BIA-91067-301 nicht weiter berücksichtigt.</p> <p><u>Der ursprünglich vorgelegte Studienpool ist somit als vollständig anzusehen und der indirekte Vergleich des Dossiers für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</u></p> <p>Alle vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien (Safinamid-Seite: 016 und SETTLE; Entacapon-Seite: CSG, NSG, PSG und UK-IESG) weisen eine Studiendauer von 24 Wochen auf. Auf der Safinamid-Seite identifiziert der pharmazeutische Unternehmer zu seiner Studie 016 außerdem die Extensionsstudie 018 (Gesamtdauer 016/018: 2 Jahre). Er schließt diese jedoch nicht in seinen indirekten Vergleich ein, da er keine Entacapon-Studien mit der gleichen Studiendauer identifiziert hat. Eine Bewertung der vorliegenden Evidenz zu Langzeitergebnissen von Safinamid zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Entacapon ist damit nicht möglich.</p> <p>Auch wenn sich aus den Publikationen der Entacapon-Studien nur eingeschränkte Informationen hinsichtlich der Patientencharakteristika ableiten lassen, wird jedoch eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Entacapon- und Safinamid-Studien nicht infrage gestellt. Es waren in allen Studien Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit eingeschlossen, die unter einer stabilen Levodopa-Dosis Fluktuationen aufwiesen. Hinsichtlich der weiteren erlaubten bzw. verbotenen Vor- und Begleitmedikationen zeigte sich kein wesentlicher Unterschied, in allen Studien wurde die Intervention zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Demnach stehen für viele Aspekte bei der Durchführung indirekter Vergleiche auch keine allgemein bekannten methodischen Standards zur Verfügung, die der Hersteller hätte heranziehen können. Das IQWiG legt seinerseits auch nicht dar, wie für bestimmte Situationen ein adäquates methodisches Vorgehen aussehen würde. Damit ist die IQWiG-Bewertung indirekter Vergleiche für den Hersteller auch nicht vorhersehbar gewesen. Des Weiteren tritt in diesem AMNOG-Verfahren auch offensicht-</p>	<p>Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinson-Medikamenten verabreicht. Allerdings ist aufgrund der begrenzten Informationen der Studienpublikationen ein möglicher Einfluss der Begleitmedikation auf den Behandlungseffekt für die Entacapon-Studien nicht geklärt. In den Safinamid-Studien war auch Entacapon Bestandteil der Basismedikation (38 % bzw. 47 % der Patienten der Studie 016/018 bzw. SETTLE). Es zeigten sich jedoch keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eine Begleitmedikation mit Entacapon. Daher wird Entacapon als Teil der Begleitmedikation in den Safinamid-Studien betrachtet.</p> <p>Die Ähnlichkeit zwischen den Studien lässt sich allerdings nicht für alle betrachteten Kriterien vollständig beurteilen. Insbesondere bestehen Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patienten (Safinamid-Studien: 8,1 Jahre - 8,9 Jahre; Entacapon-Studien 10,8 - 11,0 Jahre) sowie hinsichtlich des Anteils an Männern/Frauen in der Studienpopulation. Zudem stellt der Zeitpunkt der Durchführung der Studien einen wesentlichen Unterschied zwischen den Studien dar. So wurden die Safinamid-Studien zwischen 2007 und 2012 durchgeführt, während die Publikationen zu den Entacapon-Studien aus den Jahren 1996 bis 2003 stammen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Behandlungsmodalitäten der Parkinson-Krankheit in den letzten 5 bis 15 Jahren verändert haben, was zudem die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleiches auf den aktuellen Versorgungskontext und die Aussagesicherheit der Ergebnisse weiter einschränkt.</p> <p><i>Allgemeine Hinweise zu Indirekten Vergleichen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Bei der Durchführung indirekter Vergleiche ist auf ein methodisch adäquates Vorgehen zu achten. Die Vorgaben des 5. Kapitel Anlage</i></li> </ul>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lich zutage, dass die Beratungen seitens des G-BA zur Durchführung indirekter Vergleiche unzureichend sind. Diese sollten transparente und antizipierbare Anforderungen für die Hersteller gewährleisten. Die Machbarkeit der Vorlage adäquater indirekter Vergleiche wird unter diesen Umständen stark erschwert bzw. bei indirekten Vergleichen auf Grundlage einer Vielzahl von Studien sogar verhindert. Vor diesem Hintergrund ist eine verbesserte Beratung seitens des G-BA erforderlich, in denen die methodischen Anforderungen an einen adäquaten indirekten Vergleich am konkreten Beispiel benannt werden.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Die Antizipierbarkeit des methodischen Vorgehens des IQWiG bei der Bewertung indirekter Vergleiche ist wie im vorliegenden Verfahren bei einer zunehmenden Zahl an Studien nicht gegeben.</p> <p>Die Machbarkeit der Vorlage eines für das IQWiG adäquaten indirekten Vergleichs ist nicht gewährleistet, da zum Zeitpunkt der Beratung zur Dossiererstellung keine allgemein anerkannten Standards zur Durchführung indirekter Vergleiche zur Verfügung standen, sowie keine konkrete Vorgaben zum methodischen Vorgehen seitens des G-BA / IQWiGs gegeben wurden.</p> <p>Deshalb muss zum einen eine verbesserte Beratung seitens des G-BA unter Einbindung des IQWiG stattfinden. Zum anderen ist vom IQWiG eine detaillierte Anleitung zum adäquaten Vorgehen bei der Durchführung indirekter Vergleiche zu fordern, damit die Bewertungspraxis des IQWiGs für Hersteller transparent und nachvollziehbar ist.</p>	<p><i>II Modul 4 der VerfO des G-BA zu indirekten Vergleichen sind zu beachten. Im Dossier ist eine vollständige Beschreibung des verwendeten Modells bzw. der zugrundeliegenden Methodik notwendig.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar. Der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich sowie die Durchführung komplexer Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche (z.B. Netzwerk-Meta-Analysen).</i></li> <li>– <i>Die Ausführungen zu „indirekten Vergleichen“ der „Allgemeinen Methoden“, Version Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln sind zu beachten.</i></li> </ul>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.9 Stellungnahme der Deutschen Parkinson Gesellschaft e. V.

Datum	<< 05.September.2015 >>
Stellungnahme zu	<< Safinamid >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. med. Jens Volkmann, FA für Neurologie, neurologische Intensivmedizin, klinische Geriatrie, Präsident der Deutschen Parkinson Gesellschaft e. V. >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jens Volkmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Februar 2015 hat die Europäische Kommission die Genehmigung für das Inverkehrbringen von XADAGO® (Safinamid) zur Behandlung von Parkinson-Patienten im mittleren bis Spätstadium mit motorischen Fluktuationen als Zusatztherapie zu einer konstanten Dosis von L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten erteilt [1].</p> <p>XADAGO® (Safinamid) beeinflusst sowohl dopaminerge als auch nicht-dopaminerge Systeme. Einerseits sorgt der Wirkstoff für eine selektive und reversible Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B) und verlängert dadurch die dopaminerge Wirkung. Andererseits kommt es durch die Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen und Modulation von Kalziumkanälen zu einer Hemmung einer übermäßigen präsynaptischen Glutamatfreisetzung [2], die möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Entstehung motorischer Fluktuationen und Dyskinesien spielt [3].</p> <p>Die Deutsche Parkinson Gesellschaft begrüßt als wissenschaftliche Fachgesellschaft die Neueinführung dieses Präparates mit innovativem, kombiniertem Wirkmechanismus in die Klinik. Die Parkinson-Krankheit erfordert eine stark personalisierte Therapie aufgrund der komplexen und sehr individuellen Ausprägung eines Spektrums motorischer und nicht-motorischer Symptome, der variablen Ausbildung von Wirkfluktuationen und Dyskinesien im Krankheitsverlauf und der Interaktionsproblematik bei den häufig geriatrischen Patienten unter Polypharmazie [4]. In der Praxis werden insbesondere im mittleren und späteren Stadium Kombinationstherapien eingesetzt, in denen sich die günstigen pharmakologischen Effekte einzelner Substanzen ergänzen und Nebenwirkungen durch die Vermeidung hoher Dosierbereiche einzelner Präparate vermie-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jens Volkmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den werden können [4]. Der wahre therapeutische Stellenwert eines Parkinsonmedikamentes zeigt sich daher oft nur in der praktisch, klinischen Anwendung und wird nur unzureichend durch einen Literaturvergleich klinischer Studien abgebildet, die alltägliche Probleme der Parkinsontherapie u.a. durch Beschränkung auf bestimmte Patientengruppen oder Wirkstoffkombinationen ausblenden.</p> <p>Safinamid hat aufgrund seiner guten Verträglichkeit und des geringen Interaktionspotentials bereits jetzt in der praktisch-klinischen Anwendung einen festen Platz im Spektrum derjenigen Pharmaka, die sich für eine Kombinationsbehandlung von Patienten mit motorischen Wirkfluktuationen und Dyskinesien eignen; insbesondere in solchen Fällen, in denen aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie bereits deeskaliert werden musste und sich andere Wirkmechanismen für eine kombinierte Anwendung verbieten. Nachdem seit mehr als 10 Jahren kein neuer Wirkstoff zur Behandlung der Parkinson-Krankheit neu eingeführt wurde, stellt die Verfügbarkeit von Safinamid eine wichtige Ergänzung des therapeutischen Armamentariums im Rahmen einer personalisierten Parkinsontherapie dar.</p>	<p>In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten und unter Berücksichtigung der Unsicherheiten des indirekten Vergleichs ist daher für Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Entacapon) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- 1.EMA. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: Xadago Safinamid. 2015.
2. Kulisevsky J. Emerging Role of Safinamide in Parkinson's Disease Therapy. European Neurological Review 2014;9(2):108-12.
3. Zambon. Investigator´s brochure. Investigational Medicinal Product: safinamide. Version 1. 18.11.2014.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie (AWMF Leitlinie, Register-Nr. 030-010) [Online]. In: DGN Online. 09.2012 [Zugriff am 03.12.2014]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2346-II-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie.html>.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Safinamid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. September 2015

von 11.39 Uhr bis 13.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldete Teilnehmer der Firma Zambon GmbH:**

Herr Alkenbrecher  
Herr Dr. Sardina  
Herr Dr. Schwenke  
Frau Dr. Müller  
Frau Bentin (Dolmetscherin)  
Herr Jansen (Dolmetscher)

**Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Parkinson Gesellschaft (DPG) und Facharzt für Neurologie, Parkinson-Klinik Wolfach GmbH & Co. KG, Wolfach:**

Herr Prof. Dr. Jost

**Angemeldeter Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie, St. Joseph Krankenhaus Berlin:**

Herr Prof. Dr. Müller

**Angemeldete Teilnehmer der Firma BIAL Deutschland:**

Frau Dr. Helk  
Herr Dr. Ecker

**Angemeldeter Facharzt für Neurologie, Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel gGmbH, Essen:**

Herr Prof. Dr. Woitalla

**Angemeldete Teilnehmer für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Dr. Engemann  
Herr Dr. Wilken

**Angemeldete Teilnehmer für den Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Vitzthum  
Herr Dr. Rasch

**Angemeldete Teilnehmer der Firma UCB Pharma GmbH:**

Herr Dr. Bauer  
Herr Dr. Rippin

Beginn der Anhörung: 11.39 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Verfahrens zur frühen Bewertung des Nutzens von Safinamid. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August 2015, zu der es eine Reihe von Stellungnahmen gegeben hat, die hier eingegangen sind. Eine Stellungnahme haben abgegeben der pharmazeutische Unternehmer, die Deutsche Parkinson Gesellschaft, Herr Professor Dr. Ebersbach vom Neurologischen Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen, Parkinsonklinik in Beelitz-Heilstätten, Herr Professor Dr. Jost von der Parkinson-Klinik Wolfach, Herr Professor Dr. Müller, St. Joseph Krankenhaus hier in Berlin-Weißensee, Herr Professor Dr. Voitalla, Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel, Essen, BIAL-Portela, UCB Pharma, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße – für unser Protokoll – als Teilnehmer an der heutigen Anhörung Herrn Alkenbrecher, Herrn Dr. Sardina, Herrn Dr. Schwenke, Frau Dr. Müller, Frau Bentin und Herrn Jansen von Zambon, Herrn Professor Dr. Jost von der Parkinson-Klinik Wolfach, Herrn Professor Dr. Müller vom St. Joseph Krankenhaus, Berlin, Frau Dr. Helk und Herrn Dr. Ecker von BIAL, Herrn Professor Dr. Voitalla von den Katholischen Kliniken Ruhrhalbinsel, Essen, Frau Dr. Engemann und Herrn Dr. Wilken vom BPI, Frau Vitzthum und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Dr. Bauer und Herrn Dr. Rippin von UCB. Ist noch jemand hier, den wir nicht begrüßt haben? – Dann haben wir auch diese Formalie für das Protokoll erfüllt.

Wir müssen uns heute aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Frage befassen, welche Vorteile Safinamid gegenüber der ZVT, das heißt den zahlreich bereits verfügbaren Therapieoptionen, hat, und mit der Frage – das ist auch von der EMA kritisiert worden –, wieso hier aktiv kontrollierte Studien fehlen, denn die als ZVT bestimmten Substanzen sind schon so lange auf dem Markt, dass man sicherlich im Rahmen einer aktiv kontrollierten Studie einen Zusatznutzen hätte ableiten oder auch nicht ableiten können. Dann müssen wir uns mit den unerwünschten Ereignissen beschäftigen, die gemäß dem EPAR einer genaueren Betrachtung bedürfen. Dann müssen wir uns – das ist ganz wichtig – mit den vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen beschäftigen, mit der Belastbarkeit dieser Unterlagen, die natürlich ganz entscheidend für die Fragestellung ist, ob sie in irgendeiner Form noch im Rahmen einer Nachbewertung in dieses Bewertungsverfahren einbezogen werden können.

Wir führen Wortprotokoll. Für diejenigen, die das erste Mal hier sind, ist es sicherlich eine schöne Botschaft, für die anderen ist es Routine: Benutzen Sie bitte jeweils das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen sowie das entsendende Unternehmen oder die entsendende Organisation, wenn Sie das Wort ergreifen.

Mein Vorschlag wäre, der pharmazeutische Unternehmer oder jemand von ihm Beauftragter führt kurz in die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte ein. Dann würden wir in ein munteres Frage-Antwort-Spiel gehen. Wir sind jetzt im Bereich der Parkinson-Erkrankung. Vorhin ging es um das nicht kleinzellige Lungenkarzinom. Insofern ist das jetzt eine spannende Alternative für die Diskussion. – Herr Alkenbrecher, Sie beginnen? – Bitte schön.

**Herr Alkenbrecher (Zambon):** Herr Vorsitzender! Vielen Dank, Herr Hecken, dass Sie uns die Gelegenheit zu einführenden Worten geben. Wir bedanken uns, dass wir im Rahmen die-

ser Anhörung hier in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses die Gelegenheit haben, zu dem von uns vorgelegten Dossier und der vom IQWiG vorgeschlagenen zusätzlichen Analyse Stellung zu nehmen und Ihre Fragen zu beantworten.

Mein Name ist Frank Alkenbrecher. Ich bin der Geschäftsführer der Zambon GmbH in Deutschland, der deutschen Tochtergesellschaft der Zambon SpA mit Sitz im italienischen Bresso in der Nähe von Mailand. Ich vertrete heute die Firma Zambon mit folgenden Kollegen: Herr Dr. Marco Sardina ist Chief Scientific Officer, also der höchste Wissenschaftler der Firma, und vertritt die Medizin. Frau Dr. Müller ist Mitautorin des vorgelegten Dossiers, und Herr Dr. Schwenke ist für die biostatistischen Analysen im Dossier zuständig.

Die Firma Zambon, die 1906 gegründet wurde und heute weltweit 2.700 Mitarbeiter hat, befindet sich in Familienbesitz. Zambon war lange Jahre auf den Bereich Atemwegstherapie und den Bereich Frauengesundheit spezialisiert. Der Zambon-Wirkstoff Acetylcystein mit dem Präparat Fluimucil dürfte jedem hier unter dem Namen „ACC akut“ bekannt sein.

Seit 2014 gibt es nach vielen Jahren Abwesenheit in Deutschland wieder eine Niederlassung, die nun allerdings den Fokus auf den Bereich der Erkrankungen des zentralen Nervensystems setzt, um genauer zu sein: auf den Bereich der idiopathischen Parkinson-Erkrankung. Um den neuen Wirkstoff Safinamid geht es heute.

Gestatten Sie mir einige sehr kurze Vorbemerkungen zum Krankheitsbild der idiopathischen Krankheit, der Parkinson-Krankheit. Diese Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Krankheit, die durch die Leitsymptome Tremor, also ein Muskelzittern, Bradykinese, eine Verlangsamung der Bewegungen, bis zur kompletten Akinese, also Bewegungslosigkeit, und Rigor, einer Muskelstarre, führen kann. Die Krankheit tritt vermehrt in zunehmendem Alter auf, wobei im höheren Lebensalter eine vermehrte Multimorbidität vorliegt. In Deutschland sind zurzeit circa 295.000 Patienten betroffen.

Zu den oben beschriebenen rein motorischen Einschränkungen treten verstärkt nicht motorische Symptome wie Depressionen, die sich in Stimmungsschwankungen, Antriebslosigkeit oder Angstzuständen äußern können, sowie gastrointestinale Störungen, Atemwegs- sowie Schluckbeschwerden im Krankheitsverlauf auf. Diese einerseits motorischen wie andererseits nicht motorischen Symptome haben mitunter einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität dieser Patienten. Trotz der derzeit verfügbaren Medikamente besteht ein erheblicher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die eine bessere Kontrolle der motorischen Symptome bei gleichzeitig für den Patienten wenig belastenden Nebenwirkungen ermöglicht. Man muss dazu wissen, dass die Standardtherapie in der Parkinson-Behandlung, also L-Dopa, in seinen verschiedenen Kombinationen bereits vor 40 Jahren eingeführt wurde. Nach zehn Jahren steht nun mit Safinamid erstmals wieder ein neuer Wirkstoff zur Kombination mit L-Dopa zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit auch im Langzeitverlauf, über zwei Jahre hinweg, belegt ist.

Was ist das Besondere an Safinamid? Safinamid führt zur Verbesserung der erwähnten Kardinalsymptome, einer Verminderung von motorischen Komplikationen sowie einer Erhöhung der sogenannten On-Zeit, also der beschwerdefreien Zeit, und einer Reduzierung der Off-Zeit. In der On-Zeit reduziert es nachgewiesenermaßen die für den Patienten so belastenden Dyskinesien. Das sind unwillkürliche Überbewegungen, die durch Wirkungsschwankungen der Medikamente hervorgerufen werden und im Laufe der Krankheit vermehrt auftreten. Safinamid ist das einzige Medikament, das gezeigt hat, dass die Wirkung und das Nebenwirkungsprofil,

das durch die Safinamid-Studien 016 und 018 sowie SETTLE nach sechs Monaten nachgewiesen wurden, über einen Zeitraum von zwei Jahren gehalten werden konnten, ohne dass schwerwiegende motorische Komplikationen auftraten.

Wir möchten heute mit Ihnen erörtern, warum wir als Firma überzeugt sind, dass die im Nutzendossier vorgelegte Evidenz einen überzeugenden Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon ergibt. Unsere Ansicht basiert auf den robusten klinischen Ergebnissen und dem indirekten Vergleich zur Woche 24. Diese Aussagen wurden durch die vom IQWiG vorgeschlagene zusätzliche Analyse für einen Einjahreszeitraum bestätigt. Wir möchten an dieser Stelle dem IQWiG für den Hinweis auf zusätzliche Analysen danken, jedoch gleichzeitig darauf hinweisen, dass die vom Institut vorgeschlagene Studie BIA 91067-301 von uns durchaus im Dossier in Betracht gezogen worden war, wir sie allerdings aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern nicht in die ursprüngliche Analyse aufgenommen haben.

Die auf den Wunsch vom IQWiG ergänzend berücksichtigte Studie BIA 91067-301 und der zugehörige indirekte Vergleich mit einer Post-hoc-Auswertung der Safinamid-Zweijahresstudie zum 48-Wochen-Zeitpunkt erhärten die Aussage, dass für Safinamid ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon vorliegt. Die Analysen sowohl zum Zeitpunkt 24 Wochen als auch zum Zeitpunkt 48 Wochen zeigten die Überlegenheit von Safinamid gegenüber Entacapon in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit, wie bereits im Dossier im Vergleich der Daten zu 24 Wochen dargelegt.

Weiterhin sollte erwähnt werden, dass nicht alle für Safinamid erhobenen patientenrelevanten Endpunkte im indirekten Vergleich untersucht werden konnten, da für Entacapon nur einige Endpunkte berichtet waren. Das trifft besonders zu in den Bereichen Lebensqualität, nicht motorische Funktionen wie zum Beispiel Schmerz und Stimmungsschwankungen und motorische Komplikationen, zum Beispiel die bereits erwähnten Dyskinesien, die für Patienten eine große Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität bedeuten. Damit stellt Safinamid nach zehn Jahren eine neue, effektive und sichere Therapieoption im Bereich der idiopathischen Parkinson-Therapie dar.

Zusammenfassend sind wir der Überzeugung, dass sowohl die mit dem Dossier eingereichten Ergebnisse zu 24 Wochen als auch die klinischen Langzeitdaten als auch die in der Stellungnahme zusätzlich vorgelegte Evidenz zu Safinamid für den Einjahreszeitraum in ihrer Gesamtheit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Entacapon, das eines der wirksamsten und meistgebrauchten Add-ons zu Levodopa ist, ergeben.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, damit schließe ich zunächst meine Ausführungen und freue mich auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Alkenbrecher. – Fragen? Anregungen? – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen zum Dossier, zu unserer Nutzenbewertung und auch zu den Unterlagen, die Sie vorgelegt haben. Der wesentliche Kritikpunkt in der Dossierbewertung war in der Tat – das haben Sie dargestellt – das Fehlen der Einjahresstudie. Aus unserer Sicht war damit der indirekte Vergleich, den Sie vorgelegt haben, unvollständig. Es hat wesentliche Evidenz gefehlt. Sie haben jetzt einen indirekten Vergleich gerechnet einschließlich dieser Studie; vielen Dank dafür. Es hat sich mittlerweile durch die Stellungnahme der Firma BIAL herausgestellt, dass die Studie, die im ClinicalTrials.gov-Register als

Einjahresstudie registriert war und auch mit Daten zum Zeitpunkt ein Jahr dort beschrieben wurde, in der Tat nicht ein Jahr lang war, sondern lediglich 15 Wochen. Das heißt, dass die Unvollständigkeit, die wir in dem indirekten Vergleich in dem Dossier gesehen haben, so nicht besteht.

Damit entfällt ein wesentlicher Kritikpunkt, den wir an dem von Ihnen vorgelegten Dossier hatten. Es bleiben die Punkte, die wir bezüglich der Analyse adressiert haben. Da haben Sie ausgeführt, dass Sie diesbezüglich neue Analysen vorgelegt haben. Das müsste man sich anschauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Wer möchte? – Keiner? – Bitte schön, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Wenn ich richtig verstanden habe, haben Sie die nachgereichten Daten als vertraulich eingereicht. Ich habe die Daten deswegen noch nicht gesehen. Ich glaube, kein Mitglied der Bänke hat die Daten vollständig gesehen, nur das, was Sie in der Tabelle 1 in der Stellungnahme hinterlegt haben. Ich glaube, wir können diese Daten zur Nutzenbewertung nicht heranziehen, wenn sie weiterhin vertraulich bleiben. Ich glaube, es sind auch Sachen enthalten, die korrigiert worden sind, die im Dossier nicht richtig gemacht worden sind, insbesondere die Verwendung des Placeboarms der Studie 016 zweifach. Das ist in der Nachreichung wohl korrigiert worden. Die Frage, die ich erst einmal habe: Können wir diese Daten benutzen und auch veröffentlichen, oder ist das weiterhin ausgeschlossen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Alkenbrecher.

**Herr Alkenbrecher (Zambon):** Diese Daten können benutzt werden, zur Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir haben es protokolliert, wobei sich das auch aus der Methodik ergibt: Alles, was im Verfahren eingereicht wird, würde dann auch bewertet, Gegenstand einer Nachbewertung und dann auch Gegenstand einer Bewertung werden können. – Fragen? – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Wenn wir die Daten verwerten können, dann habe ich noch zwei Fragen, eine ganz banale zur Messung der On- und Off-Zeiten. Wenn ich es richtig verstanden habe, ist es so, dass die Daten alle halbe Stunde per Tagebuch erhoben werden: Ist er zu dem Zeitpunkt, zu dem die Messung erfolgt, in der On- oder der Off-Phase? Einfach um einordnen zu können, was diese Zahl an Stunden, die angegeben werden, wirklich besagt: Wird der Zeitraum der halben Stunde davor sozusagen als derjenige herangezogen, für die der Patient in der entsprechenden Phase ist, also on oder off? Wenn ich es richtig verstanden habe, sind es 18 Stunden, über die das verfolgt wird, also insgesamt 36 Messpunkte. Das ist die eine Frage, sozusagen: Wird retrospektiv immer die vergangene halbe Stunde als die Zeit gewertet, in der der Patient in der betreffenden Phase war?

Die zweite Frage im Anschluss daran ist: Wie oft fallen Messungen während eines Tages aus? Ist das häufig so, oder wird das Tagebuch sehr konsistent geführt, und es gibt kaum Verluste an Messpunkten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Müller, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller (Facharzt):** Es sind meistens Patiententagebücher, die von den Patienten bzw. von den Angehörigen geführt werden. Wenn die halbe Stunde vorbei ist, dann wird im Prinzip angekreuzt, ob sich der Patient im On oder im Off befunden hat.

Das Zweite ist, dass diese Patiententagebücher in den frühen Entacapon-Studien weltweit als valides Messinstrument anerkannt worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Wird das konsistent angekreuzt, oder ist es häufiger so, dass Tagebücher statt der 36 Messpunkte nur noch 5 haben, weil das einfach vergessen worden ist? Wird das also gründlich gemacht, oder ist das eher schwierig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller.

**Herr Prof. Dr. Müller (Facharzt):** Heutzutage ist es so, wenn ein Patient an einer solchen Studie teilnehmen möchte, dann muss er sich durch ein konsistentes Führen von solchen Tagebüchern dafür qualifizieren. Das wird meistens vorher gecheckt. Das ist heute internationaler Standard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte einen Punkt aufgreifen, den Herr Hecken schon angesprochen hat. Es geht um die Frage, warum keine direkt vergleichenden Studien vorliegen. Es gibt eine ganze Reihe von Therapiealternativen in diesem Therapiegebiet. Gleichzeitig haben Sie selbst darauf hingewiesen, dass die Entwicklung der aktuell verfügbaren Wirkstoffe schon länger zurückliegt. Damit wird ein indirekter Vergleich immer schwieriger, weil es gewisse Entwicklungen im Therapiegebiet gibt. Die Entacapon-Studien sind zwischen 1996 und 2003 gemacht worden, liegen durchaus schon länger zurück. Meine Frage deshalb einfach: Warum gibt es nicht aktiv kontrollierte Studien, die uns ermöglichen, diesen neuen Wirkstoff in das vorhandene Therapiespektrum adäquat einzuordnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Sardina, bitte.

**Herr Dr. Sardina (Zambon), konsekutiv übersetzt durch Herrn Jansen:** Das ist ein sehr guter Punkt, herzlichen Dank für die Frage. Das ist eine komplexe Angelegenheit. Zum Ersten ist zu sagen, dass die Entwicklung des Produktes sich über längere Zeit erstreckte und mit einem Unternehmen begann, das später Newron hieß. Das war vor zehn Jahren. In den Gesprächen und in Beratungen, die wir gesucht haben mit CHNP und FDA, war entsprechend der damals gültigen Leitlinien eine aktiv kontrollierte Studie nicht notwendig, sondern eine placebokontrollierte Studie war ausreichend. Es ist sicherlich richtig, dass es wünschenswert ist, eine aktiv kontrollierte Studie dazu zu haben, aber wir mussten auch die Fragen der Machbarkeit überlegen. Wir bräuchten im Prinzip erst einmal eine zweiarmige Studie, einmal mit unserer Testsubstanz und dann mit der Referenzsubstanz. Um aber die Sensitivität zeigen zu können, ist es notwendig, das noch einmal gegen einen Placeboarm, das heißt einen dritten Arm, zu prüfen. Das hätte bedeutet, dass wir eine enorm hohe Anzahl an Patienten in diese Studie hätten einschließen müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich nehme das zur Kenntnis, ich als Person, und sage: Sicherlich wäre es mit allerlei Schwierigkeiten verbunden gewesen. Auf der anderen

Seite stellt sich für mich die Frage, unabhängig von den Aussagen der regulatorischen Behörden, ob man nicht mit einer sich vollziehenden Entwicklung eines anderen State of the Art nicht einfach, auch um der Evidenzgeneration willen, einen Kontrollarm, der mit einer Wirksubstanz bestückt worden wäre, hätte implementieren können. Denn dann wären die methodischen Probleme nicht aufgetreten, die Frau Wieseler jetzt beschreibt, mit Blick auf die indirekten Vergleiche, wo wir es mit ziemlichen Schätzchen zu tun haben, Schätzchen im Sinne von Schellackplatten, die auf einem Evidenzkörper beruhen, von dem man heute sagt: Ob das optimal ist, steht infrage. Wir hätten es auf alle Fälle einfacher gehabt. Aber Ihr Geschäft ist nicht, unser Geschäft zu erleichtern. – Frau Wieseler, Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Sicherlich ist es richtig, dass Sie eine dreiarmlige Studie gebraucht hätten: wegen der Assay Sensitivity. Ich stimme mit Herrn Hecken überein, dass der Informationsgewinn sicherlich eine größere Studie gerechtfertigt hätte. Insbesondere können wir Punkte wie Lebensqualität, die Sie selbst angesprochen haben, und einen Teil der Symptome, die in den Entacapon-Studien nicht erfasst wurden, nach wie vor nicht beurteilen, auch nicht im indirekten Vergleich. Wir haben in diesem indirekten Vergleich eine sehr viel geringere Aussagekraft, als wir in einer direkt vergleichenden Studie hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Es ist auch für Sie ein Nachteil. Wenn ich es richtig sehe, beruhen Ihre Claims für den Zusatznutzen ausschließlich auf unerwünschten Ereignissen. Wir müssen uns auch die tatsächlichen Nutzenparameter anschauen. Durch die indirekten Vergleiche haben Sie relativ weite Konfidenzintervalle. Sie haben bei einigen Parametern, ich glaube, bei fast allen, sowohl bei dem UPDRS-Fragebogen als auch bei den On-/Off-Zeiten im Trend eher schlechtere Ergebnisse gegenüber der Vergleichstherapie, mit sehr weiten Konfidenzintervallen. Das heißt, wir müssen uns bei der Bewertung auch ansehen, inwiefern Nichtunterlegenheit bei den Nutzenparametern gewährleistet ist, um einen Zusatznutzen aussprechen zu können. Das hätten Sie in direkten Studien deutlich schärfer hinbekommen können als durch einen indirekten Vergleich. Ich würde Sie bitten, zu Ihrer Einschätzung der Nichtunterlegenheit Stellung zu nehmen. Für mich ist das nicht überzeugend gezeigt, wenn die standardisierten Mittelwertdifferenzen in manchen Endpunkten bis hin zu 0,25 zuungunsten von Safinamid ausgehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Wer möchte sich äußern? – Herr Sardina. Die Frage scheint nicht so einfach zu sein.

**Herr Dr. Sardina (Zambon), konsekutiv übersetzt durch Herrn Jansen:** Es ist richtig, wir haben recht breite Konfidenzintervalle. Das bezieht sich auch auf die verfügbaren Daten und Zahlen und lässt sich nicht vermeiden. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass aktuelle Metaanalysen, wie man sie beispielsweise bei Cochrane findet, darauf hinweisen, dass die derzeit verfügbaren Add-on-Therapien alle sehr ähnliche Wirksamkeit zeigen und man nicht erwarten kann, dass man mit einem neuen Medikament darüber liegt. Sie haben sicherlich auch recht, wenn Sie sagen, dass das erst einmal weniger gut ist für unsere Sache. Denn wir sehen, dass die klinischen Endpunkte, wo unsere Stärken liegen, kaum vergleichbar sind. Die, die auch für die Patienten relevant sind, sind nicht motorische Symptome. Ich nenne in diesem Zusammenhang Schmerzen, Depressionen und Lebensqualität, die sich auf das Leben der einzelnen Patienten sehr positiv auswirken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Vielleicht zunächst zu Ihrer Frage zu den Ergebnissen, die wir in den neuen indirekten Vergleichen und auch in den Metaanalysen gefunden haben. Es ist so, wir haben in der Stellungnahme im Text alle Ergebnisse dargestellt, die in irgendeiner Weise signifikant waren, in welcher Richtung auch immer. Was man hier betonen kann, ist: In der Wirksamkeit haben wir keine Unterschiede gefunden. Das hatte Herr Sardina schon gesagt. In der Sicherheit sehen wir allerdings ausschließlich Vorteile, wenn auch in unterschiedlicher Zusammensetzung. Jetzt klammern wir den indirekten Vergleich zu Woche 48 einmal aus. Zu Woche 24 sehen wir für eine ganze Reihe von Nebenwirkungen Vorteile. Wir sehen hochgradige Signifikanzen. Somit können wir davon ausgehen, selbst wenn wir all die wichtigen Endpunkte nicht haben, die eigentlich den Vorteil von Safinamid zeigen, wir haben immer noch die Sicherheit, wo wir im indirekten Vergleich einen deutlichen Vorteil zeigen können.

Hier stellt sich wirklich die Frage: Was heißt „nicht unterlegen“? Man müsste vorher definiert haben, was Nichtunterlegenheit bedeutet. Dieses Problem haben wir des Öfteren, gerade was die Lebensqualität angeht, wo man eigentlich im Vorhinein definieren müsste: Was ist ein Bereich, der nicht unterlegen, das heißt nicht viel schlechter ist oder noch akzeptabel wenig schlechter ist?, sodass man auch formal von der Nichtunterlegenheit sprechen kann. Was wir aber schon sehen, ist: Wir sehen keinen Unterschied in der Wirksamkeit. Das heißt nicht zwangsläufig, dass keiner da ist. Aber wir haben keinen gefunden. Wir sehen aber ganz deutliche Vorteile in der Sicherheit. Die Daten, die wir als Appendix zur Stellungnahme noch eingereicht haben, sind sämtliche ausführlichen Ergebnisse. Aber die wirklich wichtigen stehen auch im Text.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Eine Nachfrage und ein Kommentar. Es ist sehr gut, dass wir die Daten jetzt sehen können und verwenden können, die Sie insgesamt eingereicht haben. Wir müssen uns das anschauen. Ihr Argument, weniger Nebenwirkungen und kein Unterschied beim Nutzen, das wäre ein Zusatznutzen für Placebo. Das bekomme ich dort auch hin, da gibt es keinen Unterschied im Nutzen, wenn ich eine kleine Studie mache und Vorteile bei den Nebenwirkungen sehe. Insofern müssen wir uns die Konfidenzintervalle bei dem Nutzenendpunkt natürlich mit ansehen. Jetzt können Sie hier mündlich berichten. Sie mussten in den Analysen sowieso eine Korrektur vornehmen. Ich schätze, dass die Daten nicht großartig von dem abweichen, was im Dossier steht. Vielleicht können Sie hier kurz berichten, wie das bei den On-Zeiten und Off-Zeiten, also bei den wesentlichen Sachen aussieht. Ich schätze, es wird ähnlich sein. Dann müssen wir uns das überlegen. Natürlich ist vorher nicht definiert worden, wie die Nichtunterlegenheitsschwelle aussieht. Bei den standardisierten Mittelwertdifferenzen haben Sie bloß Konfidenzintervalle, die über den kleinen Effekt hinausgehen, die Grenzen der Konfidenzintervalle. Ob das eine akzeptable Nichtunterlegenheit ist, müssen wir uns hier überlegen. Aus meiner Sicht ist es das nicht. Aber das wird Gegenstand der Diskussion sein. Vielleicht präsentieren Sie kurz die Daten und sagen, inwiefern das überhaupt von dem abweicht, was wir schon gesehen haben. Die richtigen Analysen haben wir ja noch nicht gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Was wir gesehen haben, sind marginale Änderungen in der Breite des Konfidenzintervalls. Die Konfidenzintervalle sind zum Teil einen Hauch breiter, weil

wir die Daten anders nutzen als im Dossier. Das heißt, wir nutzen die Placebogruppe nicht in der Metaanalyse mit aggregierten Daten zweimal, sondern wir haben das in einem Modell geschätzt, was letztendlich nur bedeutet, dass die Mittelwerte, die Punktschätzer, sehr ähnlich sind, die Konfidenzintervalle marginal breiter. Somit ist von der Aussage her kein Unterschied zwischen der neuen Analyse und der alten Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Jost, bitte.

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Ich bin Chefarzt der Parkinson-Klinik und hier auch Vertreter der DPG. Ich glaube, es besteht ein Grundsatzproblem zwischen der Therapie des Parkinson-Syndroms und der Therapie von Einzelsymptomen. Das Parkinson-Syndrom ist keine Erkrankung mit einem Symptom, sondern ist eine Multisystemdegeneration mit vielen Symptomen. Die Frage stellt sich: Gegen welchen Komparator hätte man überhaupt vergleichen sollen? Es gibt keinen Komparator. Das heißt, man hätte nur eine Vergleichsstudie machen können, wenn man ein Zielsymptom hätte. Das Zielsymptom bei Parkinson-Studien ist immer die Motorik. Die Motorik ist aber nur ein kleiner Baustein bei unseren Parkinson-Patienten. Wenn wir nur die Motorik nehmen, nur darauf fokussieren, wird fast immer das gleiche Ergebnis herauskommen, weil die wirksame Substanz L-Dopa ist. Safinamid ist nur zugelassen in der Kombination mit L-Dopa. Also werden wir immer dessen Effekte haben. Dementsprechend sind die Nebenwirkungen – es sind keine Nebenwirkungen, sondern es sind unerwünschte Wirkungen – gleichzeitig positive Effekte. Wir wissen mittlerweile, dass die nichtmotorischen Störungen viel entscheidender sind als die motorischen, das heißt Depression, Schmerz, Stimmung, Müdigkeit etc., aber auch die Dyskinesien. Deswegen können wir keine neue Substanz klassisch vergleichen mit dem UPDRS. Es wird immer herauskommen, es wirkt nur etwa gleich, weil besser als gut kaum geht. Vielmehr müssen wir erwägen, was für unsere Patienten besser ist, wo die Patienten mehr profitieren. Wir haben aus klinischer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen, weil wir nicht nur einen Effekt haben, sondern weniger Seiteneffekte und weniger unerwünschte Wirkungen und gleichmäßige Wirkung, und den negativen Effekt des L-Dopa – es hat nicht nur den positiven Effekt, die Motorik zu verbessern, sondern es hat auch den negativen Effekt, die Motorik zu stark zu verbessern – können wir damit beeinflussen. Das heißt, wenn wir wirklich nach einem Komparator suchen, müssten wir mehrere Studien machen. Denn wir müssten die positiven Effekte des Amantadin berücksichtigen, die positiven Effekte des MAO-Hemmers müssten wir berücksichtigen. Es gibt diese Vergleichsstudie nicht. Wir sind leider nicht beim hohen Blutdruck oder bei sonstigen Krankheiten, sondern wir haben eine Krankheit, die sehr komplex ist. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Urban, dazu.

**Frau Dr. M. Urban:** Herr Jost, ich habe eine Nachfrage. Sie haben gesagt, aufgrund der verschiedenen Symptome kann man nicht einen einzelnen Komparator wählen. Die Frage wäre dann aber: Wäre es im vorliegenden Fall nicht generell trotzdem sinnvoller gewesen, nicht Entacapon als COMT-Hemmer zu wählen, sondern auch einen MAO-Hemmer, um bessere Aussagen hinsichtlich eines Zusatznutzens zu finden?

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Vielen Dank. – Erstens. Es kommt eine Substanz, die peripher gehemmt wird. Das heißt, wir hemmen im Blut. MAO ist eine zentrale Hemmung. Das heißt, wir hemmen im synaptischen Spalt. Beim anderen hemmen wir den Abbau. Beim COMT-Hem-

mer haben wir nur den Effekt im Blut verlängert, damit es länger die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und länger zentral wirken kann. Beim MAO-Hemmer haben wir eine zentrale Wirkung. Dementsprechend wirkt das L-Dopa, das im Gehirn ankommt, länger. Der Abbau ist gehemmt. Die pathologische Glutamatfreisetzung wird positiv beeinflusst. Das heißt, es ist das Spiel der Transmitter auf zentraler Ebene, und ansonsten gibt es nur die Verbesserung der L-Dopa-Wirkung. Wenn, dann hätten Sie das kombinieren müssen. Dann bräuchten Sie mehrere Medikamente. Dann würden Sie wahrscheinlich viele Nebenwirkungen bekommen, zum Beispiel durch Amantadin die QT-Zeit-Verlängerung, die bei unseren Parkinson-Patienten den Einsatz stark limitiert, die Ödeme, Livedo reticularis, die das Ganze reduziert, dann die psychiatrischen Nebenwirkungen des Amantadins. Dann würden Sie ein Füllhorn von Nebenwirkungen bekommen, das zum Abbruch der Studie führen würde. Wir haben das vor zehn Jahren einmal versucht und haben einen Dopaminagonisten gegen einen COMT-Hemmer verglichen. Das ist das, was Sie jetzt hier verlangen. Das war ein Fiasko. Die Studie war nichts wert. Sie wurde hier in Deutschland durchgeführt. Herr Professor Deuschl war der Studienleiter. Es hat uns nicht weitergebracht. Warum? Weil der COMT-Hemmer peripher wirkt und Cabaseril zentral wirkt. Man bekommt einfach ganz unterschiedliche Ergebnisse, außer wenn man nur auf die Motorik achtet. Aber ich denke, dieses Zeitalter haben wir seit den 90er-Jahren verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, dazu. Es soll die Frage beantwortet, wieso die Patienten Placebo bekommen haben.

**Herr Dr. Eyding:** Genau, eine Nachfrage dazu. Ich wollte nicht sagen, dass man keinen Zusatznutzen aussprechen könnte aufgrund von Verringerung von Nebenwirkungen. Ich wollte nur sagen, dass man kontrollieren muss, dass die Wirkungen da sind. Direkte Nachfrage an Sie: Man könnte Sie jetzt, provokativ verstanden, so verstehen, dass Sie sagen: Ich würde auch bei Verschlechterung der motorischen Ereignisse, also bei einer Verkürzung der On-Zeit oder bei einer Verlängerung der Off-Zeit, aufgrund von anderen Symptomen einen Zusatznutzen aussprechen. Würden Sie das sagen?

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Entschuldigen Sie, dass ich jetzt grinse: Das entspricht den Leitlinien. Wenn Sie sich die Leitlinie genau anschauen, stellen Sie fest, dass wir immer die Effekte im Langzeitverlauf betrachten. Das heißt, die deutsche Leitlinie und auch die internationalen besagen, wir sollten mit Dopaminagonisten bei Patienten unter 70 beginnen, obwohl L-Dopa wirksamer ist. Nur aufgrund der Nebenwirkungen beginnen wir mit Dopaminagonisten in Deutschland – und in den USA sowie in anderen Ländern –, damit wir die Gabe von L-Dopa hinauszögern können, damit wir die Dosis reduzieren. Das heißt, wir machen es, weil wir die Gesamtprognose des Patienten im Auge haben und nicht die momentane Wirkung. Ansonsten müssten wir mit L-Dopa beginnen. Wir hätten wenige Jahre einen guten Effekt, aber die Langzeitfolgen wären fatal. Wir verzichten auf einen motorischen Effekt, um weniger Nebenwirkungen, zum Beispiel Dyskinesien, zu erreichen. Das ist leitlinienkonform.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Sie werfen eine Frage auf, die wir hier schon wiederholt diskutiert haben, nämlich: In welchem Umfang ist eine klinische Studie überhaupt in der Lage, eine Information für den Behandlungsalltag zu geben? Ich glaube, das Problem ist nicht diese generelle Frage, sondern das Problem ist, wie die Studie durchgeführt wird. Ich denke schon, dass wir eine

Studie machen können, die dem behandelnden Arzt eine Aussage über den Stellenwert von Safinamid im Behandlungsalltag geben könnte. Das heißt sicherlich nicht, dass ich alle Therapiealternativen in der Komparatorgruppe kombinieren muss. Ich müsste in der Komparatorgruppe die für den Patienten individuell adäquate Therapie wählen und in der Testpräparatgruppe als Alternative Safinamid dagegenstellen. Ich denke, diese Studien sind möglich. Ansonsten verstehe ich Sie jetzt so, dass eine Studie zum Beispiel gegen Entacapon lediglich eine Aussage über eine Teilpopulation, einen Ausschnitt des Behandlungsalltags, erlaubt.

(Herr Prof. Dr. Jost (DPG): Ein Teilsymptom!)

– Ein Teilsymptom; Sie nicken. – Das heißt, ich mache entweder eine solche Studie und überprüfe diesen Teilaspekt, oder ich mache eine Studie, die im Komparatorarm individualisiert, und gehe dann über entsprechende statistische Analysen und verstehe das vielleicht auch noch etwas besser. Durch eine individualisierte Therapie in der Komparatorgruppe könnte ich Aussagen über eine breitere Patientenpopulation und eine breitere Symptomproblematik machen.

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Das stimmt. Die Firma hat ja auch schon Studien begonnen, die die verschiedenen Aspekte berücksichtigen. Man darf nicht vergessen, dass in der Parkinson-Szene in den letzten 20 Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden hat. Noch vor zehn Jahren stand in allen Lehrbüchern: Beginnt in der Substantia nigra, geht mit einem Dopamindefizit einher. Das ist historisch. 2008 stand in den Leitlinien: Man beginnt mit L-Dopa, wenn die Symptome so stark sind, dass der Patient nicht mehr damit leben kann. In den aktuellen Leitlinien, 2015, letzte Woche online gegangen, steht: Bei Diagnosestellung wird mit der Therapie begonnen, und zwar mit einer Therapie, die die Langzeitprognose positiv beeinflusst. Das heißt, es ist ein Paradigmenwechsel. Ich glaube, all die Studien, 016, 018, SETTLE, sind in einer Zeit entstanden, in der wir den Fokus auf die Motorik gelegt haben. Glücklicherweise wurden die Ergebnisse so erhoben, dass wir auch Aussagen über die Nebenwirkungen haben. Wir wissen zum Beispiel, dass bei COMT die Dyskinesierate zugenommen hat. Die Firma hat die Studie STRIDE-PD angelegt, damit eine frühe Zulassung in der Initialtherapie kommt. Die Dyskinesieraten nahmen zu, also negativ. Dementsprechend wurde die Zulassung nicht erteilt. Das heißt, dort hat man schon etwas gemacht. Man hat sozusagen auf die Nebenwirkungen, auf die Prognose fokussiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Hälbig, noch zu diesem Komplex, bitte schön.

**Herr Dr. Hälbig:** Ich habe herausgehört, dass Sie allen Ernstes annehmen, dass es nicht möglich sein soll, bei motorischen Zielparametern Unterschiede gegenüber etablierten Theorien zu zeigen, weil Therapien und Substanzen ansetzen und damit das Ziel gar nicht sein kann, wenn man ein neues Präparat wie Safinamid platziert, dort Vorteile gegenüber Komparatoren darzulegen. Das überrascht; denn wir wissen ja, dass es ganz unterschiedliche – darauf haben Sie hingewiesen – Metabolisierungsorte gibt, peripher vs. zentral. Wir wissen, dass es Unterschiede gibt in Abhängigkeit von der Metabolisierung hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit, Entacapon vs. Tolcapon. Das ist ein gutes Beispiel dafür, dass tatsächlich Präparate platziert werden, die mehr oder weniger effektiv sind, zum Beispiel mit Blick auf die Verlängerung der On-Zeit, Induktion von Dyskinesien. Ich habe das jetzt so verstanden, dass Sie sagen: Die Musik spielt im Bereich der Nebenwirkungen, und es könnte von vornherein gar nicht das Ziel gewesen sein, gegen Entacapon eine Verlängerung der On-Zeit darzulegen. Denn es gibt

Präparate, die eine längere On-Zeit ermöglichen als das, was wir jetzt bei Safinamid sehen. Also meine Rückfrage, inwieweit Sie tatsächlich annehmen, dass keine Überlegenheit mit Blick auf die klassischen motorischen Endpunkte darzulegen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Jost, bitte.

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Ich glaube, da haben Sie mich falsch verstanden. Natürlich haben wir Zielparameter in der Studie. Natürlich war in den Studien der Zielparameter Motorik. Wir haben nicht nur primäre, sondern auch sekundäre Parameter. Aber es ging um den Einwand, dass wir die unerwünschten Wirkungen nicht als relevant ansehen können. Das war meine Entgegnung. Wir haben die Motorik, klar, damit müssen wir zeigen, dass es wirkt. Zeigen Sie mir ein Medikament, das eine längere Wirkdauer hat als Safinamid. Ich kenne keines. Entacapon ist vergleichbar mit Rasagilin. Die sind alle drei gleich; das wurde vorhin auch gesagt. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen denen, was die reine Motorik betrifft. Aber wir müssen eben auch die Nichtmotorik sehen. Zu der Nichtmotorik gehören auch die Nebenwirkungen. Eine „Nebenwirkung“ ist eine Wirkung. Dyskinesie ist keine Nebenwirkung, es ist die direkte Wirkung. Wenn Sie eine geringere negative Wirkung haben, ist das ein positiver Parameter, auch wenn das in unserem Verständnis immer als Nebenwirkung bezeichnet wird. Pharmakologen sagen seit 20 Jahren schon, wir sollten endlich aufhören, „Nebenwirkung“ zu sagen. Es sind unerwünschte Wirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich habe ganz direkt eine Rückfrage. Sie sagen jetzt, dass die positiven Wirkungen vergleichbar sind. Aber es ist genau der Punkt, dass wir diesen Nachweis nicht haben. Die EMA hat die Zulassung für die First Line aufgrund der fehlenden Wirksamkeit in den positiven Effekten nicht ausgesprochen. Woher nehmen Sie jetzt die Sicherheit, dass die positiven Wirkungen tatsächlich auf derselben Höhe sind wie bei den anderen Substanzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Sardina.

**Herr Dr. Sardina (Zambon), konsekutiv übersetzt durch Herrn Jansen:** Wenn ich die Frage richtig verstanden habe: Es ist natürlich überhaupt keine Frage, dass Wirksamkeit von großer Bedeutung ist. Denn wir verwenden dieses Medikament zur Behandlung der Symptome der Parkinson-Krankheit. Das wichtigste Symptom sind die motorischen Symptome. Es sind im Prinzip zwei Aspekte zu betrachten, zum einen die Qualität der Verbesserung. Wir sehen eine Verlängerung der On-Zeit, und – das ist wichtig – diese Verlängerung der On-Zeit geht nicht einher mit einer Steigerung der Dyskinesie. Wir finden ganz wenige Beispiele dafür in der Literatur, wo das gezeigt wird. Wir sehen, dass alle anderen Add-on-Therapien zu L-Dopa bei der Behandlung der chronischen Parkinson-Krankheit – ich spreche noch nicht einmal über eine Behandlungsdauer von zwei Jahren, wie wir das bei unserem Medikament gezeigt haben – zu einer Verlängerung der On-Zeit führen, aber immer verbunden mit einem Anstieg der Dyskinesie, im Unterschied zu uns. Das ist eine Frage der Qualität der Verbesserung.

Dazu kommt der zweite Aspekt, der zweite Unterschied, nämlich dass wir in einer Behandlungsdauer von zwei Jahren gezeigt haben, dass dieser Effekt lang anhaltend ist. Es kommt nicht zu einer Abschwächung, zu keinem Verlust dieser Effekte, und das vor dem Hintergrund einer neurodegenerativen Erkrankung, also einer chronisch fortschreitenden Erkrankung. Hier

haben wir gesehen, dass es zu keiner Abschwächung, keiner Verringerung der Effekte über einen längeren Zeitraum gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend dazu, Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Kurz ergänzend. Was wir nicht vergessen dürfen, ist, dass die Studie gegen Placebo gemacht wurde und gegen Placebo sehr wohl in der Wirksamkeit einen Vorteil gezeigt wurde, die Überlegenheit. Deswegen: Der Einwand, auch Placebo könnte Nutzen zeigen, weil die Nebenwirkungen weniger sind, passt nicht zwangsläufig, weil wir in der placebokontrollierten Studie zumindest gezeigt haben: Es gibt Vorteile in der Wirksamkeit. Es gibt keine Nachteile, was die Sicherheit angeht. Wenn man dann den indirekten Vergleich zur aktiven Kontrolle fährt, sieht man in der Tat die Vorteile, die wir gegen Placebo gesehen haben, nicht mehr gegen die aktive Kontrolle, dann aber die Vorteile in der Sicherheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, Sie sind direkt angesprochen.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe allerdings eine Nachfrage zu Herrn Jost.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann gehen wir weiter in der Rednerliste. Herr Hastedt, bitte schön.

**Herr Dr. Hastedt:** Wir haben eine Frage bezüglich der Basis- bzw. Begleitmedikation. Das IQWiG hat darauf hingewiesen, dass in der Studie 016/018 38 Prozent der Patienten zusätzlich mit Entacapon behandelt wurden, in der Studie SETTLE 47 Prozent. Demgegenüber war es so, dass in den Entacapon-Studien als Basisedikation MAO-B-Hemmer zugelassen waren, die in den Safinamid-Studien nicht zugelassen waren. Gab es eine gleichmäßige Verteilung der jeweiligen Patienten auf die Studienarme? Vielleicht in Richtung IQWiG die Frage, wie diese Tatsache zu bewerten ist bezüglich des indirekten Vergleichs über Placebo als Brückenkomparator.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer antwortet? Oder machen Sie es nachher gesammelt, Herr Schwenke? – Herr Sardina, bitte.

**Herr Dr. Sardina (Zambon), konsekutiv übersetzt durch Herrn Jansen:** Ja, Sie haben recht. Fast alle Patienten haben eine weitere Medikation bekommen. Sie waren auf Levodopa oder Carbidopa. 65 Prozent der Patienten haben dazu einen Dopaminagonisten bekommen, 30 bis 40 Prozent, je nach Studie, einen COMT-Inhibitor, dazu noch Amantadin und ein Anticholinergikum. Aber die Patienten waren gleichmäßig verteilt. Die Patienten, die Placebo bekommen haben, haben Placebo zusätzlich zu der zugrunde liegenden Medikation bekommen, natürlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

(Frau Dr. M. Urban: Die Frage ist noch nicht beantwortet! Im Hinblick auf die Eignung als Brückenparameter, wenn in dem einen Arm Placebo und MAO-Hemmer und in dem anderen Arm Placebo – –)

– Wir sollen die Diskussion mit dem IQWiG unter Ausschluss des pharmazeutischen Unternehmers führen, wäre mein Ratschlag, weil wir gemeinhin versuchen, Diskussionen interner Art, die uns zu unserer Willensbildung führen sollen, am geeigneten Ort zu führen. Wenn Sie

aber Wert auf die Beantwortung der Frage legen, bitte schön, Frau Dr. Wieseler, zur Eignung als Brückenparameter.

**Frau Dr. Wieseler:** Grundsätzlich ist es so, dass das Präparat in der Monotherapie und in der Kombination mit einer Basistherapie zugelassen ist. Diese Situation sehen wir hier. Wir haben eine Basistherapie mit verschiedenen Anti-Parkinson-Mitteln. Als Add-on kommt entweder das Placebo oder Safinamid dazu. Ich erinnere mich, dass wir eine Gleichverteilung der Basistherapien über die Gruppen haben. Das ist erst einmal ein Punkt, der einen beruhigt. Wenn ich mich richtig erinnere – das müsste ich aber prüfen –, gab es eine Untersuchung, ob die Tatsache, dass die Basistherapie Entacapon enthalten hat, einen Einfluss auf das Ergebnis hat. Das müsste ich mir im Detail aber noch einmal anschauen. Das können wir, wie gesagt, in der AG sicherlich im Detail diskutieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** In der Tat. Jetzt gehen wir der Rednerliste nach vor. Frau Dr. Faber, bitte.

**Frau Dr. Faber:** Wenn ich die Diskussion und das Dossier bisher richtig verfolgt habe, ist es so – darauf hat auch Herr Eyding hingewiesen –, dass die positiven Wirkungen auf die Hauptsymptome, die motorischen Symptome des Parkinson nicht belegt worden sind, sondern nur unerwünschte Wirkungen, Effekte gezeigt wurden. Im Zusammenhang mit dem ganzen Bündel von Symptomen, die Herr Professor Jost aufgeführt hat und deren Beeinflussung nicht dargelegt wurde, rückt aus unserer Sicht der Einfluss auf die Lebensqualität besonders in den Mittelpunkt, wird besonders wichtig. Das haben Sie selber betont, aber in Ihrem Dossier finden sich dazu keine Aussagen, wenn ich das richtig studiert habe. Das ist für mich eine ziemliche Diskrepanz zu den Aussagen, die Sie zu Ihrem Mittel machen. Deshalb möchte ich gerne fragen, ob Sie das auch als Diskrepanz verstehen und wie Sie Aussagen zur Lebensqualität belegen wollen. Es gibt ja viele gute Instrumente, die validiert sind, um Lebensqualität zu messen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Professor Jost.

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Ich muss eine Sache richtigstellen. Das wirkt genauso gut wie Rasagilin oder Entacapon, was die Wirksamkeit auf die motorischen Symptome angeht. Noch einmal, und das steht ganz klar drin: Die On-Zeit ist genauso gut gebessert wie bei Rasagilin und genauso gut gebessert bei COMT-Hemmern. Das heißt nicht, dass es nicht wirkt. Sonst hätte es keine Zulassung bekommen. Es wirkt genauso wie die anderen, hat aber weniger Nebenwirkungen. – Nicht dass das in falscher Form hier hängen bleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Faber.

**Frau Dr. Faber:** Das habe ich eben auch nicht gemeint. Es ging vielmehr nur darum, dass dieses im Dossier nicht durch Daten belegt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Müller, bitte.

**Herr Prof. Dr. Müller (Facharzt):** Ich wollte aus klinischer Sicht etwas hinzufügen. Es ist so: Wenn Sie die Motorik vergleichen wollen, dann werden Sie immer eine Unterlegenheit gegenüber Levodopa nachweisen; denn Levodopa ist das bestwirksame Medikament in der Therapie des Morbus Parkinson. Wenn Sie jetzt den Vergleich machen, zum Beispiel Entacapon vs.

Safinamid, dann habe ich als Kliniker – das kann ich Ihnen definitiv sagen – unter Entacapon früher oder später zu 20 Prozent Durchfall. Dann ist es so, dass Sie dieses Medikament absetzen müssen und den Patienten neu einstellen müssen. Das ist, wenn Sie zum Beispiel Safinamid einsetzen, nicht der Fall. Deswegen würde ich Sie bitten: Gehen Sie bitte weg, hier nur UPDRS-Scores, Motorik zu bewerten. Es geht auch darum, dass Sie die Akzeptanz für ein Medikament bei einem Patienten schaffen. Ein Patient, der Durchfall hat, nimmt dieses Medikament nicht mehr ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller. – Jetzt zur Beantwortung der Frage von Frau Faber, bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller (Zambon):** Ich möchte einige Missverständnisse klarstellen, die durch die Diskussion aufgekommen sind. Zum einen wurden im Dossier alle genannten Studien zu Safinamid ausführlich dargestellt: die Studie 016 über 24 Wochen, die SETTLE-Studie ebenfalls über 24 Wochen und die Verlängerungsstudie, genannt 018, über zwei Jahre. Da sind sowohl die Studienergebnisse als auch die motorischen und nicht motorischen Endpunkte und ihre, wie schon mehrfach erwähnt, guten Ergebnisse ausführlich dargelegt. Es sind in den Safinamid-Studien sehr wohl Parameter zur Lebensqualität erhoben worden, sowohl mit dem Instrument EQ-5D als auch mit dem PDQ-39. Auch das ist im Dossier ausführlich dargestellt. Was in dem indirekten Vergleich, der sich auf die in der Literatur vorhandenen Entacapon-Studien bezieht, nicht möglich war, war, das in die statistische Analyse einzubeziehen, da das in diesen Studien nicht durchgeführt wurde. – So viel zur Klarstellung. In den Studien zu Safinamid selbst ist das alles dargelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Faber.

**Frau Dr. Faber:** Das ist schon richtig, das habe ich dem Ganzen auch so entnommen. Aber letzten Endes gibt es über die Methodik des indirekten Vergleichs keine Aussage zur Lebensqualität. Das ist einfach der Methodik geschuldet, die Sie für das Dossier gewählt haben, keine Aussage zur Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Widerspruch von Herrn Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Das Problem ist, es liegen keine Daten zu Entacapon vor, sodass man den Vergleich machen könnte. Das ist die Crux. Die Methodik liegt vor, also die Daten für Safinamid liegen vor, die Methodik ist da, wir hätten es machen können. Nur: Die Daten fehlen. Das ist schlichtweg das Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Das führt zum gleichen Ergebnis.

(Herr Dr. Schwenke (Zambon): Ja!)

Wenn Sie keine Methodik haben, nur Daten, wird es schwer, daraus einen Zusatznutzen abzuleiten. Wenn Sie eine Methodik haben und keine Daten, ist es ähnlich. – Das nur als Zwischenbemerkung. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich würde gerne auf eine der Nebenwirkungen eingehen, die Übelkeit. Sie hat großen Einfluss auf die Lebensqualität; also kann man das vielleicht auch als einen Parameter heranziehen. Da wäre es schon wichtig, genauere Informationen zum Ausmaß der

Übelkeit zu haben, wie sie hier unter der Therapie, unter Entacapon bzw. Safinamid, aufgetreten ist. Nach meinem Verständnis ist Übelkeit eine der den meisten Parkinson-Medikamenten immanente Wirkung. Diese unerwünschte Wirkung hängt aber mit der Erhöhung der Dopaminkonzentration zusammen und tritt bei fast allen auf. Meine erste Frage wäre: Wie erklären Sie den Unterschied, den Sie hier sehen, und wie stellt er sich überhaupt dar? Ist es ein Unterschied in der anhaltenden Wirkung der Übelkeit? Vielleicht haben Sie erläuternde Informationen dazu. – Ich habe noch eine zweite Frage.

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Übelkeit entsteht nicht durch das Medikament. Übelkeit entsteht durch die Wirkung am Dopaminrezeptor. Der Dopaminrezeptor ist in der Area postrema.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das sagte Frau Seifert. Sie wiederholen es jetzt.

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Ich wiederhole nur, warum. Das ist wichtig. Area postrema liegt unterhalb der Blut-Hirn-Schranke. Dementsprechend wirken alle peripher wirksamen Medikamente auf die Area postrema. Dopaminagonisten etc. machen eine Übelkeit. Eine Substanz, die zentral wirkt, addiert nicht die Nebenwirkung der Agonisten, auf keinen Fall. Von L-Dopa hat es nur die Erhöhung der Dopaminkonzentration in der Synapse. Aber dort gibt es keine Übelkeit, dort gibt es keine Area postrema. Das heißt, eine zentral wirksame Substanz, die den Abbau des Dopamin hemmt, macht nicht mehr Übelkeit. Eine periphere Substanz, die Dopamin erhöht, macht mehr Übelkeit, weil es mehr periphere Wirkung an den Dopaminrezeptoren der Area postrema macht. – D'accord?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Wenzel?

**Frau Wenzel-Seifert:** Das beantwortet meine Frage noch nicht. Wie ist denn nun der Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Ausmaß der Übelkeit? Ich habe lediglich ein relatives Risiko in diesen Daten vorliegen.

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Die Daten der Studie.

**Herr Dr. Sardina (Zambon), konsekutiv übersetzt durch Herrn Jansen:** Ich habe die Frage verstanden. Bedauerlicherweise können wir auf diese Frage nicht antworten. Denn es geht um das Ausmaß, um den Grad der Übelkeit, der hervorgerufen ist durch den COMT-Inhibitor, unsere Vergleichssubstanz. Da sagen die Unterlagen nur, x Prozent von Patienten berichten über Übelkeit, aber es wird keine Aussage zu dem Ausmaß oder dem Grad der Übelkeit getroffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, zweite Frage.

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich hatte noch eine zweite Frage, und zwar zur Stellungnahme von Herrn Professor Ebersbach zu den pharmakodynamischen Interaktionen. Die sind bei MAO-Hemmern wichtig. Ich habe herausgelesen, dass man wesentlich bedenkenloser als bei den bislang auf dem Markt befindlichen MAO-B-Hemmern mit Safinamid gleichzeitig Antidepressiva geben kann. Ich finde dazu erst einmal keine Daten. Ich habe in der Fachinformation, auf die Sie sich bezogen haben, nachgelesen und fand in den Fachinformationen zu Rasagilin und Safinamid keinen großen Unterschied. In beiden ist festgestellt, man kann, aber nur in niedriger Dosierung, und man muss darauf achten, ob serotonerge Symptome auftreten. Also wo liegt jetzt der Unterschied?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Müller.

**Herr Prof. Dr. Müller (Facharzt):** Wenn ich Sie berichtigen darf: Wir haben 2014 publiziert, dass Selegilin und Rasagilin keine MAO-B-Hemmer sind, sondern MAO-Hemmer. Das wurde in einer klinischen Studie gezeigt. – Das ist das Erste.

Das Zweite ist, dass Selegilin und Rasagilin irreversible MAO-Hemmer sind, während Safinamid ein reversibler MAO-Hemmer ist. Schon aus diesem Grund können Sie davon ausgehen, dass die Verträglichkeit insbesondere in der Kombination mit Serotonin-Reuptake-Hemmern sicherlich besser ist. Darüber hinaus gibt es eine ganz große Studie, die nachgewiesen hat, dass Sie sogar Rasagilin als MAO-Hemmer sehr gut mit SSRI kombinieren können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Hälbig, Sie auch nicht? – Sie sparen es sich. Okay. – Dann Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe ebenfalls zwei Fragen, ganz kurz. Aber da wir von der kassenärztlichen Bundesvereinigung uns bisher noch nicht beteiligt haben, denke ich, ist das okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Zeit. Ich habe nur noch die Krankenhausapotheker heute Abend, und die sind geduldig, die warten, keine Sorge.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich hätte eine Frage an Herrn Sardina, nur eine kurze Frage, vielleicht als Bestätigung. Sie haben ziemlich am Anfang darauf abgehoben, dass Sie den Schwerpunkt der Vorteile von Safinamid in den klinisch relevanten Endpunkten sehen. Das seien insbesondere die nicht motorischen Endpunkte, in diesem Fall Schmerzen, Lebensqualität, Depression, die aber unglücklicherweise bei dem jetzt gewählten Komparator nicht erhoben wurden. Insofern konnte man den indirekten Vergleich nicht darstellen. Jetzt ist meine Frage: Worauf begründen Sie dann diesen Vorteil, den Sie hier sehen? Auf den Placebovergleich, der zur Zulassung zugrunde gelegt wurde, oder auf einen nicht adjustierten indirekten Vergleich gegen einen anderen aktiven Komparator? – Das war die erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sardina, bitte.

**Herr Dr. Sardina (Zambon), konsekutiv übersetzt durch Herrn Jansen:** Ja, Sie haben recht mit Ihrer Frage, und Sie haben das, was ich am Anfang der Sitzung gesagt habe, richtig wiedergegeben. Das Problem liegt natürlich in dem indirekten Vergleich. Wir vergleichen gegen Placebo. Wir haben auf den Vergleich zu den motorischen Symptomen hingewiesen, die ähnlich gelagert sind, und wir haben uns das vor zwei Jahren sehr genau angeschaut, um den Wirkmechanismus genauer zu verstehen, der diese Effekte plausibel macht. Wir haben also nicht nur einen MAO-B-Hemmer, sondern die Substanz wirkt gleichzeitig auf den glutaminergen Pfad und blockiert den Natriumkanal, was die beschriebenen Effekte dann auch erklärt. Wir haben eine Reduktion der Notwendigkeit von Schmerzmittelaufnahme um 24 Prozent. Das heißt, ein Viertel der Schmerzmitteltherapie fällt einfach weg. Das wirkt sich natürlich auf die Lebensqualität der Patienten aus. Das Argument ist in der Tat ein sehr komplexes, weil wir es mit einer Reihe von Symptomen zu tun haben, motorischen Symptomen und nicht motorischen Symptomen. Wir sehen eine Reduktion der Depression nach zwei Jahren um 50 Prozent. Das hat alles mit den glutaminergen Effekten unseres Produktes zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, nächste Frage.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich fasse es kurz zusammen, um zu sehen, ob ich es richtig verstanden habe. Sie haben jetzt den Vergleich gegen Placebo vorgetragen – wir haben schon länger diskutiert, ob das adäquat ist oder nicht – und haben einen indirekten Vergleich vorgenommen, einen historischen Vergleich sozusagen, gegen andere Arzneimittel in dieser Indikation. Was ich nicht verstanden habe, ist, dass gerade vorher gesagt wurde, sowohl von Ihnen, Herr Sardina, als auch von der DPG, dass man bei den anderen Arzneimitteln, die man add-on gibt, weil man früher mehr auf die motorische Komponente Wert gelegt hat, diese Parameter gar nicht erhoben hätte. Es ist für mich praktisch ein indirekter nicht adjustierter historischer Vergleich. Aber gleichzeitig habe ich die Information bekommen, man könnte keinen adäquaten indirekten Vergleich machen, weil die Parameter nicht erhoben worden wären. Da kann ich nicht folgen. Wenn Sie mir da vielleicht kurz helfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Vielleicht kann ich hier einspringen. Es gibt auf der einen Seite den adjustierten indirekten Vergleich *lege artis*, so wie es in dem ganzen Verfahren als adäquat angesehen wird. Auf der anderen Seite haben wir Endpunkte, die in den indirekten Vergleich nicht hinein konnten, weil wir von der Gegenseite keine Daten haben. Jetzt ist die Frage: Was macht man mit diesen Daten? In der Tat, für die Herleitung des Zusatznutzens können wir diese Daten nicht nutzen. Das heißt, für die Herleitung des Zusatznutzens fallen diese Daten weg. Es ist aber schon auch so – darauf ist Zambon wirklich stolz –, dass auch in den nicht motorischen Effekten etwas gesehen wurde, dass nämlich deutliche Vorteile gegenüber Placebo gezeigt wurden. In der Tat sind nicht adjustierte indirekte Vergleiche – das wissen Sie selbst – nicht wirklich adäquat. Es gibt aber auch keine Daten zu den Komparatoren, sodass man, auch wenn man wollte, keinen indirekten Vergleich machen könnte, das heißt, auch gegen andere Produkte nicht. Deswegen müssen wir uns hier wirklich auf die Sicherheit und auf die Vorteile in den unerwünschten Ereignissen reduzieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Es war noch nicht ganz das, aber ich denke, wir belassen es dabei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, da waren wir eben auch schon: dass wir zwar eine Methodik haben, aber keine Daten. Das haben wir jetzt im Prinzip wiederholt. Habe ich Sie jetzt richtig verstanden, Herr Schwenke, nur bezogen auf andere Parameter?

(Herr Dr. Schwenke (Zambon): Ganz genau!)

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch eine zweite, ganz kurze Frage. Es wurden die Diskrepanzen zwischen den Dossierangaben und dem Studienbericht angesprochen, dem Clinical Study Report. Jetzt hatten Sie nachgereicht, dass die im Dossier eingereichten Daten korrekt wären und die im Studienbericht nicht korrekten Daten korrigiert wurden, weil Fehler in der Datenbank entdeckt wurden. Jetzt ist meine Frage: Da wurden tatsächlich Fehler entdeckt, nachdem der Studienbericht bereits abgegeben war? Die Datenbank war zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlich gelockt, nehme ich an. Sie haben so gravierende Fehler gefunden, dass sie die Datenbank entlockt haben? Warum? Was ist da passiert? Denn das ist etwas ungewöhnlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** In der Tat ist es überhaupt nicht ungewöhnlich. Datenbanken haben das Problem, dass sie immer fehlerbehaftet sind. Die Frage ist, wie groß die Fehler sind. Was man üblicherweise tut, wenn man die Datenbank schließt, ist: Man bereinigt die Daten, man versucht alle Fehler zu finden, man geht mit statistischen Methoden vor, macht eine Stichprobe, checkt, ob die Daten korrekt sind. Wenn sie in dieser Stichprobe korrekt sind, nimmt man diese Daten, verwendet sie für den Studienreport und reicht diesen ein. In diesem Fall war es zusätzlich so, dass erst nachträglich – heutzutage passiert das simultan – die Datenbank aufgestellt wurde, die dann bei der FDA eingereicht werden muss. Die muss ein ganz bestimmtes Format haben. Sie muss in einem sogenannten CETIS-Format sein. Diese Datensätze heißen ADAM-Datensätze, also Datensätze, die von der FDA in ihrer Struktur vorgegeben sind, wie sie eingereicht werden müssen, damit die FDA selbst sie rechnen kann. Im Zuge dieses Verfahrens sind eben noch ein paar Fehler entdeckt worden, die vorher noch unentdeckt geblieben sind, was nicht zur Invalidität der Ergebnisse geführt hat. Denn auch die EMA hat die neuen Datensätze und die neuen Analysen bekommen, hat aber trotzdem die Ergebnisse des CSR in die Fachinfo übernommen, weil sie der Ansicht war, die Unterschiede sind nicht tragisch. Man sieht es auch, wenn man den CSR und das Dossier gegeneinanderlegt, dass die Unterschiede nicht gravierend sind. Aber wir waren schon der Auffassung, dass im Dossier die aktuellsten und die am besten bereinigten Daten zur Verfügung stehen sollten. Deswegen gibt es da gewisse Diskrepanzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu, Frau Müller, bitte, zu den ADAM-Datensätzen.

**Frau Dr. Müller (Zambon):** Im Prinzip hat es Herr Schwenke schon adressiert. Was noch anzufügen ist und was eventuell auch Herr Sardina bestätigen kann, ist: Zu dem Zeitpunkt, als die CSR erstellt wurden, war es noch gar nicht üblich, einen ADAM-Datensatz zu erstellen und bei der EMA einzureichen. Das erfolgte erst zu einem späteren Zeitpunkt, ist auch im Dossier entsprechend dargestellt. – Das in Ergänzung zu dem, was Herr Schwenke gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, wir können das als unproblematisch ansehen. – Frau Urban.

**Frau Dr. M. Urban:** Sie haben im Rahmen der Stellungnahme Daten nachgereicht im Vergleich zu der Studie, die das IQWiG angemahnt hat. Das sind jetzt Daten von 48 Wochen. Da stellt sich die Frage, inwiefern die Daten tatsächlich geeignet sind, um einen Vergleich für diese Studie durchzuführen. Oder sind die restlichen Daten aus dem Dossier geeignet, um diese Studie einzubeziehen, die doch aktueller ist als die anderen Entacapon-Studien?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.**

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Ich glaube, Frau Wieseler hatte zu Beginn gesagt, dass die Daten von der Woche 15 sind und nicht von Woche 48, sodass dieser indirekte Vergleich komplett ignoriert werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war ja die Erklärung als erste Wortmeldung. – Nachfrage, Frau Urban.

**Frau Dr. M. Urban:** Das war im Grunde genommen auch nicht meine Frage; das war schon klar. Meine Frage ist, inwiefern die Studie trotzdem berücksichtigt werden kann aufgrund der

Daten, die vielleicht schon im Dossier eingereicht wurden. Nach meinem Verständnis haben Sie keine Daten aus Ihren Studien vorgelegt, die nach 15 Wochen erhoben wurden. Da ist die Frage, inwiefern ein Vergleich mit dieser Studie durchgeführt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Im Dossier sind alle Daten dargestellt, sowohl zur Woche 24 als auch zum Zeitpunkt zwei Jahre, sodass alle Daten zur Nutzenherleitung da sind. Zur Zusatznutzenherleitung sind allerdings nur die Daten für den indirekten Vergleich dargestellt. Der bezieht sich auf die Woche 24. Denn nur da liegen Vergleichsdaten zu Entacapon vor. Aber die Zwei-Jahres-Daten liegen vor. Wir haben für die Stellungnahme die Analyse zum Zeitpunkt 48 Wochen nachgezogen, haben auch untersucht, ob es Heterogenität zwischen der Woche 24 und der Woche 48 gibt, haben in vielen Endpunkten eine Heterogenität gefunden, sodass wir dann, damals noch mit der Absicht, die BIAL-Studie zu involvieren, insgesamt so viele Heterogenitäten zwischen der Woche 24 und dem Ein-Jahres-Studienzeitraum gefunden haben, dass wir davon ausgegangen sind, dass man da eine Metaanalyse über den gesamten Zeitraum nicht machen kann, sondern wirklich 24 Wochen und 48 Wochen komplett getrennt lassen sollte. Und so ist es in der Stellungnahme dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Woitalla.

**Herr Prof. Dr. Woitalla (Katholische Kliniken Essen):** Ich möchte eine Bemerkung machen zu den sogenannten Off-Phasen. Insofern ist es eine Überleitung zu Herrn Eydung, der nach mir sprechen wird. Ich möchte etwas ergänzen zu diesen Off-Phasen, die wir Kliniker doch differenzierter betrachten, als das in der bisherigen Diskussion erwähnt wurde. Ich habe als Kliniker sowohl an den Entacapon-Studien teilgenommen als auch an den Safinamid-Studien. Auch wenn die von mir behandelten Patienten verblindet waren und ich am Ende nicht wirklich wusste, ob ich mit Verum oder Placebo behandelt habe, war die Indikationsstellung zur Auswahl eines entsprechenden Produktes unterschiedlich. Die COMT-Hemmer werden grundsätzlich bei Patienten eingesetzt, die unter sogenannten Wearing-off-Phänomenen leiden, das heißt Off-Phasen, Steifigkeitsphasen, die in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme auftreten. Das ist ein obligates Einschlusskriterium gewesen in den mit Entacapon durchgeführten Studien.

Dieses obligatorische Einschlusskriterium haben wir in den Safinamid-Studien so nicht gehabt. Wir haben hier auch Patienten einschließen können, die unpredictable, also unvorhersehbare Fluktuationen hatten. Auch wenn in den Tagebüchern die absolute Off-Reduktion so in den Vordergrund gestellt wird, negiert dieser Umstand eigentlich das, was uns im täglichen Leben als Kliniker begleitet und was wir jetzt mit den Erfahrungen der letzten Wochen in der Behandlung unserer Patienten abgebildet sehen: dass wir Patienten behandeln können, die an unvorhersehbaren Off-Phasen leiden. Das lässt sich gut über die pharmakokinetischen Effekte der Substanzen erklären: den COMT-Hemmer, der peripher wirkt und der das Dopa in der Peripherie zur Verfügung stellt, umgekehrt den MAO-Hemmer, der es zentral zur Verfügung stellt. Hiermit wird eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten geboten, die wir bislang mit zur Verfügung stehenden Medikamenten so nicht behandeln konnten.

Ich sehe aus klinischer Sicht hier eindeutig einen Mehrnutzen, der so in der Studie bisher nicht differenziert untersucht wurde und aus meiner Erfahrung wahrscheinlich auch nicht untersucht werden kann, weil die Patienten nicht in der Lage sind, diese Wearing-off- und unpredictable

Fluktuationen wirklich differenziert zu unterscheiden. Das bewahrheitet sich in allen Studien, die zu dieser Fragestellung bisher durchgeführt worden sind, ob es Pharmastudien waren oder klinische Studien, den Patienten fehlt dieser Rückschluss, auch vielen Ärzten fehlt das. Man muss 24 Stunden am Patienten sein. Aus klinischer Sicht ist das aber ein Vorteil, den ich sehe, den ich auch wahrnehme und wo ich einen Mehrwert sehe. Ich möchte an das Gremium geben, bitte zu bedenken, dass wir ein Werkzeug haben, dass wir eine deutliche Bereicherung im Therapiespektrum zur Verfügung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Unmittelbar dazu, Frau Dr. Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für diese Information. – Als Voraussetzung für einen indirekten Vergleich müssen wir fordern, dass die Studien, die verglichen werden sollen, hinreichend ähnlich sind. Würden Sie so weit gehen, zu sagen, dass die Patientenpopulation in den Entacapon-Studien und in den Safinamid-Studien sich in einer Art und Weise unterscheiden, dass ich diesen indirekten Vergleich eigentlich nicht mehr durchführen kann?

**Herr Prof. Dr. Woitalla (Katholische Kliniken Essen):** So weit würde ich nicht gehen, denn die Phasen des unpredictable Off sind Phasen, die für eine Minorität der Patienten verantwortlich sind. Ich glaube, dass wir nicht ganz ausschließen können, dass auch in den Entacapon-Studien solche Phasen aufgetreten sind. Aber in den Einschlusskriterien wurde per se verlangt, dass wir ausschließlich Wearing-off-Patienten haben, während es in den Einschlusskriterien der Safinamid-Studien so nicht erwähnt war. Es ist in der Tat schwierig, den Vergleich aus klinischer Sicht zu bestätigen, dass man sagen kann, die Gruppen sind total identisch. Das muss man sagen. Trotzdem kann ich auch Ihren Punkt verstehen, dass Sie zwei Substanzen vergleichen möchten. Aber ich kann mir vorstellen, dass das vielleicht ein Argument dafür ist, dass die Firma Zambon initial anders überlegt hat, weil die Indikation Off-Phase als Oberbegriff im Vordergrund stand und deshalb der Vergleich zu einer Substanz, die primär das Wearing-off mindert, gar nicht so gesehen wurde und man sich deshalb gar nicht zu dieser Überlegung hat hinreißen lassen, einen Vergleich herzustellen.

Es ist ein Punkt, der im klinischen Alltag auch deshalb von Bedeutung ist: Man könnte die Argumentation anführen, dann nehmen wir einen Dopaminagonisten und nivellieren damit die Off-Phasen. Aber das können Sie im konkreten Fall bei den Patienten nicht, denn wir haben es zum Teil mit Patienten zu tun, die psychosegefährdet sind, die vom klinischen Profil her mit einem Dopaminagonisten nicht mehr behandelt werden können. Somit müssen wir dann die dopaminerge Wirkung akzentuieren. Das gelingt uns nicht immer mit den COMT-Hemmern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Erneute Nachfrage, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Diesmal an Zambon. Können Sie für Ihre Studien beschreiben, welcher Anteil von Patienten nicht diese Wearing-off-Symptomatik gehabt hat, sondern die unpredictable?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Sardina.

**Herr Dr. Sardina (Zambon), konsekutiv übersetzt durch Herrn Jansen:** Ich möchte zunächst die Frage wiederholen, um sicherzustellen, dass ich sie richtig verstanden habe. Die Frage war nach dem Anteil der Patienten, die kein Wearing-off gezeigt haben. Da müssen wir sagen: Nein, alle hatten dieses Wearing-off.

(Frau Dr. Wieseler: Obwohl das kein Einschlusskriterium war!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe noch zwei Nachfragen. Die eine geht an Herrn Jost. Sie haben vorhin, als Sie sich auf die Leitlinien bezogen haben, auf eine Situation geantwortet, zu der ich gar nicht gefragt habe. Dass man in der Therapiesequenz möglicherweise positive Effekte nach hinten verschiebt, das ist die eine Frage. Die andere Frage, die sich auf die Nichtunterlegenheit bezieht, ist in der Situation, in der wir jetzt stehen. Wir haben Patienten, die schon mit L-Dopa behandelt sind. Sie sind nicht ausreichend behandelt, wir müssen etwas anderes machen. Würden Sie für einen Benefit bei bestimmten nicht motorischen Symptomen sozusagen eine Unterlegenheit bei den motorischen Symptomen in Kauf nehmen? Das ist eine wichtige Frage, um hinterher zu beurteilen, wie wir mit dem Befund umgehen, dass wir keinen Unterschied haben und mit einem breiten Konfidenzintervall keinen Unterschied zwischen Entacapon und Safinamid im indirekten Vergleich haben. Das ist die eigentliche Frage. Wir stehen vor dieser Situation und müssen entscheiden. Das ist sozusagen mein provokatives Verständnis, dass es nicht so wichtig ist mit den Konfidenzintervallen, dass es möglicherweise motorisch schlechter ist. Würde man das klinisch in Kauf nehmen können oder nicht, um des Vorteils bestimmter Nebenwirkungen oder nicht motorischer Symptome willen?

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Ja. Ich glaube, wir haben vorhin gar nicht aneinander vorbeigeredet, weil man das im Gesamtkontext sehen muss. Wir haben diese Frage jeden Tag, beispielsweise bei der Glutamathemmung mit Amantadin. Amantadin ist sehr limitiert. Ich habe vorhin schon gesagt: QTc-Zeit, Halluzination etc., wirkt motorisch sicherlich besser, weil man es sehr hoch dosieren kann. Aber es ist limitiert wegen der Nebenwirkungen. Also werden wir bei jemandem, der zum Beispiel 80 Jahre ist, Halluzinationen in der Vorgeschichte hat, Amantadin nicht mehr einsetzen, obwohl es motorisch gut wirksam ist, um nicht die Nebenwirkungen zu bekommen. Wenn einer nachts halluziniert und aus dem Fenster springt, ist das ein schwerwiegendes Problem. Deswegen werden wir tunlichst alles vermeiden, was das verstärken kann. Auch bei Patienten, die beispielsweise Ödeme haben, ist das ein Problem. Interaktionen, die auftreten können, wurden vorhin schon angesprochen, Cytochrom-P-Interaktionen. Da werden wir manchmal das vermeintlich schwächere Medikament nehmen, um keine Nebenwirkungen zu bekommen, weil das stärkere nicht toleriert wird. Das wurde vorhin auch schon gesagt: Dopaminagonisten. Grundsätzlich sind wir ab einem gewissen Alter mit Dopaminagonisten zurückhaltend. Wenn Patienten bereits Halluzinationen hatten, geben wir es nach Möglichkeit überhaupt nicht mehr, obwohl sie gut wirken, obwohl sie besser wirken würden als beispielsweise Rasagilin. Trotzdem würde man es nicht machen, um die Nebenwirkungen zu vermeiden.

Also ja, wir wägen individuell ab. Auch wenn das jetzt nicht gefragt ist: Wir brauchen viele Substanzen, weil unsere Patienten viele Nebenwirkungen haben und wir immer wieder vor dem Problem stehen – deswegen gibt es auch Parkinson-Kliniken –, dass wir bei den Patienten erst das Medikament finden müssen, das er einerseits verträgt, das aber andererseits hilft. Wir nehmen manchmal eine leichte Akinese in Kauf, um zu verhindern, dass er schwerwiegende Halluzinationen etc. hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, zweite Frage.

**Herr Dr. Eyding:** Aus meiner Sicht reden wir doch ein bisschen aneinander vorbei. Sie zielen immer auf den Einzelfall ab. Das ist völlig verständlich. Sie müssen die individuellen Patienten behandeln. Aber wir gehen jetzt von Erwartungswerten aus. Wenn ich eine Gruppe von Patienten vor mir stehen habe und der Erwartungswert so ist, dass die motorischen Effekte schlechter sind als bei der Vergleichssubstanz, die ich dem Patienten auch geben könnte – ich habe einen Patienten vor mir und habe die Wahl zwischen verschiedenen Interventionen; das ist das, was die Studiensituation abbildet –, dann muss ich mich entscheiden, was ich dem gebe. Würde man bei einem Erwartungswert von einem schlechteren motorischen Effekt um bestimmter Nebenwirkungen willen oder bestimmter nicht motorischer Symptome willen generell sagen: Das nehme ich bei bestimmten Symptomen oder bei allen nicht motorischen Symptomen einfach in Kauf?

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Unbedingt. Ich muss das jetzt dreimal unterstreichen und mit einem Ausrufezeichen versehen. In Parkinson-Kliniken ist nicht die Motorik das Problem; Motorik ist nicht unser Problem. Wir können Motorik mit L-Dopa gut behandeln. Unser Problem sind die Psychosen, unser Problem ist die Demenz, wir haben viele Patienten. Das heißt, wir sind bereit, Patienten in einem motorisch schlechteren Zustand zu lassen; denn wenn wir sie besser hinbekommen, haben sie so schwere Symptome, die weit über das hinausgehen, was die Motorik ist. Deswegen reden wir vielleicht aneinander vorbei; ich bin allerdings nicht dieser Meinung. Unser Problem ist nicht die Motorik, noch einmal, das ist grundsätzlich bei Parkinson. Die ersten zwei Jahre Parkinson zu behandeln, ist leicht, das kann jeder. Sie geben L-Dopa, und alles wird gut, weil die Motorik im Fokus steht. Später spielt die Motorik keine Rolle mehr. Das ist fast ein Nebensymptom; denn das können wir gut behandeln. Deswegen ist für uns das andere viel wichtiger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Müller, dazu noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Müller (Facharzt):** Herr Eyding, was ich betonen möchte: Parkinson-Einstellung ist nicht Blutdruckeinstellung. Bei der Blutdruckeinstellung haben Sie einen festen Messparameter, und den senken Sie. Bei Parkinson haben Sie ein individuell ausgestaltetes Krankheitsbild mit individuell verschiedenen Verläufen. Was Sie vollführen, ist letztendlich ein Balanceakt, wo Sie verschiedene Instrumente einsetzen, um die Lebensqualität, um die Motorik, die nicht motorischen Symptome bei Parkinson-Patienten zu verbessern. Das ist etwas ganz anderes. Da ist dieses Medikament einfach ein neues Instrument. Ich verstehe auch Ihre Sichtweise, dass Sie sagen: Wir müssen bestimmte Messparameter anlegen. Aber ich möchte hier wirklich betonen: Sie können das nicht mit der Blutdruckeinstellung vergleichen. Das ist etwas Individuelles.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön – Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich verstehe schon, dass Sie die Patienten individuell behandeln, aber hier stellt sich die Frage der Behandlungsalternativen, von welchem Ausgangspunkt Sie ausgehen. Es geht letztlich um den Stellenwert von klinischen Studien. Wir haben eine Gruppe, die wir so oder so behandeln können. Dann stellt sich die Frage, was man dafür in Kauf nehmen kann. Ich kann es verstehen, man kann es so sagen. Es ist die Frage, ob man es generell tun würde, dass man sozusagen eine schlechtere motorische Kontrolle generell in Kauf nehmen könnte, wenn man sie auch anders haben könnte. Das ist die Abwägung, die wir hier vollführen müssen. Aber das, glaube ich, können wir abschließen.

Die andere Frage, die noch nicht beantwortet war, war die Frage der Begleitbehandlung in den Entacapon-Studien. Das war die Frage, die Herr Hastedt vorhin gestellt hatte. Wir haben in den Safinamid-Studien eine ganze Reihe von Patienten, die auch mit Entacapon begleitet behandelt worden sind. Die Vergleichbarkeit der Studien wäre dann gesichert, wenn die Entacapon-Studie sozusagen vice versa wäre, dass da auch viel Begleitbehandlung drin war. Die Frage war: Wie viel Begleitbehandlung war zugelassen? Es war, glaube ich, erlaubt, dass in den Entacapon-Studien auch MAO-Hemmer gegeben worden sind. Wie viele waren das eigentlich? Das war von der Frage vorhin noch offen geblieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte. Sie stehen ohnehin auf der Rednerliste.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Vielleicht kann ich das gleich mit abarbeiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie können dann den Abwasch machen.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Genau. – Wichtig ist: Bei einem indirekten Vergleich wie in unserem Fall, einem adjustierten indirekten Vergleich, wollen wir gerade Unterschiede, die zwischen Studien bestehen, zum Beispiel die Add-on-Therapie während der Studie, dadurch minimieren oder reduzieren, dass man die Kontrolle hat. In diesem Fall ist es so, dass man, wenn man die beiden Placebogruppen nebeneinanderstellt, sicherlich Unterschiede sieht, dass aber der relative Effekt, den man untersuchen will – nämlich Verum gegenüber Placebo, von einer Therapie gegenüber Verum, gegen Placebo in der anderen Therapie –, verglichen wird. Natürlich müssen die Studien gleichartig sei, sie sollten einigermaßen homogen sein. Man bekommt es nie so hin, dass sie exakt gleich sind. Aber dieses Thema hatten wir heute, glaube ich, zur Genüge. Der Punkt ist, ob man die Studien vergleichen kann. Unserer Ansicht nach: ja, auf jeden Fall. Wir haben schon die Frage des Wearing-off diskutiert. Ein wichtiger Punkt ist, dass wir letztendlich in einem indirekten Vergleich mit der Adjustierung, sodass wir für solche Sachen adjustieren können, wir deswegen keinen nicht adjustierten Vergleich akzeptieren – das machen Sie auch nicht –, immer noch Effektschätzer haben und die statistische Unschärfe, die immer in Daten drin ist, über das Konfidenzintervall abdecken.

Deswegen sehe ich es aus methodischer Sicht problematisch, auf den Punktschätzer zu gehen. Vielmehr muss man auf die Konfidenzintervalle schauen. Der Punkt ist: Wir sehen Signifikanzen für die Safety. Das darf man nicht vergessen: Wir sehen keine Signifikanzen in der Wirksamkeit. Das heißt im Umkehrschluss nicht, dass da kein Unterschied besteht, aber in diesen Daten haben wir keine Unterschiede gesehen. Das ist, glaube ich, das Relevante hier. Wir haben auf der einen Seite Vorteile gesehen, wir haben keine Nachteile gesehen, und wir haben keine Unterschiede in der Wirksamkeit. Das sind die drei Komponenten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Eine Nachfrage dazu. Letztlich kann ich die Frage auch anders stellen. Es geht darum, ob die Begleitbehandlung eine Effektmodifikation ist. Der MAO-Hemmer ist in den Entacapon-Studien Effektmodifikator, und Entacapon ist in den Safinamid-Studien Effektmodifikator. Ist der Anteil der Patienten, die diese Effektmodifikation erfahren, unterschiedlich groß, und kann das bestimmte Effekte erklären? Das ist eigentlich die Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Was wir für Entacapon untersucht haben, mit gewissen Einschränkungen, je nachdem, was publiziert ist: Wir haben schon geschaut, ob die Begleitmedikationen zwischen den beiden Behandlungsgruppen innerhalb einer Studie vergleichbar sind. Das war schon so. Wir haben schon gesehen, dass es da keine großen Unterschiede gibt, es gibt marginale Unterschiede, aber im Großen und Ganzen sind auf die beiden Behandlungsgruppen gleich viele Patienten verteilt, die die verschiedenen Begleitmedikationen haben. Somit können wir hier von einem Effektmodifikator nicht ausgehen.

Was man natürlich nicht ausschließen kann, sind irgendwelche Interaktionen. Aber die kann man auch nicht untersuchen, außer man macht eine explizite Studie genau dafür. Was wir sehen, ist der Effekt als solcher, auch mit den Begleitmedikationen, der ist zum Vorteil von Safinamid im Vergleich zu Add-on plus Placebo. Wir haben das im indirekten Vergleich versucht darzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, haben Sie gesagt, dass ein ähnlich hoher Anteil an Patienten in den Entacapon-Studien mit Begleitmedikation behandelt worden ist. – Nein, dann habe ich Sie falsch verstanden.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Da haben Sie mich falsch verstanden. Nein, es geht immer innerhalb der Studie. Das heißt, bricht man die Randomisierung auf, oder hat die Randomisierung funktioniert, sodass die Verumgruppe und die Placebogruppe innerhalb der gleichen Studie vergleichbare Anteile und eine vergleichbare Zusammensetzung der Begleitmedikation hat? Das soll heißen: Sind die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar? Dann kommt die Übertragung auf die Entacapon-Studie. Da gehen wir nach der Publikation davon aus, dass auch da die Begleitmedikationen einigermaßen gleich verteilt waren. Sonst kann man den Nutzen, den Effekt in der Studie gar nicht herauslesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Das ist gar nicht die Frage. Dass die Randomisierung nicht gebrochen worden ist, davon gehe ich sowieso aus. Es geht darum, ob die Effektstärken in den Safinamid-Studien in den mit Begleitbehandlung behandelten Patienten anders ist als in den ohne Begleitmedikation behandelten und ob das in den Entacapon-Studien dasselbe ist. Wenn das keine Effektmodifikation ist und die Effektstudien der Begleitbehandelten oder nicht Begleitbehandelten keinen Unterschied zeigen und das auch für Entacapon gezeigt ist, dann ist es natürlich kein Problem, dass möglicherweise unterschiedliche Anteile an Patienten in den beiden Studiengruppen drin sind. Dann könnten auch 50 Prozent Begleitbehandelte in den Safinamid-Studien drin sein und kein einziger Begleitbehandelter in den Entacapon-Studien, wenn das keine Effektmodifikation ist. Das ist die Frage. Wenn das eine Effektmodifikation wäre und Sie hätten in den Entacapon-Studien 80 Prozent Begleitbehandelte und in den Safinamid-Studien nur 30 Prozent Begleitbehandelte, dann würde der indirekte Vergleich natürlich verzerrt werden. Das ist hier die Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Das ist genau der Grund, warum man bei Metaanalysen und bei indirekten Vergleichen eben nicht die absolute Risikoreduktion anschaut, sondern das relative Effektmaß, aber bei den relativen Effektmaßen genau dieser Effekt herausgerechnet sein soll. Man schaut sich wirklich den relativen Effekt an: Wie viel mehr hat man denn im Vergleich zu den Vergleichsstudien? Das heißt, dieser relative Effekt ist genau das, was ich untersuchen will.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, Sie möchten diese Basardiskussion jetzt fortsetzen? – Bitte schön, zum letzten Mal aber. Dann darf noch einmal geantwortet werden, und dann lesen wir heute Nachmittag alle im Methodenlehrbuch nach und schauen, was da als herrschende Meinung drin steht. Also bitte schön.

**Herr Dr. Eyding:** Danke, dass ich noch einmal nachfragen darf. Es soll wirklich die letzte Nachfrage sein. – Es könnte ja sein, dass die relativen Effekte zwischen Placebo und Safinamid bei den Begleitbehandelten ganz anders sind als bei den nicht Begleitbehandelten. Das ist die Frage. Das ist Effektmodifikation. Haben die Begleitbehandelten in den Safinamid-Studien selber andere Effekte als die nicht Begleitbehandelten? Wenn das der Fall wäre und ich ein ähnliches Phänomen in den Entacapon-Studien hätte, dann wären die Anteile der Begleitbehandelten anders, dann würde ich einen verzerrten Schätzer im indirekten Vergleich herausbekommen, immer auf Basis der relativen Effektstärken, das ist schon völlig klar, und immer auf Basis von randomisiertem Vergleich. Das würde sich einfach nur aus dem Anteil von Effektmodifikationen ergeben. Die Frage ist: Sind die Raten an Begleitbehandelten unterschiedlich, und ist für beide Studien gezeigt, dass es keine Effektmodifikation ist oder, wenn es eine Effektmodifikation ist, dass wenigstens der Anteil der Begleitbehandelten ähnlich ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte, klare Frage.

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Vielleicht noch einmal. Was wir sicher sagen können, ist, in den Safinamid-Studien ist die Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen jeweils sehr ähnlich verteilt, sodass wir hier nicht erwarten können, einen Effektmodifikator zu sehen. In den Entacapon-Studien, soweit wir es aus den Publikationen herauslesen können, sind die Begleitmedikationen ähnlich verteilt. Man muss davon ausgehen, weil die Entacapon-Studien früher gelaufen sind, dass die Zusammensetzung vermutlich eine andere ist. Aber dafür bin ich nicht der Experte, ich bin nur der Methodiker. Was man sicherlich sagen kann, ist, wenn der relative Effekt anders wäre, wenn die Begleitmedikationen eine andere Zusammensetzung haben, dann müsste eine deutliche Interaktion zwischen den beiden Behandlungen vorliegen. Nehmen wir einmal an, wir haben Verum mit Begleitmedikation A in beiden Studien, aber unter Safinamid zu 70 Prozent und unter Entacapon nur zu 30 Prozent. Wenn der relative Effekt anders sein soll, dann muss wirklich eine Interaktion da sein zwischen Safinamid und Behandlung A, sodass die sich entweder pushen oder nicht pushen, also gegenseitig unterdrücken. Dafür bin ich jedoch kein Experte. Aber das ist der einzige Grund, warum der relative Effekt dann anders aussehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Fragen? – Keine. Schade eigentlich. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zusammenzufassen, was hier diskutiert worden ist. Wer macht das? – Herr Alkenbrecher, bitte schön.

**Herr Alkenbrecher (Zambon):** Herzlichen Dank für das Schlusswort. – Zusammenfassend: Wir sind weiterhin der Ansicht – das hat sich in der heutigen Diskussion bestätigt –, dass die im Dossier und in der Stellungnahme dargestellten Ergebnisse zeigen, dass es sich bei Safinamid um ein innovatives, wirksames und gut verträgliches Medikament handelt. Wir wissen alle, dass es nach zehn Jahren eine neue Therapieoption im Bereich Parkinson ist. Safinamid hat ein gutes Nebenwirkungsprofil, ähnlich zu Placebo. Im indirekten Vergleich konnten wir ein wesentlich besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Entacapon zeigen. Bei dem 24-Wochen-Vergleich konnten im Nebenwirkungsprofil Signifikanzen festgestellt werden, und das wurde heute diskutiert.

Wir sind der Überzeugung, dass einerseits die mit dem Dossier eingereichte, aber auch die zusätzlich vorgelegte Evidenz zu Safinamid in ihrer Gesamtheit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu Entacapon zeigt und Safinamid damit eine langfristig wirksame und gut verträgliche neue Therapieoption im Bereich Parkinson darstellt.

Mit diesen Worten würde ich meine Ausführungen abschließen und dem Gremium herzlich danken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Alkenbrecher, ganz herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, auch an die Kliniker, dass Sie hier waren, dass Sie mit uns diskutiert haben.

Wir werden das jetzt zu wägen haben, insbesondere auch im Lichte dessen, was Frau Wieseler eingangs zu den Daten gesagt hat, ob und in welchem Umfang nachgereichte Daten in die Bewertung einfließen können, sollen oder sogar müssen, und werden auf dieser Basis eine Entscheidung zu treffen haben.

Wir können damit diese Anhörung abschließen. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13.28 Uhr

## 2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-05-15-D-168 Safinamid

Stand:

September 2014

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Safinamid 2014-B-063

#### Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndrom (Zusatztherapie)

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Tiefe Hirnstimulation (THS) (im fortgeschrittenen Stadium mit Dopa-sensitiven Fluktuationen)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung:

- Pramipexol, Gruppe 1 in Stufe 1
- Levodopa + Benserazid, Gruppe 1 in Stufe1
- Levodopa + Benserazid, Gruppe 2 in Stufe1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1 in Stufe1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 2 in Stufe1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3 in Stufe1
- Ropinirol, Gruppe 1 in der Stufe 1
- Amantadin, Gruppe 1 in der Stufe 1

Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)):

- 31. Metixenhydrochlorid nur zur Behandlung des Parkinson-Syndroms

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Safinamid ATC-Code Handelsname®	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag:</p> <p>Safinamid ist indiziert in der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndrom als Zusatztherapie bei Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einer stabilen Dosis eines einzelnen Dopaminagonisten im frühen Stadium ohne Fluktuationen, und</li> <li>• Einer stabilen Dosis von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen</li> </ul>
Levodopa/L-Dopa (als Einzelstoff nicht mehr im Handel): <i>alle Levodopa Präparate enthalten einen Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer):</i>	
Levodopa in Kombination mit Carbidopa N04BA10 generisch	<p>Behandlung von Parkinson-Syndromen</p> <p><u>Hinweis</u> nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom.</p>
Levodopa in Kombination mit Benserazid N04BA11 generisch	<p>Behandlung von Parkinson-Syndromen</p> <p><u>Hinweis</u> nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom.</p>
L-Dopa Infusionspumpe	Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufrieden stellenden Ergebnissen geführt haben.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

N04BA02 (Kombination Carbidopa)	mit	Ein positiver Test der klinischen Reaktion auf Duodopa®, verabreicht über eine temporäre Nasoduodenalsonde, ist erforderlich, bevor eine Dauersonde gelegt wird. (FI Duodopa®, Stand FI Juni 2013)
---------------------------------------	-----	---

Dopaminagonisten	
Ergot-Dopaminagonisten	
Bromocriptin N04BC01 generisch	(...) Idiopathische und postenzephalitische Parkinson-Krankheit. Hinweis: Bromocriptin wird entweder in der Monotherapie oder als Zusatzmedikation zur Levodopa-Behandlung verabreicht, insbesondere bei solchen Patienten, die nicht ausreichend auf Levodopa ansprechen. (FI Bromocriptin AbZ, Stand Februar 2013)
Pergolid N04BC02 generisch	Pergolid-ratiopharm® Tabletten ist als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie (ohne Levodopa/Decarboxylasehemmer)</li> <li>- als Zusatztherapie zusammen mit Levodopa/ Decarboxylasehemmern, wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist, nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist.</li> </ul> (FI Pergolid-ratiopharm®, Stand Juni 2010)
Alpha-Dihydroergocryptin N04BC03	Zur Behandlung der Schüttellähmung (idiopathischer Morbus Parkinson) bei Patienten ohne Fluktuationen im Krankheitsbild als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa (mit oder ohne Decarboxylasehemmer). (Almirid-Cripar®, Stand Mai 2014)
Cabergolin N04BC06 generisch	Falls die Behandlung mit einem Dopaminagonisten in Betracht gezogen wird, ist Cabergolin als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie oder</li> <li>- als Zusatztherapie zu Levodopa zusammen mit einem Decarboxylasehemmer, wenn eine Therapie mit einem Nicht-Ergotamin Dopaminagonisten nicht oder nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird.</li> </ul> (FI Cabaseril®, Stand September 2013)
Lisurid N04BC10 Dopergin®	Dopergin® ist ein Arzneimittel zur Kombinationsbehandlung mit Levodopa bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (mit Ausnahme der medikamentös bedingten Form). (FI Dopergin®, Stand Juli 2013)

Non-Ergot-Dopaminagonisten	
Ropinirol N04BC04 generisch	Zur Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten: - Initialbehandlung als Monotherapie, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern - In Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Erkrankung, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen in der therapeutischen Wirkung auftreten („end of dose“- oder „on/off“-Fluktuationen)  (FI REQUIP®, Stand Juni 2013)
Pramipexol N04BC05 generisch	SIFROL ist bei Erwachsenen angezeigt zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. End-of-Dose- oder On-Off-Phänomene).  (FI Sifrol®, Stand Februar 2014)
Apomorphin N04BC07 APO-Go®	Zur Behandlung von Parkinson-Patienten mit behindernden motorischen Komplikationen („ON-OFF“-Phänomene), die trotz individuell eingestellter Behandlung mit Levodopa (mit einem peripheren Decarboxylase-Hemmer) und/oder anderen Dopamin-Agonisten weiter bestehen.  (FI APO-go®, Stand Januar 2012)
Piribedil N04BC08 Clarium®	Behandlung der Parkinsonschen Krankheit: entweder in Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit L-Dopa vom Behandlungsbeginn an oder sekundär.  FI Clarium®, Stand April 2014)
Rotigotin N04BC09 Leganto®	Leganto® wird eingesetzt als Monotherapie (d. h. ohne Levodopa) zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des Krankheitsverlaufs, einschließlich der Spätstadien, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unbeständig ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls oder während „On-off“-Fluktuationen).  (FI Leganto®, Stand Januar 2014)
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer	
Selegilin	Als Zusatztherapie in Kombination mit Levodopa (mit einem peripheren Decarboxylasehemmer) im Rahmen einer Therapie bei

<p>N04BD01 generisch</p>	<p>Morbus Parkinson. Xilopar ist in Kombination mit einer maximalen Levodopa-Therapie, besonders bei Patienten mit Fluktuationen des Krankheitszustandes, wie z. B. End-of-dose-Fluktuationen, On-off-Symptomatik oder anderen Dyskinesien, angezeigt. Xilopar kann im Frühstadium des Morbus Parkinson als Monotherapie zur symptomatischen Linderung der Beschwerden eingesetzt werden und/oder um den Gebrauch von Levodopa hinauszuzögern. (FI Xilopar<sup>®</sup>, Stand März 2012)</p>
<p>Rasagilin N04BD02 AZILECT<sup>®</sup></p>	<p>AZILECT<sup>®</sup> ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert. (FI AZILECT<sup>®</sup>, Stand November 2013)</p>
<p>Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer</p>	
<p>Tolcapon N04BX01</p>	<p>Tasmar wird in Kombination mit Levodopa/ Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson, der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit zeigt, angewendet, die auf andere Catechol-OMethyltransferase-(COMT)-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Tasmar sollte nur in Kombination mit Levodopa/ Benserazid und Levodopa/Carbidopa angewendet werden. Aus diesem Grund gilt deren Fachinformation auch für die Kombination mit Tasmar. (FI Tasmar, Stand März 2013)</p>
<p>Entacapon N04BX02 Comtess</p>	<p>Entacapon wird in Kombination mit Standardpräparaten von Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten und die mit diesen Kombinationspräparaten nicht ausreichend stabilisiert sind. (FI Comtess, Stand Januar 2013)</p>
<p>Kombinationen</p>	
<p>Levodopa/ Entacapon/ (Carbidopa) N04BA03</p>	<p>Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm<sup>®</sup> wird bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend stabilisiert sind.</p>

	(FI Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm®, Stand März 2014)
NMDA-Antagonisten (Glutamatantagonisten)	
Amantadin N04BB01 generisch	Parkinson-Syndrome - zur Behandlung von Symptomen der Parkinson'schen Krankheit, wie z. B. Rigor, Tremor und Hypo- bzw. Akinese - zur Behandlung der durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidale Symptome wie Frühdyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid  (FI Amantadin-ratiopharm®, Stand März 2014)
Budipin N04BX03 Parkinsan	Zur Kombinationstherapie des Morbus Parkinson bei Patienten ohne Fluktuationen im Krankheitsbild.  (FI Parkinsan, Stand Mai 2013)
Anticholinergika	
Trihexyphenidyl-hydrochlorid N04AA01	- bei Parkinson-Syndromen - bei durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingten extrapyramidalen Symptomen wie Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonoid  (FI Artane, Stand November 2008)
Biperiden N04AA02 generisch	Parkinson-Syndrome, insbesondere Rigor und Tremor  (FI Akineton®, Stand Oktober 2012)
Metixen N04AA03	- zur unterstützenden Behandlung des Tremors bei Parkinson-Syndrom - (...)  (FI Tremarit®, Stand Mai 2013)
Procyclidin N04AA04	- (...) - Tremor bei Parkinson-Syndrom  (FI Osnervan®, Stand November 2013)

Bornaprin N04AA11	- tremordominante Parkinsonsyndrome - (...) (FI Sormodren® , Stand August 2012)
Cholinesterase-Hemmer	
Rivastigmin N06DA03	Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. (FI Exelon®, Stand April 2013)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

<b>Indikation für die Recherche bei Safinamid:</b> .....	<b>192</b>
<b>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</b> .....	<b>192</b>
<b>Systematische Recherche:</b> .....	<b>192</b>
Cochrane Reviews .....	194
Systematische Reviews .....	196
Leitlinien.....	207
<b>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</b> .....	<b>224</b>
<b>Literatur:</b> .....	<b>226</b>

### **Indikation für die Recherche bei Safinamid:**

Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndrom

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.o.

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Idipathisches Parkinson Syndrom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.08.2014 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 584 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 87 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

“Off” period	Periods when benefit from Parkinson disease medications wears off and symptoms reemerge (wearing-off–type motor fluctuations)
“On” period:	Peiods when the patient experiences a good response to medication
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
COMT	Catechol-O-methyl transferase
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBS	Deep brain stimulation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GPI	posteroventral pallidum
Impulse control disorders	Include pathological gambling, hypersexuality, binge eating, and compulsive shopping
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LID	Levodopa-induced dyskinesia
MOA-B	Monoamine Oxidase B
Motor fluctuations	Alterations between on and off periods
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
PD	Parkinson’s disease
PGI-I	Patient Global Impression - Improvement
STN	subthalamic nucleus
TRIP	Turn Research into Practice Database
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale
WHO	World Health Organization

## Cochrane Reviews

<p>Stowe, 2010 [10]</p> <p>Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This 'umbrella' meta-analysis aims to compare the effectiveness and safety of the three main classes of add-on drugs that are used in the management of patients with later PD. We have undertaken a meta-analysis of data from all published randomised trials comparing any orally administered dopamine agonist, COMTI or MAOBI with placebo in patients with PD who are already established on levodopa and suffering from motor complications to quantify more reliably the evidence-base and to determine whether one class of drug provides better symptomatic control than another.</p> <p>Thus, this review both complements previous individual reviews by updating and clarifying the existing evidence-base, and provides important information on possible class effects of add-on therapy in later PD.</p>																
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: PD patients (diagnosed by the enrolling investigators) receiving levodopa and who had developed motor complications. All durations of levodopa therapy were included. There were no age restrictions.</p> <p>Intervention: Any orally administered dopamine agonist, COMTI or MAOBI (on a background of levodopa)</p> <p>Komparator: Placebo (also on a background of levodopa) with all other aspects of planned treatment being the same in both arms.</p> <p>Endpunkt: Outcome measures were time spent in the 'off' state, levodopa dose, changes in clinician-rated disability scales, e.g. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), the incidence of dyskinesia and dystonia, frequency of adverse events, mortality, treatment compliance and withdrawals, quality of life and health economic data.</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Ende 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44 (n=8436)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Cochrane Handbuch</p>																
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Off-Time Reduction - Comparison of Adjuvant Therapy versus Placebo</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Vgl. vs. Placebo (on a background of levodopa)</th> <th style="text-align: center;"># Trials (n=)</th> <th style="text-align: center;">Mean Difference hours/day (95% CI, p= )</th> <th style="text-align: center;">Heterogenität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td style="text-align: center;">30 (n=5549)</td> <td style="text-align: center;">-1.05, (-1.19 to -0.90; P&lt;0.00001)</td> <td style="text-align: center;">significant I<sup>2</sup> = 55%</td> </tr> <tr> <td>Dopamin Agonist</td> <td style="text-align: center;">15 (n=2601)</td> <td style="text-align: center;">-1.54 (-1,83, -1,26)</td> <td style="text-align: center;">I<sup>2</sup> =36%</td> </tr> <tr> <td>COMTI</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">-0,83 (-1,04, 0,62)</td> <td style="text-align: center;">I<sup>2</sup> = 54%</td> </tr> </tbody> </table>	Vgl. vs. Placebo (on a background of levodopa)	# Trials (n=)	Mean Difference hours/day (95% CI, p= )	Heterogenität	All	30 (n=5549)	-1.05, (-1.19 to -0.90; P<0.00001)	significant I <sup>2</sup> = 55%	Dopamin Agonist	15 (n=2601)	-1.54 (-1,83, -1,26)	I <sup>2</sup> =36%	COMTI	12	-0,83 (-1,04, 0,62)	I <sup>2</sup> = 54%
Vgl. vs. Placebo (on a background of levodopa)	# Trials (n=)	Mean Difference hours/day (95% CI, p= )	Heterogenität														
All	30 (n=5549)	-1.05, (-1.19 to -0.90; P<0.00001)	significant I <sup>2</sup> = 55%														
Dopamin Agonist	15 (n=2601)	-1.54 (-1,83, -1,26)	I <sup>2</sup> =36%														
COMTI	12	-0,83 (-1,04, 0,62)	I <sup>2</sup> = 54%														

	(n=2060)		
MAOBI	3 (n=888)	-0,93 (-1,25, -0,62)	I <sup>2</sup> =28%

Interclass Comparison of Adjuvant Therapy: Although (compared to placebo) all three adjuvant therapy drug classes significantly reduced patients' off-time, there was significant heterogeneity between the three add-on drug classes (test for heterogeneity between drug classes, P=0.0003), suggesting that there may be differences in off-time reduction across the different drug classes. Indirect comparisons of the three drug classes suggested that dopamine agonists (-1.54 hours/day, CI -1.83 to -1.26; P<0.00001) reduced off-time more than COMTI (-0.83 hours/day, CI -1.04 to -0.62; P<0.00001) and MAOBI (-0.93 hours/day, CI -1.25 to -0.62; P<0.00001).

#### **Levodopa Dose Reduction - Comparison of Adjuvant Therapy versus Placebo**

All these trials allowed changes in levodopa dose, though some requested that the dose be kept stable in the period prior to an assessment point.

Vgl. vs. Placebo (on a background of levodopa)	# Trials (n=)	mean daily dose of levodopa mg/day (95% CI, p=)	Heterogenität
All	26 (n=4628)	-55.65 (-62.67 to -48.62; P<0.00001)	Significant I <sup>2</sup> =84%
Dopamin Agonist	9 (n=1844)	-116,03 (-134,45 to -97,61)	I <sup>2</sup> = 70%
COMTI	15 (n=2216)	-52,07 (-61,09 to -43,05)	I <sup>2</sup> = 82 %
MAOBI	3 (n=786)	-29,11 (-43,18 to -15,04)	I <sup>2</sup> = 62%

Interclass Comparison of Adjuvant Therapy: As with off-time reduction, although all three adjuvant therapy drug classes significantly reduced the required daily dose of levodopa, there were again differences across the different add-on drug classes (test for heterogeneity between drug classes, P<0.00001), with greater reductions in levodopa dose with dopamine agonists (-116.03 mg/day, CI -134.45 to -97.61; P<0.00001) compared with both COMTI (-52.07 mg/day, CI -61.09 to -43.05; P<0.00001) and MAOBI (-29.11 mg/day, CI -43.18 to -15.04; P<0.0001).

#### **Adverse Events - Comparison of Adjuvant Therapy versus Placebo**

	<p>The incidence of any side-effect was increased with adjuvant therapy (OR 1.67, CI 1.46 to 1.92; P&lt;0.00001), with some evidence of a difference between the drug classes (test for heterogeneity between drug classes, P=0.07), but not between the individual trials (test for heterogeneity between trials, P= 0.41)</p>		
<p><b>Vgl. vs. Placebo (on a background of levodopa)</b></p>	<p><b># Trials (n=)</b></p>	<p><b>Peto Odds ratio (95% CI, p= )</b></p>	<p><b>Heterogenität</b></p>
<p>All</p>	<p>27 (n=5213)</p>	<p>1,67 (1,46 to 1,92)</p>	<p>I<sup>2</sup> = 4 %</p>
<p>Dopamin Agonist</p>	<p>12 (n=2053)</p>	<p>1,52 (1,22 to 1,9)</p>	<p>I<sup>2</sup> = 0%</p>
<p>COMTI</p>	<p>11 (n=2214)</p>	<p>2,00 (1,62 to 2,47)</p>	<p>I<sup>2</sup> = 0 %</p>
<p>MAOBI</p>	<p>4 (n=946)</p>	<p>1,32 (0,96 to 1,84)</p>	<p>I<sup>2</sup> = 53%</p>
<p><b>Interclass Comparison of Adjuvant Therapy:</b> There was little evidence of a difference across the drug classes with regards to the incidence of side-effects (test for heterogeneity between drug classes, P=0.07), with slightly more side-effects seen with both dopamine agonist (OR 1.52, CI 1.22 to 1.90; P= 0.0002) and COMTI (OR 2.00, CI 1.62 to 2.47; P&lt;0.00001) than with MAOBI (OR 1.32, CI 0.95 to 1.84, P=0.1)</p>	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared to placebo, adjuvant therapy reduces off-time, levodopa dose, and improves UPDRS scores in PD patients who develop motor complications on levodopa therapy. However, this is at the expense of increased dyskinesia and numerous other side-effects.</li> <li>• Indirect comparisons suggest that dopamine agonist therapy may be more effective than COMTI and MAOBI therapy, which have comparable efficacy. However, as indirect comparisons should be interpreted with caution, direct head-to-head randomised trials assessing the impact of these different drug classes on overall patient-rated quality of life are needed.</li> </ul>		

### Systematische Reviews

<p>Baker, 2009 [1] Dopamine agonists in the treatment of early</p>	<p>1. Fragestellung We performed a meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of DA both in comparison and in combination with levodopa in patients with early PD.</p>
--	--

<p>Parkinson's disease: a meta-analysis</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PD</p> <p>Intervention: Dopaminagonist (DA) (+ L-Dopa)</p> <p>Komparator: Placebo, L-Dopa</p> <p>Endpunkt: Parkinson's disease rating scale (UPDRS) score; incidence of wearing-off; incidence of dyskinesia; withdrawal due to adverse events; incidence of mortality.</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis April 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25 (n=5185), davon 6 (n=1202) zum Vgl. DA + L-Dopa vs L-Dopa alone</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Jadad</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hier nur Darstellung der Ergebnisse der 6 (n=1202) zum Vgl. DA + L-Dopa vs L-Dopa alone</p> <p><b><u>wearing-off; 3 trials (n = 606)</u></b></p> <p>no statistically significant difference was seen between those receiving DAs plus levodopa versus levodopa alone (OR= 0.44, 95% CI 0.17–1.44; p = 0.09)</p> <p><b><u>withdrawals due to ADEs; 4 trials</u></b></p> <p>In trials that reported number of withdrawals due to ADEs, the outcome occurred in 21 of 410 (5.1%) patients receiving the combination, and in five of 396 (1.3%) patients receiving levodopa alone. The combination of DAs plus levodopa was associated with significantly higher odds of withdrawals due to ADEs than levodopa alone (OR 4.0, 95% CI 1.50–10.64; p =0.0056). In the four trials that reported incidence of dyskinesias, the outcome occurred in 29 of 309 (9.4%) patients in the combination therapy group and 51 of 293 (17.4%) patients in the levodopa alone group. The combination of DAs plus levodopa was associated with non significantly lower odds of dyskinesias than the levodopa alone group (OR = 0.40, 95% CI 0.16–1.01; p = 0.053).</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>There may also be an advantage of combining DAs and levodopa versus employing a higher dose of levodopa alone in early PD, which may result in less wearing-off and fewer motor complications.</p> <p>However, this requires further study before firm conclusions can be reached.</p>
<p>Talati, 2009 [11]</p> <p>Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In advanced PD, the drug of choice after levodopa therapy is often a DA. Although there are several studies evaluating the role of DAs in advanced PD, many of these studies are of small sample size and thus cannot fully elucidate the safety and efficacy implications of DA therapy. Therefore, we conducted a meta-analysis of randomised,</p>

<p>levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis</p>	<p>controlled trials evaluating adjunctive DAs (as a group and then as ergot and non-ergot subgroups) in advanced PD. We focused on clinically important efficacy [Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) activities of daily living (ADL) and motor scores as well as change in 'off' time and levodopa dose] and safety outcomes (withdrawal because of ADEs, dyskinesias, hallucinations and mortality).</p>																		
	<p><b>2. Methodik</b></p> <p>Population: advanced PD and already receiving levodopa therapy</p> <p>Intervention/ Komparator : multiple DAs, by including each pair-wise comparison separately, but with the repeated control group divided evenly amongst the comparisons.</p> <p>Endpunkt: reduction in scores of Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) activities of daily living (ADL) and motor scores as well as reduction in 'off' time and reductions in levodopa dose from baseline. Safety end-points were also evaluated</p> <p>Suchzeitraum der Recherche: 1990 bis Juli 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=4391)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Jadad</p>																		
	<p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Dopamine agonists (plus levodopa) vs. placebo (plus levodopa)</b></p> <table border="1" data-bbox="624 1227 1458 1883"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th># Trials (n=)</th> <th>effect (95% CI, p= )</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UPDRS activities of daily living (ADL) scores</td> <td>10 (n = 2335)</td> <td>WMD - 2.20 (-2.64 to - 1.76; p&lt;0.0001)</td> </tr> <tr> <td>UPDRS motor scores</td> <td>9 (n = 2226)</td> <td>WMD -5.56 (-6.82 to - 4.31; p&lt;0.0001)</td> </tr> <tr> <td>change in 'off' time (hours/day)</td> <td>4 (n = 1851)</td> <td>WMD -1.20 (-1.78 to - 0.62; p &lt; 0.0001)</td> </tr> <tr> <td>patient withdrawals</td> <td>15</td> <td>OR = 0.92 (0.74 to 1.13; p = 0.423)</td> </tr> <tr> <td>incidence of dyskinesia</td> <td>12</td> <td>OR 3.27 (2.65–4.03; p &lt; 0.0001)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Non-ergot dopamine agonists (plus levodopa) vs. placebo (plus levodopa)</b></p>	Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )	UPDRS activities of daily living (ADL) scores	10 (n = 2335)	WMD - 2.20 (-2.64 to - 1.76; p<0.0001)	UPDRS motor scores	9 (n = 2226)	WMD -5.56 (-6.82 to - 4.31; p<0.0001)	change in 'off' time (hours/day)	4 (n = 1851)	WMD -1.20 (-1.78 to - 0.62; p < 0.0001)	patient withdrawals	15	OR = 0.92 (0.74 to 1.13; p = 0.423)	incidence of dyskinesia	12	OR 3.27 (2.65–4.03; p < 0.0001)
Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )																	
UPDRS activities of daily living (ADL) scores	10 (n = 2335)	WMD - 2.20 (-2.64 to - 1.76; p<0.0001)																	
UPDRS motor scores	9 (n = 2226)	WMD -5.56 (-6.82 to - 4.31; p<0.0001)																	
change in 'off' time (hours/day)	4 (n = 1851)	WMD -1.20 (-1.78 to - 0.62; p < 0.0001)																	
patient withdrawals	15	OR = 0.92 (0.74 to 1.13; p = 0.423)																	
incidence of dyskinesia	12	OR 3.27 (2.65–4.03; p < 0.0001)																	

	<b>Outcome</b>	<b># Trials (n=)</b>	<b>effect (95% CI, p= )</b>
	UPDRS activities of daily living (ADL) scores	9 (n = 2071)	WMD -2.29 (-2.76 to -1.82; p < 0.0001).
	UPDRS motor scores	8 (n = 1963)	WMD -6.06 (-7.20 to -4.92; p < 0.0001).
	change in 'off' time (hours/day)	3 (n=1814)	WMD -1.19 (-1.82 to -0.57; p = 0.0002)
	change in levodopa dose (mg daily)	3 (n = 821)	WMD -121.8 (-177.2 to -66.4; p < 0.0001).
	patient withdrawals because of ADEs	12	OR = 0.89 (0.71–1.12; p = 0.311)
<b>Ergot dopamine agonists (plus levodopa) vs. placebo (plus levodopa)</b>			
	<b>Outcome</b>	<b># Trials (n=)</b>	<b>effect (95% CI, p= )</b>
	UPDRS activities of daily living (ADL) scores	2 (n = 371)	WMD -1.45 (-2.35 to -0.56; p < 0.05)
	UPDRS motor scores	2 (n = 370)	WMD -3.06 (-5.80 to -0.32; p < 0.05).
<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There seems to be an advantage of combining DAs and levodopa vs. using higher doses of levodopa alone in PD, but these benefits need to be weighted against the risk of developing dyskinesia and hallucinations from DAs therapy.</p> <p>Anmerkung FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Einschluss von Phase II- IV Studien</li> <li>- Funding: Boehringer Ingelheim</li> </ul>			
Talati, 2009 [12] Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials evaluating catechol- O-methyltransferase (COMT) inhibitors or monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitors in addition to levodopa versus levodopa alone for the treatment of advanced Parkinson's disease (PD).</p>		

meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PD mit Levodopa Therapie</p> <p>Intervention: COMT inhibitors (plus levodopa), MAO-B inhibitors (plus levodopa)</p> <p>Komparator: versus placebo (plus levodopa).</p> <p>Endpunkt: UPDRS score (total, ADL, or motor), change in "on" and "off" time in h/day; levodopa dose utilized; withdrawal due to adverse events; occurrence of dyskinesia; overall mortality.</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: 1990 – Okt 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 (n=3775)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: nach Jadad</p>																											
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>COMT inhibitors (plus levodopa) versus placebo (plus levodopa), 9 trials (n= 2597)</b></p> <table border="1" data-bbox="624 943 1458 1615"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th># Trials (n=)</th> <th>effect (95% CI, p= )</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UPDRS total scores</td> <td>5 (n=1807)</td> <td>WMD -2.13 (-4.06 to -0.20; p = 0.03)</td> </tr> <tr> <td>UPDRS ADL scores</td> <td>6 (n=2267)</td> <td>WMD -0.99 (-1.56 to -0.43; p =0.0005).</td> </tr> <tr> <td>UPDRS motor scores</td> <td>6 (n=2263)</td> <td>WMD -1.50 (-2.70 to -0.30; p = 0.015).</td> </tr> <tr> <td>change in levodopa dose (mg daily)</td> <td>7 (n=1868)</td> <td>WMD -37.1(- 76.2 to 1.99; p =0.06) n.s.</td> </tr> <tr> <td>patient withdrawals because of ADEs</td> <td>8</td> <td>OR 1.67 (1.28–2.16; p = 0.0001)</td> </tr> <tr> <td>Dyskinesia</td> <td>9</td> <td>OR 1.69 (1.30–2.18; p &lt; 0.0001)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>MAO-B inhibitors (plus levodopa) versus placebo (plus levodopa); 5 trials (n = 1178)</b></p> <table border="1" data-bbox="624 1823 1458 2020"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th># Trials (n=)</th> <th>effect (95% CI, p= )</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UPDRS total scores</td> <td>2 (n=415)</td> <td>WMD -5.03 (-7.38 to -2.68; p &lt; 0.0001)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )	UPDRS total scores	5 (n=1807)	WMD -2.13 (-4.06 to -0.20; p = 0.03)	UPDRS ADL scores	6 (n=2267)	WMD -0.99 (-1.56 to -0.43; p =0.0005).	UPDRS motor scores	6 (n=2263)	WMD -1.50 (-2.70 to -0.30; p = 0.015).	change in levodopa dose (mg daily)	7 (n=1868)	WMD -37.1(- 76.2 to 1.99; p =0.06) n.s.	patient withdrawals because of ADEs	8	OR 1.67 (1.28–2.16; p = 0.0001)	Dyskinesia	9	OR 1.69 (1.30–2.18; p < 0.0001)	Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )	UPDRS total scores	2 (n=415)	WMD -5.03 (-7.38 to -2.68; p < 0.0001)
Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )																										
UPDRS total scores	5 (n=1807)	WMD -2.13 (-4.06 to -0.20; p = 0.03)																										
UPDRS ADL scores	6 (n=2267)	WMD -0.99 (-1.56 to -0.43; p =0.0005).																										
UPDRS motor scores	6 (n=2263)	WMD -1.50 (-2.70 to -0.30; p = 0.015).																										
change in levodopa dose (mg daily)	7 (n=1868)	WMD -37.1(- 76.2 to 1.99; p =0.06) n.s.																										
patient withdrawals because of ADEs	8	OR 1.67 (1.28–2.16; p = 0.0001)																										
Dyskinesia	9	OR 1.69 (1.30–2.18; p < 0.0001)																										
Outcome	# Trials (n=)	effect (95% CI, p= )																										
UPDRS total scores	2 (n=415)	WMD -5.03 (-7.38 to -2.68; p < 0.0001)																										

	UPDRS ADL scores	3 (n = 855)	WMD -1.48 ( -2.13 to -0.83; p <0.0001).
	UPDRS motor scores	3 (n = 855)	WMD -3.19 (-4.57 to -1.80; p < 0.0001).
	change in levodopa dose (mg daily)		
	patient withdrawals because of ADEs	5 (n=1178)	OR= 0.74 (0.51–1.07; p= 0.106)
<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Potential limitation includes the lack of head-to-head comparisons between COMT and MAO-B inhibitors.</li> <li>– Our main findings pertain to the effects of COMT and MAO-B inhibitors as a drug classes and we did not have adequate power to do indirect comparisons of the two drug classes.</li> </ul>			
<p>Fox, 2011 [5]</p> <p>The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Review der Movement Disorder Society (seit 2013: International Parkinson and Movement Disorder Society)</p> <p>This current report updates the previous reviews and incorporates new data on (1) efficacy, (2) safety, and (3) implications for clinical practice of treatments for motor symptoms of PD published from January 2004 (2001 for nonpharmacological studies) to December 2010.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Randomized controlled trials (RCTs) in idiopathic PD that measured motor symptoms as the end point.</p> <p>Intervention: Interventions included pharmacological, surgical, and nonpharmacological therapies that were commercially available in at least 1 country.</p> <p>Komparator:</p> <p>Endpunkt:</p> <p>In most cases, articles were only selected for review that had:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• an established rating scale or well-described outcome measurement of end points;</li> <li>• a minimum of 20 subjects who were treated for a minimum duration of 4 weeks and that were reported in full-paper format in English.</li> </ul> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Dezember 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (nur DBS): 5 RCTs</p>		

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: in separater Publikation beschrieben [Goetz CG, Koller WC, Poewe W. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. Mov Disord 2002;17(Suppl 4): S1–S166]</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>“Eight level I studies were reviewed involving the subthalamic nucleus (STN), pallidum, and thalamus as targets, using either deep brain stimulation (DBS) or lesioning. In all cases, surgery was performed for the indication of symptomatic adjunct to levodopa and/or to treat motor complications. Some surgical studies<sup>73,74</sup> used quality of life as the primary outcome measure but included comprehensive reporting of motor outcomes and were included in this review.</p> <p>(...)</p> <p>Efficacy conclusions: Based on these new studies, there is sufficient evidence to designate GPi DBS as efficacious as adjunctive treatment to levodopa and as efficacious for the management of both dyskinesia and motor fluctuations.”</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>-</p>
<p>Jiang, 2014 [7]</p> <p>A systematic review of the impact of subthalamic nucleus stimulation on the quality of life of patients with Parkinson's disease</p>	<p>Fragestellung</p> <p>“The aim of this study is to systematically and critically review the available literature on the impact of STN stimulation on QoL outcomes among patients with PD.”</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit idiopathischem M. Parkinson</p> <p>Intervention: STN-DBS</p> <p>Komparator: best medical treatment</p> <p>Endpunkt: QoL als primärer oder sekundärer Endpunkt, Follow-up mind. 6 Monate</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, 1 CBA mit insgesamt 1.193 Patienten, davon STN-DBS (n = 527) bzw. STN-DBS in Kombination mit GPi-DBS (2 RCTs, n = 65) versus best medical treatment</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Checkliste mit 7 Items nach Melnyk &amp; Fineout-Overholt [Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing &amp; healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams &amp; Wilkins Health; 2011], nur Studien mit mind. 60% Erfüllungsquote berücksichtigt</p> <p>Ergebnisdarstellung</p>

	<p>“The mean age was 59.1 years (range: 52.2-62.4; 71.18% were male) and the mean disease duration was 11.9 years (range: 7.3-16.0) in the studies reporting these variables.”</p> <p>“Participants had moderate to severe PD with Hoehn and Yahr (H and Y) [29] staging (range: 2-5).”</p> <p>“3.5. Changes in QoL as measured by the PDQ-39</p> <p>There was a significant improvement in QoL (PDQ-39) up to 6 months following STN-DBS in three RCTs and in one nonrandomized trial, and up to 12, 18, and 24 months postoperatively in one RCT each, compared with no improvement in the medical therapy group. Neurostimulation resulted in improvements of 24-38% in the PDQ-39 subscales for mobility, ADLs, emotional well-being, stigma, and bodily discomfort. Another study showed significant improvements in mobility, ADLs, and bodily discomfort.</p> <p>3.6. Changes in QoL as measured by the SF-36</p> <p>There was a 22% improvement in the physical summary score of the SF-36 questionnaire versus no change in the drug-only group.”</p>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Common limitations were small sample size and limited information on the setting of the study, and the qualifications and training of the investigators, and a lack of reliability and validity outcome measures.”</li> <li>• “The main point to emerge from this review is that these studies on STN-DBS in patients with PD demonstrate an overall positive effect on QoL. Based on these studies, the benefits may last for 2 years.”</li> </ul>
<p>Perestelo-Pérez, 2014 [8]</p> <p>Deep brain stimulation in Parkinson’s disease: meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>Fragestellung</p> <p>“the aim of this paper is to perform a systematic review and MA on the efficacy of DBS in improving motor signs, functionality and quality of life of PD patients.”</p> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PD</p> <p>Intervention: DBS plus Medikation</p> <p>Komparator: Medikation alleine oder Medikation plus Sham-DBS</p> <p>Endpunkt: “Outcome measures of interest were motor function (as assessed by the UPDRS-III), waking time on good functioning without troublesome dyskinesias, levodopa equivalent dose reduction, medication-induced complications, activities of daily living, health-related quality of life, and neurocognitive and psychiatric effects”</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis April 2013</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs (n=1.184 Pat.)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: gemäß Risk-of-bias-Tool der Cochrane Collaboration</p>
	<p>Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Motor outcomes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>UPDRS-III in the off-medication phase</i> <p>“A statistically significant effect in favor of the DBS was obtained (WMD = 15.20, 95 % CI 12.23, 18.18, SMD = 1.35).” (5 RCTs, n=1.001), signifikante Heterogenität (<math>I^2=77%</math>)</p> </li> <li>○ <i>on-medication phase</i> <p>“the difference obtained was also statistically significant in favor of DBS (WMD = 4.36, 95 % CI 2.80, 5.92, SMD = 0.53).”, (5 RCTs, 1.018 Pat.), signifikante Heterogenität (<math>I^2=54%</math>)</p> </li> <li>○ <i>Waking time in good function without troublesome dyskinesias</i> <p>“the effect obtained was statistically significantly favorable to DBS (WMD = 3.25 h, 95 % CI 1.78, 4.71, SMD = 0.71).”, (4 RCTs, 719 Pat.), signifikante Heterogenität (<math>I^2=75%</math>)</p> </li> </ul> </li> <li>• Reduction of medication and medication-induced complications <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduction of medication <p>“statistically significant in favor of DBS (WMD = 452.3 mg/day, 95 % CI 288.5, 616.1, SMD = 1.36). (5 RCTs, 759 Pat.), signifikante Heterogenität (<math>I^2=87%</math>)</p> </li> <li>○ medication-induced complications <p>“statistically significantly favorable to the DBS group (WMD = 3.67, 95 % CI 3.03, 4.31; SMD = 1.13)”, (4 RCTs, 820 Pat.), signifikante Heterogenität (<math>I^2=48%</math>)</p> </li> </ul> </li> <li>• Activities of daily living and quality of life <ul style="list-style-type: none"> <li>○ change in activities of daily living with the UPDRS-II, in the off- medication phase <p>“The difference obtained was favorable to the DBS group (WMD = 7.39, 95 % CI 5.65, 9.12; SMD = 1.05)”, (4 RCTs, 641 Pat.), signifikante Heterogenität (<math>I^2=55%</math>)</p> </li> <li>○ on-medication phase <p>“significantly better result for the DBS groups (WMD = 1.77, 95 % CI 0.11, 3.44, SMD = 0.33)”, (6 RCTs, 1.041 Pat.), signifikante Heterogenität (<math>I^2=82%</math>)</p> </li> <li>○ health-related quality of life by means of the PDQ-39</li> </ul> </li> </ul>

Improvement was statistically significantly higher for DBS (WMD = 7.43, 95 % CI 5.61, 9.26, SMD = 0.62), (5 RCTs, 980 Pat.), keine signifikante Heterogenität

- Neurocognitive effects

- mental status, mood and behavioral problems (UPDRS-I)

“statistically significant inter-group difference in favor of the DBS (WMD = 0.29, 95 % CI 0.06, 0.53, SMD = 0.16)”, (5 RCTs, 1.029 Pat.), keine signifikante Heterogenität

- Demenz mittels Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)

“statistically significant difference in favor of the medication group (WMD = -1.01, 95 % CI -1.74, -0.28; SMD = -0.22)”, (4 RCTs, 636 Pat.), keine signifikante Heterogenität

- Semantic fluency

„statistically significant difference favorable to the medication group was found (SMD = -0.34, 95 % CI -0.52, -0.16)”, (4 RCTs, 643 Pat.), keine signifikante Heterogenität

- phonemic fluency

„statistically significant difference favorable to the medication group was found (SMD = -0.56, 95 % CI -0.73, -0.38)”, (3 RCTs, 518 Pat.), keine signifikante Heterogenität

- verbal (immediate or delayed) and visuospatial memory (2 RCTs, n=378): kein signifikanter Gruppenunterschied
- Stroop test

“statistically significantly worse performance for the DBS group in the time taken to perform the interference task (SMD = -0.26, 95 % CI -0.47, -0.06)”, (2 RCTs, n=378)

- Psychiatric effects

- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) to assess mental health

“statistically significant difference in favor of DBS (WMD = 2.07, 95 % CI 0.61, 3.53, SMD = 0.29)”, (2 RCTs, 359 Pat.), keine signifikante Heterogenität

- Depression mittels Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

“statistically significant difference in favor of the DBS group for the reduction of depressive symptoms (WMD = 2.00, 95 % CI 0.69, 3.30, SMD = 0.30)”, (3 RCTs, 380 Pat.), keine signifikante Heterogenität

#### Anmerkungen/Fazit der Autoren

“In summary, although the number of RCTs on the efficacy of DBS in PD is small, the total sample size is relatively large, confirming the efficacy of the technique in the control of motor signs and improve-

	<p>ment of patients' functionality and quality of life. However, these benefits must be carefully weighed against the likelihood of adverse effects, both those derived from surgery (e.g., infection, bleeding) and those from cognitive or psychiatric effects.”</p> <p>Anmerkung FBMed:</p> <p>Für alle dargestellten Endpunkte mit signifikanter Heterogenität wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Heterogenität reduzierten, aber die Ergebnisse nicht signifikant beeinflussten (außer bei activities of daily living, on-medication phase, nach Ausschluss einer Studie kein signifikanter Effekt mehr vorhanden)</p>
--	---

## Leitlinien

<p>DGN, 2012 [3] Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie</p>	<p>Das Kompetenznetz Parkinson (KNP) wurde von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als der zuständigen Fachgesellschaft innerhalb der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit der Entwicklung der Leitlinien für die Parkinson-Syndrome beauftragt.</p> <p>beteiligt an Konsensusbildung: Die Deutsche Parkinson-Gesellschaft (DPG), Patientenselbsthilfegruppe deutsche Parkinson- Vereinigung e.V. (dPV), Bund Deutscher Neurologen (BDN), Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN)</p> <p><u>S2k- Leitlinie</u>; gültig bis 30.09.2014 (derzeit in Überarbeitung, geplante Fertigstellung 30.11.2014)</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: andere LL und ältere Version (aus 2008). Die Literaturlbasis wurde ergänzt um die seit den Erscheinungsdaten publizierten kontrollierten Studien und Metaanalysen zur Diagnose und Therapie der Parkinson Syndrome.</p> <p>LoE und GoR: k.A.</p>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b><i>Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Die pharmakologische Therapie des IPS sollte frühzeitig beginnen, effizient und gut verträglich sein. Ein frühzeitiger Therapiebeginn scheint den Langzeitkrankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, es gibt keine zuverlässigen Daten, die beweisen, dass ein späterer Behandlungsbeginn die Entwicklung von Behandlungskomplikationen hinauszögert. Der Therapiebeginn sollte früh, d. h. direkt nach Diagnosestellung erfolgen.</li> <li>□ <b>Parkinson-Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn</b> entwickeln seltener motorische Komplikationen als Patienten mit einem frühen Krankheitsbeginn. Insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten besitzen Dopamin-Agonisten ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil. Die medikamentöse Therapie sollte mit dem wirksamsten und gut verträglichen L-Dopa-Präparat eingeleitet werden. Bei älteren und multimorbiden Patienten sollte eine Monotherapie mit L-Dopa fortgesetzt werden, solange keine Wirkungsfluktuationen oder andere Therapiekomplikationen auftreten.</li> <li>□ <b>Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn</b> haben ein höheres Risiko, Dyskinesien unter einer L-Dopa-Therapie zu entwickeln. Neuere Daten lassen allerdings, zumindest unter höheren Dosierungen, auf ein erhöhtes Risiko für Impulskontrollstörungen und die pathologische Tagesmüdigkeit unter Dopamin- Agonisten schließen. Aus haftungsrechtlichen Gründen sollten alle Patienten über diese Risiken aufgeklärt werden. Bei früh-erkrankten Patienten ohne wesentliche Komorbidität sollte die medikamentöse Therapie mit einem Non-Ergot- Dopaminagonisten eingeleitet werden. Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten oder Unverträglichkeit von Dopamin- Agonisten bevor eine ausreichend wirksame Dosis erreicht wurde, sollte zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet werden.</li> </ul>

- Es besteht keine Indikation für den Einsatz von COMT-Hemmern bei L-Dopa- Ersteinstellung oder bei Patienten mit stabiler L-Dopa-Antwort.
- Patienten mit medikamentös ausbehandelten Fluktuationen profitieren von der Tiefen Hirnstimulation bezüglich Beweglichkeit und Lebensqualität.

### **L-Dopa**

L-Dopa (immer in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor, Verhältnis 4:1)) ist das wirksamste Medikament für die Behandlung des IPS.

L-Dopa wird in allen Stadien der Erkrankung (frühe Monotherapie, bei nicht-fluktuierenden und fluktuierenden Patienten ohne und mit Dyskinesien, bei Patienten mit motorischen Komplikationen und mit nicht-motorischen Symptomen) eingesetzt.

L-Dopa ist als Monotherapie anderen Parkinson-Medikamenten (Amantadin, Anticholinergika, Dopamin-Agonisten, MAO-B-Hemmer) in seiner symptomatischen Wirkung überlegen. L-Dopa verzögert nach heutigem Kenntnisstand nicht die Krankheitsprogression und trägt zur Entstehung von Therapiekomplicationen (insbesondere Dyskinesien) bei. Andererseits ist durch die Einführung der L-Dopa-Therapie die Lebenserwartung von Parkinson-Patienten infolge der Vermeidung krankheitsbedingter Komplikationen deutlich gestiegen.

### **Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn (orientierend gemeint ist ein biologisches Alter < 70 Jahre) ohne wesentliche Komorbidität**

- Therapieeinleitung mit einem Non-Ergot Dopamin-Agonisten Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten oder Unverträglichkeit von Dopamin-Agonisten bevor eine ausreichend wirksame Dosis erreicht wurde, sollte zur weitergeführten Agonistentherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet werden.

Bei Unverträglichkeit von Dopamin-Agonisten bereits in niedriger Dosierung sollte der Dopamin-Agonist abgesetzt und eine Therapie mit L-Dopa eingeleitet werden.

### **Parkinson-Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (orientierend gemeint ist ein biologisches Alter > 70 Jahre) oder multimorbide Patienten**

- Therapieeinleitung mit L-Dopa

### **Bei benötigtem besonders raschem Therapieeffekt (z. B. bei Gefahr des Arbeitsplatzverlustes)**

- Therapieeinleitung mit L-Dopa unabhängig vom Erkrankungsbeginn.

Nach 4 - 6 Wochen Beginn empfiehlt sich insbesondere bei jüngeren Patienten eine zusätzliche Dopamin-Agonisten-Therapie und eine Reduktion bzw. Ausschleichen der L-Dopaeinzuleiten.

**Alternativtherapie bei milder Symptomatik** (geringgradig ausgeprägte Symptome, die noch nicht der Kontrolle durch L-Dopa oder eines Dopaminagonisten bedürfen)

- Therapieeinleitung mit einem MAO-B-Hemmer

### **Kombinationstherapie**

Bei der initialen medikamentösen Therapieeinstellung sollte eine Monotherapie angestrebt werden. In manchen Fällen kann allerdings bereits in den ersten Monaten der Therapie eine Kombination verschiedener Parkinson-Medikamente notwendig werden:

- a) Ungenügende symptomatische Kontrolle nach Ersteinstellung auf MAO-B-Hemmer:

Im Falle einer nicht mehr ausreichend wirksamen Therapie mit einem MAO-B Hemmer wird man sich in der Regel zur Beibehaltung der Therapie und Kombination mit einem stärker wirksamen Dopaminergikum entschließen. Die Wahl zwischen LDopa oder Dopamin-Agonisten sollte entsprechend der oben aufgeführten Entscheidungskriterien der initialen Monotherapie getroffen werden.

- b) Unzureichende Wirkung einer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten oder Unverträglichkeit vor Erzielen einer ausreichenden Dosis:

Unter Beibehalten der Agonistentherapie sollte eine Kombinationstherapie mit L-Dopa eingeleitet werden. Ziel ist die ausreichende, durchgehend wirksame symptomatische Behandlung bei geringer L-Dopa Dosis (soviel wie nötig, so wenig wie möglich).

Ob und in welchem Umfang zu dieser dopaminergen Basis-Kombinationstherapie im Stadium einer stabilen Therapieantwort ohne Fluktuationen weitere Medikamente zur Behandlung der motorischen oder nicht-motorischen Parkinson-Symptomatik hinzugefügt werden sollen, muss im Einzelfall entschieden werden.

In allen Therapiesituationen **nicht** sinnvoll sind:

- COMT-Hemmer als Monotherapie
- Anticholinergika bei alten oder kognitiv eingeschränkten Patienten
- L-Dopa ohne Decarboxylase-Hemmer, z. B. Mucuna pruriens

### **Tiefe Hirnstimulation**

„Es handelt sich um eine potente Behandlungsmethode des fortgeschrittenen Stadiums der Parkinson-Krankheit. Das Ausmaß der Besserung der OFF-Symptome liegt bei etwa 50-70% und erreicht die Wirkungsstärke von L-Dopa. Der Hauptvorteil liegt darin, dass die Wirkung über 24 Stunden anhält. Die Wirkungsfluktuationen lassen unter der Behandlung nach oder verschwinden. Vorbestehende L-Dopa induzierte Dyskinesien werden durch die nach Stimulation mögliche Medikamenten Reduktion gemindert. Einzelsymptome wie Gangstörungen oder eine Parkinson-Dysarthrie sprechen manchmal schlechter an oder können sich verschlechtern. Das Verfahren ist für die Behandlung

der Parkinson-Krankheit zugelassen. (...) Drei kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die Tiefe Hirnstimulation bei fortgeschrittenen Patienten mit Fluktuationen die Motorik und die Lebensqualität auch dann noch bessert, wenn die medikamentöse Standard-Behandlung dies nicht mehr vermag (...).

Voraussetzungen für die Operation sind:

- Die Zielsymptome müssen nachgewiesenermaßen Dopa-sensitiv sein (formaler, ggf. wiederholter L-Dopa-Test erforderlich).
- Es muss eine schwere und objektive Beeinträchtigung bestehen.
- Schwere Allgemeinerkrankungen, eine ausgeprägte Depression und eine Demenz müssen ausgeschlossen sein.
- Neurochirurgische Kontraindikationen (ausgeprägte Hirnatrophie, Blutungsneigung) müssen ausgeschlossen werden.
- Durch Dopaminergika induzierte Psychosen ohne Demenz sind keine Kontraindikation.

(...)

Die Stellung der OP-Indikation und die nachfolgende Beratung des Patienten und des unmittelbar betreuenden Neurologen ist eine verantwortungsvolle interdisziplinäre neurologisch-neurochirurgische Aufgabe, die stationär erfolgen muss und spezieller Erfahrung bedarf. Nur die Symptome werden gebessert, die auch auf L-Dopa ansprechen.“

### **Therapie bei Auftreten von Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien**

Die Empfehlungsstärken der Therapieleitlinien für Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien hängen maßgeblich von der bereits vorbestehenden Parkinson Medikation, dem individuellen Beschwerdebild des Patienten, der Komorbidität, sowie der Komedikation ab. Daher können keine Empfehlungsstärken für die hier aufgeführten generellen therapeutischen Schritte ohne individuellen „Fall-Bezug“ gegeben werden.

#### ***Wearing off / End-of-dose Akinese***

Die häufigste und im Verlauf am frühesten auftretende Form der Wirkungsschwankungen ist ein Nachlassen der Medikamentenwirkung ca. 4 - 6 Std. nach Einnahme (“wearing-off/end of-dose Effekt”).

Dieses Phänomen manifestiert sich am häufigsten als:

- morgendliche Akinese vor der ersten Medikamenteneinnahme
- nächtliche Akinese
- postprandiale Akinese
- Akinese nach Auslassen/verspäteter Einnahme einer Einzeldosis

Im weiteren Krankheitsverlauf können weitere Formen der Fluktuation der Beweglichkeit auftreten:

- **“On-Off”** Darunter versteht man einen sehr raschen Wirkungsverlust (mit oder ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenteneinnahme), der akzentuiert werden kann durch Resorptionsprobleme bei Nahrungsaufnahme. Die Beweglichkeit kann ähnlich schnell wieder eintreten.

- **Freezing** Plötzliche Blockade des Gehens (häufig beim Passieren von Engstellen) oder Unfähigkeit der Ganginitiierung.

### **Therapie der Wirkungsfluktuationen:**

#### ***Wearing-off / End-of-dose Akinese***

Grundprinzip aller Maßnahmen ist die Wiederherstellung einer möglichst kontinuierlichen Stimulation dopaminerger Rezeptoren. Folgende Maßnahmen sind einzeln oder in Kombination möglich

- Erhöhung der Zahl der L-Dopa Tagesdosen bei gleichzeitiger Reduktion der Einzeldosis und Verkürzung der Einnahmeintervalle
- zusätzliche Gabe eines Non-Ergot-Dopamin-Agonisten (bei L-Dopa Monotherapie) oder Erhöhung der Dopamin-Agonisten-Dosis (ggf. bei gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Dosis)
- Evtl. Umstellen eines Dopamin-Agonisten Standard Präparates auf ein Retard Präparat (Benefit durch Studien aber nicht gesichert)
- zusätzliche Gabe eines COMT-Hemmers bei bestehender L-Dopa-Therapie
- zusätzliche Gabe eines MAO-B-Hemmers
- Umstellung auf L-Dopa Retardpräparationen (cave: Variable Resorption am Tage (Mahlzeiten), daher schlechte Steuerbarkeit!)
- bei frühmorgendlicher oder nachmittäglicher Akinese: lösliches L-Dopa
- bei nächtlicher Akinese: L-Dopa Retard Präparation
- Konsequente Medikamenteneinnahme 30 – 60 min vor dem Essen zur Verbesserung der Resorption
- Intermittierend Apomorphin s.c
- Tiefe Hirnstimulation bei Therapieresistenz und entsprechender Behinderung

Welche Therapiestrategie gewählt wird, richtet sich wie oben beschrieben nach der individuellen Situation des Patienten. Das biologische Alter und die Komorbidität sind die maßgeblichen Faktoren. Bei jungen, ansonsten gesunden Patienten sollte vor Einsatz einer unnötigen Polypharmakotherapie die Erhöhung der Dopamin-Agonisten-Dosierung erwogen werden. Bei älteren und/oder multimorbiden Patienten, die bislang mit L-Dopa behandelt wurden, kann der COMT-Hemmer Entacapon oder die MAO-B-Hemmer Rasagilin oder Selegilin (Cave: kardiovaskuläre Nebenwirkungen) hinzugefügt werden. Eine Reduktion der L-Dopa-Einzeldosis kann bei Zunahme von Dyskinesien nachfolgend notwendig werden.

Weiterhin bedarf es im Krankheitsverlauf häufig einer Verkürzung der L-Dopa-Zeitintervalle bei teils gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Einzeldosis (Cave: zu kleine Einzeldosierungen von L-Dopa (50-75 mg) schränken die Voraussagbarkeit der Wirksamkeit(-sdauer) ein).

#### ***Paroxysmale "On-Off"-Fluktuationen***

Es kommen grundsätzlich die gleichen Therapieprinzipien wie bei Wearing-off/End of dose –Fluktuationen zur Anwendung. Erst wenn hierunter keine zufriedenstellende Besserung eintritt, kommen folgende Maßnahmen in Betracht:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabe von Apomorphin subkutan injiziert (intermittierende Injektionen oder kontinuierliche Infusion)</li> <li>• Intraejunale L-Dopa-Infusion</li> <li>• Wenn L-Dopa sensitiv - sprechen diese Fluktuationen auf die Tiefenhirnstimulation an</li> </ul> <p><b>Freezing</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Freezing im Off:</b> Behandlungsstrategien wie bei Wearing-off-/End-of-dose-Akinesien</li> <li>• Physikalische Therapie: Gangschulung, Nutzung externer Stimuli (Musikalische Taktgeber, Antifreezing-Stock)</li> <li>• <b>Freezing im On:</b> Klinisches Charakteristikum ist ein ausgeprägtes Freezing der Beine bei gleichzeitigen Dyskinesien der Arme und fehlendem Rigor der Arme. Es sollte keine weitere Steigerung der Dopaminergika vorgenommen werden, sondern häufig kann sogar eine Reduktion der Medikamente erfolgen.</li> <li>• Die Tiefe Hirnstimulation bessert nur die Freezing-Formen, die auch auf (höhere) Dosen von L-Dopa ansprechen.</li> </ul> <p>Anmerkung FBMed: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch als einzige deutsche Leitlinie ergänzend dargestellt. Eine Differenzierung zwischen „label“ und „off label“-Gebrauch wird lt. Autoren nicht vorgenommen.</p>												
SIGN, 2010 [9]	<p>SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Methodik</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis 2008</p> <p>Grundlage der Leitlinie: SIGN is a collaborative network of clinicians, other healthcare professionals and patient organisations and is part of NHS Quality Improvement Scotland. SIGN guidelines are developed by multidisciplinary groups of practising clinicians using a standard methodology based on a systematic review of the evidence.</p> <table border="1" data-bbox="614 1485 1506 2018"> <thead> <tr> <th colspan="2">LoE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1++</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1 -</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> </tbody> </table>	LoE		1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
LoE													
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias												
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias												
1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias												
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal												
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal												

	<b>2 -</b>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
	<b>3</b>	Non-analytic studies, eg case reports, case series
	<b>4</b>	Expert opinion
	GoR	
	<b>A</b>	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or  A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
	<b>B</b>	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or  Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
	<b>C</b>	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or  Extrapolated evidence from studies rated as 2++
	<b>D</b>	Evidence level 3 or 4; or  Extrapolated evidence from studies rated as 2+
	<b>GOOD PRACTICE POINTS</b>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
	Empfehlungen	
	<u>Drug efficacy in early disease</u>	
	<b>LEVODOPA</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Patients with early Parkinson's disease and motor symptoms may be considered for treatment with levodopa in combination with a dopa decarboxylase inhibitor. (GoR A)</b></li> <li>➤ The lowest effective dose of levodopa should be used to minimise the incidence of adverse effects. (GOOD PRACTICE POINTS)</li> <li>➤ Surveillance for dopamine dysregulation syndrome should be undertaken in patients receiving levodopa or intermittent apomorphine. (GOOD PRACTICE POINTS)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Although the relative prevalence of dyskinesias with long term levodopa therapy may resemble that of dopamine agonists,<sup>68</sup> there is evidence that patients treated with levodopa therapy for four to six years have approximately a 40% likelihood of experiencing motor fluctuations and a 40% risk of dyskinesias. (LoE 1+)</li> <li>• Alternative therapeutic agents are often employed as first line treatment to delay starting levodopa and thereby reduce the onset of disabling dyskinesias. (LoE 3)</li> </ul>	

- Nausea and vomiting, common adverse effects of levodopa and DAs can be treated with domperidone, a peripheral D2 antagonist in a dose of 10-20 mg three times daily. (LoE 1+)
- Impulse control disorders (ICDs) are uncommon with levodopa monotherapy. Pathological gambling and other ICDs may occur with dopamine dysregulation syndrome (DDS) where patients self escalate doses of levodopa and/or apomorphine to levels above those required to control motor symptoms and patients with DDS often exhibit severe dyskinesia and 'off' period dysphoria. (LoE 3)

### **DOPAMINE AGONISTS**

Dopamine agonists may be classified as ergot derived (bromocriptine, pergolide and cabergoline) or non-ergot derived (apomorphine, pramipexole, ropinirole and rotigotine).

- **Patients with early Parkinson's disease and motor symptoms may be considered for treatment with oral/transdermal dopamine agonists. (GoR A)**
- Ergot derived dopamine agonists should not be used as first line treatment for Parkinson's disease. **(GoR B)**
- When an ergot derived dopamine agonist is used patients should undergo:
  - baseline echocardiographic screening and regular follow-up scans to identify cardiac abnormalities
  - baseline laboratory (eg erythrocyte sedimentation rate, serum creatinine) and radiological (eg chest X-ray) investigations with regular follow-up surveillance to identify serosal fibrosis. (GOOD PRACTICE POINTS)
- Patients should be warned about the potential for dopamine agonists to cause impulse control disorders and excessive daytime somnolence and be informed of the implications for driving/operating machinery. (GoR A)
- Healthcare professionals should discuss impulse control disorders with patients with Parkinson's disease who are taking dopamine agonists. (GOOD PRACTICE POINTS)

### **MONOAMINE OXIDASE B INHIBITORS (MAO-B)**

- **Patients with early Parkinson's disease and motor symptoms may be considered for treatment with monoamine oxidase B inhibitors. (GoR A)**

### **Anticholinergics**

- **Anticholinergic drugs should not be used as first line treatment in patients with Parkinson's disease. (GoR B)**
- Anticholinergics should not be given to patients with comorbidities such as cognitive impairment or clinically significant psychiatric illness. (GOOD PRACTICE POINTS)

Anticholinergics were associated with an increased frequency of neuropsychiatric and cognitive adverse events in comparison with placebo and should be used with caution particularly in those prone to cognitive impairment. (LoE 1+)

### **Amantadine**

There is insufficient evidence to support the use of amantadine in the treatment of patients with early Parkinson's disease.

---

The decision to add levodopa to non-levodopa monotherapy should be taken on an individual basis, taking into account the patient's overall level of symptoms, both motor and non-motor, and the risk of adverse effects. An informed discussion with the patient

is essential and with the carer and Parkinson's disease specialist nurse with experience of managing the patient is desirable. (GOOD PRACTICE POINTS)

### **Pharmacological management of motor complications**

Patients with complex and disabling motor complications should be assessed regularly by Parkinson's disease/movement disorder specialists. In the later stages of PD, as nonmotor symptoms begin to dominate quality of life, the withdrawal of some drugs is often appropriate. These decisions should be made by specialists in combination with the patient and their carers. (GOOD PRACTICE POINTS)

- Monoamine oxidase B inhibitors may be considered for the treatment of motor complications in patients with advanced Parkinson's disease. (GoR A)
- Dopamine agonists (oral or transdermal) may be considered for the management of complications in patients with advanced Parkinson's disease. The non-ergot agonists (ropinirole, pramipexole, and rotigotine) are preferable to the ergot agonists. (GoR A)
- Intermittent subcutaneous apomorphine may be considered for the reduction in 'off' time in patients with advanced Parkinson's disease. (GoR A)
- Subcutaneous apomorphine infusions may be considered for the management of severe motor complications, but should only be provided in units with sufficient experience and resources. (GoR D)
- Catechol-o-methyl transferase inhibitors may be considered for the reduction in 'off' time in patients with advanced Parkinson's disease who have motor fluctuations. (GoR A)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Entacapone should be used in preference to tolcapone. (GOOD PRACTICE POINTS)</li> <li>➤ A systematic review concluded there were insufficient data to confirm whether amantadine was helpful in the management of motor complications, particularly dyskinesias. (LoE 1++)</li> <li>➤ Patients who have impaired quality of life due to motor fluctuations, and who are not responding to alterations in their oral medication should be considered for their suitability for other therapies, such as apomorphine, intraduodenal levodopa, or surgery. (GOOD PRACTICE POINTS)</li> </ul>
<p>Connolly, 2014 [2] Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review</p>	<p><i>Fragestellung:</i> To provide an evidence-based review of the initial pharmacological management of the classic motor symptoms of Parkinson disease; describe management of medication-related motor complications (such as motor fluctuations and dyskinesia), and other medication adverse effects (nausea, psychosis, and impulse control disorders and related behaviors)</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– K.A. zum Entscheidungsprozess zur Formulierung der Empfehlungen</li> <li>– Suchzeitraum der syst. Recherche: 1985 – Feb 2014</li> </ul> <p>LoE: Studies were classified using the American Academy of Neurology (AAN) Classification Scheme Requirements for Therapeutic Questions and rated on quality of evidence: class I (CI) and class II (CII) relate to randomized clinical trials (RCTs), class III (CIII) indicates other controlled trials, and class IV (CIV) indicates other</p> <p>GoR: The AAN Classification of Recommendations guidelines<sup>8</sup> were used to provide a level of recommendation</p> <p>A = established effective  B = probably effective  C = possibly effective  U = data inadequate or conflicting</p> <hr/> <p><b>Empfehlungen - Initiation of Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease</b></p> <p>There are no established disease-modifying or neuroprotective therapies. Medication should be initiated when patients experience functional impairment or social embarrassment from their symptoms.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initial therapy selection typically depends on a patient's specific symptoms and age.</li> <li>• If motor symptoms are mild but require therapy, before moving to more potent treatment such as a dopamine agonist or levodopa, a monoamine oxidase type B inhibitor (MAOBI; selegiline or rasagiline) may be tried.</li> </ul>

For those with more severely impaired activities of daily living, levodopa or a dopamine agonist is usually initiated.

Table 4. Treatment of Motor Symptoms of Parkinson Disease

Medication Class	Efficacy <sup>a</sup>	Dosage	Level of Recommendation <sup>b</sup>		Indication	Adverse Effects
			Monotherapy <sup>c</sup>	Adjunct Therapy		
<b>Levodopa-PDDI</b>						
Levodopa-carbidopa	1	Titrate to initial dose of 100/25 mg thrice daily; max, 1500/375 mg/d or more based on symptoms	A	A	All motor symptoms	Nausea, orthostatic hypotension, dyskinesia, and hallucinations
Levodopa-benserazide	1	Titrate to initial dose of 100/25 mg thrice daily; max, 1500/375 mg/d or more based on symptoms	A	A	All motor symptoms	Same as levodopa-carbidopa
<b>Dopamine agonists</b>						
Pramipexole	2	Start 0.125 mg thrice daily; max, 4.5 mg/d	A	A	All motor symptoms	Nausea, orthostatic hypotension, hallucinations, ICDs, edema, and increased sleepiness (including sleep attacks)
Pramipexole extended release	2	0.26 mg, 0.52 mg, 1.05 mg, 2.1 mg, or 3.15 mg once daily	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Ropinirole	2	Start 0.25 mg thrice daily; max, 24 mg/d	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Ropinirole prolonged release	2	6-24 mg once daily	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Rotigotine	2	Start 2 mg/24 h; max, 16 mg/24 h	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
<b>MAOBIs</b>						
Selegiline	3	2.5 mg once daily; max, 5 mg twice daily	A	U	Early, mild symptoms, and MF	Stimulant effect, dizziness, headache, confusion, and exacerbation of levodopa adverse effects
Rasagiline	3	1 mg once daily	A	A	Early, mild symptoms, and MF	Headache, arthralgia, dyspepsia, depression, flu-like syndrome, exacerbation of levodopa adverse effects, and constipation
<b>COMTIs</b>						
Entacapone	3	200 mg with each dose of levodopa; max, 8/d		A	MF	Dark-colored urine and exacerbation of levodopa adverse effects
Tolcapone	3	100-200 mg thrice daily		A	MF	Dark-colored urine, exacerbation of levodopa adverse effects, and hepatotoxicity
<b>Unspecified</b>						
Amantadine	4	Start 100 mg once daily; max, 4 times daily (thrice daily is typical)	U	C	Gait dysfunction and dyskinesia	Hallucinations, confusion, blurred vision, ankle edema, livedo reticularis, nausea, dry mouth, and constipation
<b>β-Blocker</b>						
Propranolol	5	Start 40 mg twice daily; max, 320 mg/d	U	U	Tremor	Fatigue and dizziness
<b>Anticholinergic</b>						
Trihexyphenidyl	4	Start 1 mg once daily; typical maintenance dose 2 mg thrice daily	U	U	Tremor	Hallucinations, CI, nausea, dry mouth, blurred vision, urinary retention, and constipation
Benzotropine	4	Start 0.5-1 mg once daily; usual dose 1-2 mg thrice daily	U	U	Tremor	Same as trihexyphenidyl
<b>Neuroleptic</b>						
Clozapine	Undetermined <sup>d</sup>	Start 6.25-12.5 mg at bedtime; max, 150 mg/d		C for tremor; U for dyskinesia	Tremor and dyskinesia	Agranulocytosis, myocarditis, seizures, sedation, and orthostatic hypotension

Abbreviations: CI, cognitive impairment; COMTIs, catechol-O-methyltransferase inhibitors; ICDs, impulse control disorders; MAOBIs, monoamine oxidase type B inhibitors; MF, motor fluctuations; PDDI, peripheral dopa decarboxylase inhibitor.

<sup>a</sup> Efficacy scored from 1 (most effective) to 5 (least effective).

<sup>b</sup> Level of recommendation is based on the number and strength of studies (as

defined by American Academy of Neurology classes I-IV as outlined in eTable 1 in the Supplement) available: A = established effective; B = probably effective; C = possibly effective; U = data inadequate or conflicting.<sup>12,17</sup>

<sup>c</sup> Cells are left empty when medication is not used as monotherapy.

<sup>d</sup> Refers only to the indeterminate efficacy of clozapine for tremor (not hallucinations or dyskinesia).

<p>Ferreira, 2013 [4]  Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease</p>	<p>EFNS = European Federation of Neurological Societies  MDS-ES = Movement Disorder Society–European Section</p> <p>To summarize the 2010 EFNS/MDS-ES evidence-based treatment recommendations for the management of PD. This summary includes the treatment recommendations for early and late PD.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Suchzeitraum der Recherche: bis Dez 2010 (als Update einer älteren Version); Berücksichtigung von Studien, Metaanalysen und anderen Leitlinien</li> </ul> <p>LoE + GoR: Classification of scientific evidence and the rating of recommendations were made according to the EFNS guidance; This report focuses on the highest levels of evidence available. If the available evidence is Level IV, or the rating of recommendation is below C, 'good practice point' (GPP) is recommended.</p>
	<p>Level of recommendation for the treatment of early PD</p>

Therapeutic interventions	Level of recommendation	
	Symptomatic control of parkinsonism	Prevention of motor complications
Levodopa	Effective (level A)	Not applicable
Levodopa CR <sup>e</sup>	Effective (level A)	Ineffective (level A)
Apomorphine	Not used <sup>a</sup>	Not used <sup>a</sup>
Bromocriptine <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level B)
Cabergoline <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level A)
Dihydroergocryptine <sup>b</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>
Lisuride <sup>b</sup>	Effective (level B)	Effective (level C)
Pergolide <sup>b</sup>	Effective (level A)	Effective (level B)
Piribedil	Effective (level C)	No recommendation <sup>c</sup>
Pramipexole	Effective (level A)	Effective (level A)
Pramipexole CR <sup>e</sup>	Effective (level A)	Not available
Ropinirole	Effective (level A)	Effective (level A)
Ropinirole CR <sup>e</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>
Rotigotine <sup>d</sup>	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>
Selegiline	Effective (level A)	Ineffective (level A)
Rasagiline	Effective (level A)	No recommendation <sup>c</sup>
Entacapone <sup>f</sup>	No recommendation <sup>c</sup>	Ineffective (level A)
Tolcapone <sup>f</sup>	No recommendation <sup>c</sup>	No recommendation <sup>c</sup>
Amantadine	Effective (level B)	No recommendation <sup>c</sup>
Anticholinergics	Effective (level B)	No recommendation <sup>c</sup>
Rehabilitation	No recommendation <sup>c</sup>	No recommendation <sup>c</sup>
Surgery	Not used	Not used

<sup>a</sup>Subcutaneous apomorphine is not used in early PD.

<sup>b</sup>Ergot derivatives cannot be recommended as a first-line treatment because of the risk of valvular heart disorder.

<sup>c</sup>No recommendation can be made because of insufficient data.

<sup>d</sup>Transdermal patch.

<sup>e</sup>Controlled release.

<sup>f</sup>*Entacapone* and *tolcapone* should always be given with levodopa. Because of hepatic toxicity, *tolcapone* is not recommended in early PD.

**Practical recommendations for the treatment of early untreated PD**

The choice of drug depends on the impact of improving motor disability (better with levodopa) compared with the risk of motor complications (more common in younger patients, delayed by agonists) and neuropsychiatric complications (more common in older and cognitively impaired patients; greater with agonists)

Options include the following:

- MAO-B inhibitor (selegiline, rasagiline) **(Level A)**
- Oral or transdermal dopamine agonist. Pramipexole, piribedil, ropinirole and rotigotine are effective **(Level A)**. Initial treatment with an agonist can be recommended in younger patients (GPP). Ergot derivatives are not recommended as first-line medication because of the risk of fibrotic reactions
- Levodopa is the most effective symptomatic drug **(Level A)**. Controlled-release formulations or adding entacapone is not effective in the delay of motor complications **(Level A)**
- Amantadine or an anticholinergic **(Level B)**
- Rehabilitation: because of the lack of evidence in early-stage disease, a recommendation cannot be made

### **Practical recommendations for the adjustment of initial therapy in patients without motor complications**

Patients not on dopaminergic therapy: If a patient has started on an MAO-B inhibitor, anticholinergic, amantadine or a combination of these, a stage will come when there is a requirement for adding levodopa or a dopamine agonist (GPP)

Patients on dopaminergic therapy:

If on dopamine agonist therapy:

- Increase the dose (GPP)
- Switch between agonists (Level C)
- Add levodopa (GPP)

If on levodopa:

- Increase the dose (GPP)
- Add an agonist (GPP)
- Add a COMT inhibitor (GPP)

Patients with disabling tremor; If significant tremor persists:

- Anticholinergics (GPP)
- Clozapine (Level B)
- Beta-blockers (propranolol)
- Deep brain stimulation

### **Recommendations for the treatment of motor complications in PD**

#### **Motor fluctuations**

Wearing-off (end-of-dose akinesia, predictable ON–OFF):

- Adjust levodopa dosing: adjustments in the frequency of dosing may attenuate wearing-off (GPP)
- Add COMT or MAO-B inhibitors: no recommendations can be made on which should be chosen first – all reduce OFF time by about 1–1.5 h/day. The only direct comparison (**Level A**) showed no difference between entacapone and rasagiline. Tolcapone, although more effective than entacapone, is potentially hepatotoxic and only recommended in patients failing on other medications
- Add dopamine agonists: non-ergot dopamine agonists are first-line compounds. Dopamine agonists reduce OFF time. None has proven superior, but switching from one agonist to another can be helpful (**Level B/C**)
- CR levodopa: may improve wearing-off (**Level C**) and night-time akinesia (GPP)
- Add amantadine or an anticholinergic: the addition of an anticholinergic (in younger patients) or amantadine may improve symptoms (GPP)

#### **Severe motor fluctuations**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Deep brain stimulation (DBS) of the STN or the GPi is effective against motor fluctuations and dyskinesia (<b>Level A</b>), but because of risk for adverse events, the procedure is only recommended for patients below the age of 70 without major psychiatric or cognitive problems</li> <li>– Subcutaneous apomorphine as penject (<b>Level A</b>) or pump (<b>Level C</b>)</li> <li>– Intrajejunal levodopa/carbidopa enteric gel administered through percutaneous gastrostomy (<b>Level C</b>)</li> </ul> <p><b>Unpredictable ON–OFF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– DBS of the STN is effective (<b>Level A</b>). In studies of treatment for wearing-off, patients with unpredictable ON–OFF were either not included or uncommon. Therefore, insufficient evidence exists to conclude whether the results are valid for unpredictable ON–OFF</li> <li>– The strategies described for dyskinesia and wearing-off should be considered (GPP)</li> <li>– For delayed ON, dispersible levodopa and subcutaneous injections of apomorphine have some value (<b>Level C</b>).</li> <li>– Reduction or redistribution of dietary proteins may be helpful, more practical approach is to take levodopa on an empty stomach about 1 h before, or at least 1 h after, each meal (Class IV)</li> </ul> <p><b>Freezing</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Options for OFF freezing are the same as for wearing-off</li> <li>– Freezing during ON often does not respond to dopaminergic strategies</li> <li>– Visual or auditory cues are empirically useful for facilitating the start of motor acts (<b>Level C</b>)</li> </ul> <p><b>Dyskinesias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Reduce levodopa dose, at the risk of increasing OFF. The latter can be compensated for by increasing the number of doses or a dopamine agonist (<b>Level C</b>)</li> <li>– Discontinue/reduce MAO-B or COMT inhibitors (GPP), at the risk of worsening wearing-off</li> <li>– Amantadine (<b>Level A</b>) (200–400 mg/day)</li> <li>– DBS of the STN allows reduction in dopaminergic treatment (<b>Level A</b>).</li> <li>– GPi stimulation may reduce severe dyskinesia (<b>Level A</b>)</li> <li>– Add atypical antipsychotics, clozapine (<b>Level C</b>) or quetiapine (<b>Level C</b>). Clozapine is associated with potential serious adverse events (agranulocytosis, myocarditis) (GPP)</li> <li>– Apomorphine continuous subcutaneous infusion allows reduction of levodopa (<b>Level C</b>)</li> </ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Intrajejunal levodopa infusion (<b>Level C</b>)</li> </ul> <p><b>Biphasic dyskinesia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Biphasic dyskinesias can be very difficult to treat and have not been studied in specific Class I–III studies</li> <li>– STN-DBS is effective (<b>Level A</b>)</li> <li>– The strategies described for peak-dose dyskinesias can be considered (GPP)</li> <li>– Another option is increasing the size and frequency of levodopa doses, at the risk of increasing peak-dose dyskinesia. Larger, less frequent doses may give more predictable responses (GPP)</li> <li>– Apomorphine and intrajejunal levodopa infusion can be tried (<b>Level C</b>)</li> </ul> <p><b>Off-period and early-morning dystonias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Strategies for wearing-off can be applied (GPP)</li> <li>– Additional doses of levodopa or dopamine agonist at night may be effective (GPP)</li> <li>– DBS of STN or GPi (<b>Level A</b>)</li> <li>– Botulinum toxin in OFF-period/early-morning dystonia GPP)</li> </ul>												
<p>Grimes, 2012 [6] Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci. 2012;39: Suppl 4: S1-S30</p>	<p>Methodik</p> <p>Erstellt entsprechend dem ADAPTE-Prozess (auf der Basis vorhandener LL von NICE, AAN [American Academy of Neurology] und EFNS [European Federation of Neurological Societies]); Bewertung der LL mittels AGREE-Instrument</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: bis 9/2008</p> <p>Empfehlungsgrade:</p> <hr/> <p><b>Table 2: Simplified Grading scheme from NICE, EFNS and AAN Guidelines</b></p> <table border="1" data-bbox="624 1489 1289 1962"> <thead> <tr> <th data-bbox="624 1489 839 1554">Recommendation grade</th> <th data-bbox="839 1489 1289 1554">Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="624 1554 839 1630">A</td> <td data-bbox="839 1554 1289 1630"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 1630 839 1706">B</td> <td data-bbox="839 1630 1289 1706"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 1706 839 1783">C</td> <td data-bbox="839 1706 1289 1783"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 1783 839 1859">U</td> <td data-bbox="839 1783 1289 1859"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expert opinion, formal consensus.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 1859 839 1962">GPP</td> <td data-bbox="839 1859 1289 1962"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Data inadequate or conflicting given current</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Empfehlungen</p>	Recommendation grade	Evidence	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>	B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>	C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>	U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expert opinion, formal consensus.</li> </ul>	GPP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Data inadequate or conflicting given current</li> </ul>
Recommendation grade	Evidence												
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>												
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>												
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</li> </ul>												
U	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Expert opinion, formal consensus.</li> </ul>												
GPP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Data inadequate or conflicting given current</li> </ul>												

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DBS of the STN may be considered as a treatment option in PD patients to improve motor function and to reduce motor fluctuations, dyskinesia, and medication usage. Patients need to be counseled regarding the risks and benefits of this procedure. AAN Motor Fluctuations pg 993 Level C</li> <li>• Bilateral GPi stimulation may be used in people with PD who: <ul style="list-style-type: none"> <li>- have motor complications that are refractory to best medical treatment,</li> <li>- are biologically fit with no clinically significant active comorbidity</li> <li>- are levodopa responsive</li> <li>- have no clinically significant active mental health problems, for example depression or dementia. NICE R56 Level D</li> </ul> </li> <li>(...)</li> <li>• Preoperative response to levodopa should be considered as a factor predictive of outcome after DBS of the STN. Motor Fluctuations pg 994 AAN Level B</li> <li>(...)</li> <li>• Age and duration of PD may be considered as factors predictive of outcome after DBS of the STN. Younger patients with shorter disease durations may possibly have improvement greater than that of older patients with longer disease durations. AAN Motor Fluctuations pg 994 Level C</li> </ul>
--	---

### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 12.08.2014

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
#2	parkinson*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	paralysis agitans:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	hypokinetic rigid syndrome:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	lewy bod*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

MEDLINE (PubMed) Recherche nach Leitlinien und Systematischen Reviews am 12.08.2014

#	Suchfrage
#1	Search "parkinson disease"[MeSH Terms]
#2	Search (((((parkinson*[Title]) OR paralysis agitans[Title]) OR hypokinetic rigid syndrome[Title]) OR lewy bod*[Title/Abstract]) OR IPS[Title])
#3	Search (((((parkinson*[Title/Abstract]) OR paralysis agitans[Title/Abstract]) OR hypokinetic rigid syndrome[Title/Abstract]) OR lewy bod*[Title/Abstract]) OR IPS[Title/Abstract])
#4	Search #1 OR #2
#5	Search #1 OR #3
#6	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#7	Search #5 AND #6
#8	Search #5 AND #6 Filters: published in the last 5 years
#9	Search (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]
#10	Search "parkinson disease/drug therapy"[MeSH Terms]
#11	Search #4 AND #9
#12	Search #10 OR #11
#13	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#14	Search "meta analysis"[Publication Type]

#	Suchfrage
#15	Search "technical report"[Publication Type]
#16	Search systematic [sb]
#17	Search #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	Search #12 AND #17
#19	Search #12 AND #17 Filters: published in the last 5 years
#20	Search #19 NOT #8

### Literatur:

1. **Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, Coleman CI.** Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15 (4): 287-94.
2. **Connolly BS, Lang AE.** Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2014; 311 (16): 1670-83.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Parkinson-Syndrome, Diagnostik und Therapie (Stand September 2012). Berlin: DGN, 2012.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010l\\_S2k\\_Parkinson\\_Syndreome\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2012-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson_Syndreome_Diagnostik_Therapie_2012-09.pdf), Zugriff am 05.04.2014.
4. **Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schupbach M, Tolosa E, Trenkwalder C, Schapira A, Berardelli A, Oertel WH.** Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20 (1): 5-15.
5. **Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, Poewe W, Rascol O, Goetz CG, Sampaio C.** The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (Suppl 3): S2-41.
6. **Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, Wieler M, Suchowersky O, Rajput A, Lafontaine AL, Stoessl J, Moro E, Schoffer K, Miyasaki J, Hobson D, Mahmoudi M, Fox S, Postuma R, Kumar H, Jog M.** Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci* 2012; 39 (4 Suppl 4): S1-30.
7. **Jiang JL, Lo SF, Tsai ST, Chen SY.** A systematic review of the impact of subthalamic nucleus stimulation on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Tzu Chi Medical Journal* 2014; 26 (3): 15-20.
8. **Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Perez-Ramos J, Serrano-Perez P, Panetta J, Hilarion P.** Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* 2014.
9. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN, 2010.  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf>, Zugriff am 06.08.2014.
10. **Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, van H, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furmston A.** Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7): CD007166.
11. **Talati R, Baker WL, Patel AA, Reinhart K, Coleman CI.** Adding a dopamine agonist to preexisting levodopa therapy vs levodopa therapy alone in advanced Parkinson's disease: a meta analysis. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (4): 613-23.
12. **Talati R, Reinhart K, Baker W, White CM, Coleman CI.** Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15 (7): 500-5.