

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 JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

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 insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber Entacapon²:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Gemäß Zulassung vom 24. Februar 2015

² Entacapon als Zusatztherapie zu stabiler Dosis Levodopa und ggf. weiteren Parkinsonmitteln (Dopaminagonisten, Selegilin u.a.).

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Adjustierter indirekter Vergleich³

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 (%)		
<u>Mortalität</u>							
Gesamtmortalität							
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.							
Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Intervention Safinamid bzw. Entacapon			Brückenkomparator Placebo			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
<u>Morbidität</u>							
„on“-Zeit [Stunden]							
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] ^{b,d} ; 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] ^b ; 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] ^b ; k. A.
Gesamt (<i>Studien 016, SETTLE</i>)							0,85 [0,57; 1,13] ^{b,c,e} ; < 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] ^b ; k. A.
NSG	77	9,3 (2,2)	1,4 (2,2) ^d	86	9,2 (2,5)	0,2 (2,6) ^d	1,20 [0,46; 1,94] ^b ; k. A.

³ 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 ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Än- derung Studien- ende MW (SD)	N ^a	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) ^e	44	10,1 (2,8)	0,1 (2,85) ^e	1,20 [0,20; 2,20] ^b ; k. A.
Gesamt (<i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i>)							1,07 [0,58; 1,57] ^b ; < 0,001 ^b
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon ^f							-0,22 [-0,79; 0,35]; 0,448
„off“-Zeit [Stunden]							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
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] ^b ; 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] ^b ; 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 (<i>Studien 016, SETTLE</i>)							-0,85 [-1,13; -0,58] ^{b,c} ; < 0,001 ^{b,c}
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] ^b ; 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] ^b ; 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] ^b ; k. A.
Gesamt (<i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i>)							-0,96 [-1,44; - 0,47] ^b ; < 0,001 ^b
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon ^f							0,11 [-0,45; 0,67] ^b ; 0,699 ^b

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
UPDRS Teil I^g (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) ^d	75	2,0 (1,5)	0,2 (1,61) ^d	-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) ^c	44	1,4 (1,6)	0,10 (1,65) ^c	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 ^f							0,07 [-0,16; 0,30]; 0,551 ^b

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
UPDRS Teil II⁹ (Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
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 (<i>Studien 016, SETTLE</i>)							-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) ^d	75	11,0 (4,5)	-0,40 (4,66) ^d	-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) ^e	44	13,7 (6,9)	-1,10 (7,16) ^e	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 ^f							0,06 [-0,14; 0,26]; 0,557 ^b

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
UPDRS Teil III^g (Subskala Motorik)							
Studien mit Safinamid vs. Placebo							
<i>Studie 016</i>							
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 (<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) ^d	75	24,6 (12,3)	4,2 (12,50) ^b	-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) ^c	44	23,6 (12,6)	-4,3 (12,6) ^c	-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 ^f							0,10 [-0,11; 0,31]; 0,351

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	SMD [95 %-KI]; p-Wert
UPDRS Teil I – III^g (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) ^c	57	38,7 (17,9)	-5,5 (19,04) ^c	0,04 [-0,32; 0,41]; k. A.
Gesamt (<i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i>)			Heterogenität: Tau ² = 0,02; Chi ² = 3,72; df = 2; p = 0,16; I ² = 46 %				
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon ^f							
016 vs. NSG							-0,03 [-0,38; 0,32]; 0,867 ^b
016 vs. PSG							0,19 [-0,14; 0,52]; 0,259 ^b
016 vs. UK-IESG							-0,27 [-0,67; 0,13]; 0,186 ^b

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon ^{2,3}		Placebo ^{2,3}		Gruppenunter- schied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<u>Nebenwirkungen</u>					
UE (ergänzend dargestellt)					
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 ^k	170 (86,3)	104 ^k	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.
SUE					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Abbruch wegen UE					
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 ^b
<i>SETTLE</i>	274	15 (5,5)	275	11 (4,0)	1,37 [0,64; 2,93] ^b ; 0,533
Gesamt (<i>Studien 016, SETTLE</i>)					1,31 [0,79; 2,17]; 0,299 ^{b,l}
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
<i>CSG</i>	197 ^k	41 (20,8)	104 ^k	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.
<i>PSG</i>	103	5 (4,9)	102	5 (4,9)	0,99 [0,30; 3,32]; k. A.
<i>UK-IESG</i>	115	k. A.	57	k. A.	k. A.
Gesamt (<i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i>)					1,68 [1,01; 2,80]; 0,05

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon ^{2,3}		Placebo ^{2,3}		Gruppenunter- schied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon ^f					0,78 [0,38; 1,60] ^b ; 0,494 ^b
Dyskinesien					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Übelkeit					
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
<i>SETTLE</i>	274	16 (5,8)	275	15 (5,5)	1,10 [0,55; 2,21]; 0,840
Gesamt (<i>Studien 016, SETTLE</i>)					1,13 [0,65; 1,96]; 0,671 ^{b,n}
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
<i>CSG</i>	197 ^k	20 (10,2)	104 ^k	5 (4,8)	2,11 [0,82; 5,46]; k. A.
<i>NSG</i>	85	17 (20,0)	86	7 (8,1)	2,46 [1,07; 5,62]; k. A.
<i>PSG</i>	103	16 (15,5)	102	5 (4,9)	3,17 [1,21; 8,33]; k. A.
<i>UK-IESG</i>	115	17 (14,8)	57	5 (8,8)	1,69 [0,65; 4,34]; k. A.
Gesamt (<i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i>)					2,30 [1,45; 3,64]; < 0,001
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon ^f					0,49 ^b [0,24; 1,01]; 0,052 ^b
Diarrhoe					
Studien mit Safinamid vs. Placebo					
<i>Studie 016</i>					
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
<i>SETTLE</i>	274	7 (2,6)	275	7 (2,5)	0,85 [0,27; 2,67]; 0,993

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon ^{2,3}		Placebo ^{2,3}		Gruppenunter- schied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt (<i>Studien 016, SETTLE</i>)					0,77 [0,32; 1,85]; 0,562 ^{b,o}
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
CSG	197 ^k	16 (8,1)	104 ^k	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 (<i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i>)					2,65 [1,43; 4,90]; 0,002
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u> Safinamid vs. Entacapon ^f					0,29 [0,10; 0,85] ^b ; 0,024 ^b
Erbrechen					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Abdominalschmerz					
Studien mit Safinamid vs. Placebo					
<i>Studie 016</i>					
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 (<i>Studien 016, SETTLE</i>)		Heterogenität: Tau ² = 0,89; Chi ² = 4,73; df = 2; p = 0,09; I ² = 58 %			
Studien mit Entacapon vs. Placebo					
CSG	197 ^k	11 (5,6)	104 ^k	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.
Gesamt (<i>Studien CSG, NSG, PSG, UK-IESG</i>)					1,33 [0,70; 2,53]; 0,39

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon ^{2,3}		Placebo ^{2,3}		Gruppenunter- schied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<u>Adjustierter indirekter Vergleich</u>					
Safinamid vs. Entacapon ^f					
016 vs. Entacapon ^m					1,41 [0,44; 4,58]; 0,565 ^b
SETTLE vs. Entacapon					0,11 [0,01; 0,99]; 0,060 ^b
Obstipation					
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 ^k	11 (5,6)	104 ^k	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 ^b

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon ^{2,3}		Placebo ^{2,3}		Gruppenunter- schied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: eigene Berechnung des IQWiG</p> <p>c: Berechnung basiert auf halber Placebo-Gruppe für Dosisarme in Studie 016.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>f: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>g: negative Änderungen bedeuten Verbesserung</p> <p>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.</p> <p>l: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 5/111; Studienarm 100 mg: 6/111)</p> <p>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)</p> <p>n: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 3/111; Studienarm 100 mg: 3/111)</p> <p>o: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 2/111; Studienarm 100 mg: 2/111)</p> <p><u>Verwendete Abkürzungen:</u></p> <p>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</p>					

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

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
Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa⁴)				
Safinamid	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Levodopa/ Benserazid	4 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Retardformulierung ⁵	1 - 2 x täglich			
Levodopa/ Carbidopa	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Retardformulierung ⁵	1 - 2 x täglich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa⁴)				
Levodopa				
Levodopa/ Benserazid	4 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Retardformulierung ⁵	1 - 2 x täglich			
Levodopa/ Carbidopa	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
ggf. Retardformulierung ⁵	1 - 2 x täglich			
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	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

⁴ In Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer (Benserazid oder Carbidopa).

⁵ Zusätzlich zur Dosierung des schnellwirkenden Levodopa.

Retardformulierung				
Piribedil	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Rotigotin ⁶	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 ⁷	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Entacapon/Levodopa/Carbidopa ^{7,8}	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Tolcapon ⁹	3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/d)	Wirkstärke (mg/Tablette)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa ⁴)				
Safinamid	50 - 100	50; 100	100	365
Levodopa/ Benserazid	400/100 - 800/200	100/25; 200/50 ¹⁰	100	1 460
ggf. Retardformulierung ⁵	100/25 - 200/50	100/25	100	365 - 730
Levodopa/ Carbidopa	400/100 - 800/200	100/25; 200/50 ¹¹	200	1 095 - 1 460
ggf. Retardformulierung ⁵	100/25 - 400/100	100/25; 200/50	200	365 - 730
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa ⁴)				
Levodopa				
Levodopa/ Benserazid	400/100 - 800/200	100/25; 200/50 ¹⁰	100	1 460
ggf. Retardformulierung ⁵	100/25 - 200/50	100/25	100	365 - 730

⁶ Transdermales Pflaster.

⁷ 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.

⁸ Fixkombination.

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

¹⁰ Weitere Wirkstärke: 50 mg/12,5 mg.

¹¹ Weitere Wirkstärke: 250 mg/25 mg.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/d)	Wirkstärke (mg/Tablette)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Levodopa/ Carbidopa	400/100 - 800/200	100/25; 200/50 ¹¹	200	1 095 - 1 460
ggf. Retardformulierung ⁵	100/25 - 400/100	100/25; 200/50	200	365 - 730
Non-Ergot Dopaminagonisten				
Ropinirol	3 - 24	1; 4 ¹²	84	1 095 - 2 190
Ropinirol Retardformulierung	4 - 24	4; 8 ¹³	84	365 - 1 095
Pramipexol	1,5 - 4,5 ¹⁴	0,5; 1,5 ¹⁵	100	1 095
Pramipexol Retardformulierung	1,5 - 4,5 ¹⁴	1,5; 4,5 ¹⁶	100	365
Piribedil	150 - 250	50	200	1 095 - 1 825
Rotigotin ⁶	4 - 16 mg	4; 8 ¹⁷	84	365 - 730 Pflaster
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer				
Selegilin	5 - 10	5; 10 ¹⁸	100	365 - 730
Rasaglin	1	1	100	365
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer				
Entacapon	600 - 800	200	175	1 095 - 1 460
Entacapon/Levo- dopa/Cabidopa ^{7,19}	600 - 800	200 ²⁰	175	1 095 - 1 460
Tolcapon	300	100	200	1 095

¹² Weitere Wirkstärken: 0,25, 0,5, 2, 3 und 5 mg.

¹³ Weitere Wirkstärke: 2 mg.

¹⁴ Salzform

¹⁵ Weitere Wirkstärken: 0,125, 0,25, 0,75 und 1 mg.

¹⁶ Weitere Wirkstärken: 0,375, 0,75, 2,25, 3 und 3,75 mg.

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

¹⁸ Weitere Wirkstärke: 1,25 mg.

¹⁹ Fixkombination

²⁰ 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.

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa⁴)		
Safinamid	700,04 € (50 mg)	660,12 € [1,77 € ²¹ ; 38,15€ ²²]
	744,29 € (100 mg)	701,92 € [1,77 € ²¹ ; 40,60 € ²²]
Levodopa/ Benserazid ^{10,23} ggf. Retardformulierung ⁵	26,64 € (100 mg/25 mg)	23,63 € [1,77 € ²¹ ; 1,24 € ²²]
	40,88 € (200 mg/50 mg)	36,74 € [1,77 € ²¹ ; 2,37 € ²²]
	43,41 € (100 mg/25 mg)	39,07 € [1,77 € ²¹ ; 2,57 € ²²]
Levodopa/ Carbidopa ²³ ggf. Retardformulierung ⁵	29,21 € (100 mg/25 mg)	26,00 € [1,77 € ²¹ ; 1,44 € ²²]
	43,01 € (200 mg/50 mg)	38,71 € [1,77 € ²¹ ; 2,53 € ²²]
	63,17 € (100 mg/25 mg)	57,27 € [1,77 € ²¹ ; 4,13 € ²²]
	109,25 € (200 mg/50 mg)	99,71 € [1,77 € ²¹ ; 7,77 € ²²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa⁴)		
Levodopa		
Levodopa/ Benserazid ^{10,23} ggf. Retardformulierung ⁵	26,64 € (100 mg/25 mg)	23,63 € [1,77 € ²¹ ; 1,24 € ²²]
	40,88 € (200 mg/50 mg)	36,74 € [1,77 € ²¹ ; 2,37 € ²²]
	43,41 € (100 mg/25 mg)	39,07 € [1,77 € ²¹ ; 2,57 € ²²]
Levodopa/ Carbidopa ²³ ggf. Retardformulierung ⁵	29,21 € (100 mg/25 mg)	26,00 € [1,77 € ²¹ ; 1,44 € ²²]
	43,01 € (200 mg/50 mg)	38,71 € [1,77 € ²¹ ; 2,53 € ²²]
	63,17 € (100 mg/25 mg)	57,27 € [1,77 € ²¹ ; 4,13 € ²²]

²¹ Rabatt nach § 130 SGB V²² Rabatt nach § 130a SGB V²³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	109,25 € (200 mg/50 mg)	99,71 € [1,77 € ²¹ ; 7,77 € ²²]
Non-Ergot Dopaminagonisten		
Ropinirol ²³	60,11 € (1 mg) 199,29 € (4 mg)	54,45 € [1,77 € ²¹ ; 3,89 € ²²] 182,63 € [1,77 € ²¹ ; 14,89 € ²²]
Ropinirol ²³ Retardformulierung	199,29 € (4 mg) 379,65 € (8 mg)	182,63 € [1,77 € ²¹ ; 14,89 € ²²] 348,72 € [1,77 € ²¹ ; 29,16 € ²²]
Pramipexol ²³	63,02 € (0,5 mg ¹⁴) 172,78 € (1,5 mg ¹⁴)	57,13 € [1,77 € ²¹ ; 4,12 € ²²] 158,21 € [1,77 € ²¹ ; 12,80 € ²²]
Pramipexol ²³ Retardformulierung	172,78 € (1,5 mg ¹⁴) 514,01 € (4,5 mg ¹⁴)	158,21 € [1,77 € ²¹ ; 12,80 € ²²] 472,45 € [1,77 € ²¹ ; 39,79 € ²²]
Piribedil	585,46 € (50 mg)	551,88 € [1,77 € ²¹ ; 31,81 € ²²]
Rotigotin ⁶	746,86 € (4 mg) 945,63 € (8 mg)	704,35 € [1,77 € ²¹ ; 40,74 € ²²] 892,11 € [1,77 € ²¹ ; 51,75 € ²²]
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer		
Selegilin ²³	55,95 € (5 mg) 104,18 € (10 mg)	50,62 € [1,77 € ²¹ ; 3,56 € ²²] 95,04 € [1,77 € ²¹ ; 7,37 € ²²]
Rasagilin	346,65 € (1 mg)	302,40 € [1,77 € ²¹ ; 42,48 € ²²]
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer		
Entacapon	275,50 € (200 mg)	230,47 € [1,77 € ²¹ ; 43,26 € ²²]
Entacapon/Levodopa/ Carbidopa	153,47 € ²⁴	144,94 € [1,77 € ²¹ ; 6,76 € ²²]
Tolcapon	444,87 € (100 mg)	390,06 € [1,77 € ²¹ ; 53,04 € ²²]

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2015

²⁴ Kosten für alle verfügbaren Fixkombinationen.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Safinamid als Zusatztherapie zu Levodopa⁴)	
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 ²⁵	2 679,54 - 3 383,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Zusatztherapie zu Levodopa⁴)	
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 ²⁵	979,86 - 5 583,04 €
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 ²⁵	895,64 - 2 554,01 €
Pramipexol Retardformulierung	577,47 - 1 724,44 €
Pramipexol Retardformulierung + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung ²⁵	847,53 - 2 546,06 €
Piribedil	3 021,54 - 5 035,91 €
Piribedil + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung ²⁵	3 291,61 - 5 857,52 €

²⁵ Levodopa jeweils in Kombination mit Benserazid oder Carbidopa.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Rotigotin ⁶	3 060,57 - 7 752,86 €
Rotigotin ⁶ + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung ²⁵	3 330,63 - 8 574,48 €
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer	
Selegilin	184,76 - 369,53 €
Selegilin + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung ²⁵	454,83 - 1 191,14 €
Rasagilin	1 103,76 €
Rasagilin + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung ²⁵	1 373,82 - 1 925,38 €
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer	
Entacapon	1 442,08 - 1 922,78 €
Entacapon + Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung ²⁵	1 712,15 - 2 744,39 €
Entacapon/Levodopa/Carbidopa	906,91 - 1 209,21 €
Entacapon/Levodopa/Carbidopa + ggf. Levodopa Retardformulierung ²⁵	1 011,43 - 1 573,15 €
Tolcapon	2 135,58 €
Tolcapon+ Levodopa + ggf. Levodopa Retardformulierung ²⁵	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 veröffentlicht.

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken