

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum 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 – Opicapon

Vom 16. März 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Opicapon (Ongentys®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	9
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	13

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 Opicapon ist der 1. Oktober 2016. 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 29. September 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA (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 Opicapon 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung

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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Opicapon 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Opicapon (Ongentys®) gemäß Fachinformation

Ongentys wird angewendet als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson) mit motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DOPA-Decarboxylasehemmern keine Stabilisierung erreicht werden kann, ist die Zusatztherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten (Piribedil, Pramipexol, Ropinirol oder Rotigotin) oder einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer (Entacapon) oder einem Monoamin-Oxidase-(MAO)-B-Hemmer (Rasagilin, Safinamid oder Selegilin).

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.
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.

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

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 des idiopathischen Parkinson-Syndroms sind Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen: Levodopa (in Kombination mit einem DDCI: Carbidopa oder Benserazid), Dopaminagonisten (Ergot- und Non-Ergot-Derivate), Monoamin-Oxidase-(MAO)-B-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)-Hemmer, die NMDA-Antagonisten Amantadin und Budipin, sowie Anticholinergika.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Levodopasensitiven Fluktuationen kommt die Tiefe Hirnstimulation in Betracht. Sie wird in der Regel für Patienten mit medikamentös nicht behandelbaren Fluktuationen, bei denen keine psychiatrischen oder kognitiven Kontraindikationen vorliegen, empfohlen.² Sie ist demnach dann in Erwägung zu ziehen, wenn unter Ausschöpfung aller medikamentösen Optionen die Symptomkontrolle insuffizient ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehen jedoch weitere medikamentöse Optionen, weshalb nicht von einer Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen ausgegangen werden kann. Die Tiefe Hirnstimulation ist deshalb nicht als Standardtherapie für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten anzusehen und kommt deshalb hier nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.
- zu 3. Es liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu dem Wirkstoff Safinamid vor (Beschluss vom 5. November 2015). Der Zusatznutzen von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon wurde nicht belegt. Für Metixenhydrochlorid ist Anlage I der AM-RL (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)) zu beachten.
- 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 jeweils als zweckmäßig erachtet werden. Da es sich beim idiopathischen Parkinson-Syndrom 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. Innerhalb dieser Gruppe kommt das subkutan zu verabreichende Apomorphin nur bei Patienten zum Einsatz, die durch oral angewendete Antiparkinsonmittel nicht hinreichend eingestellt werden können; somit handelt es sich nicht um Patienten, die in einer den übrigen Non-Ergot-Dopaminagonisten vergleichbarer Weise vom Anwendungsgebiet von Opicapon umfasst sind. Apomorphin kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Ergot-Dopaminagonisten werden aufgrund ihres Fibrose-Risikos nur im Ausnahmefall eingesetzt und kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

² Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Aktualisierung 2016.

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht zwischen den MAO-B-Inhibitoren Rasagilin, Safinamid und Selegilin 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.

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 betrachten. Tolcapon kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Wirkstoffe der Gruppe der Anticholinergika werden insbesondere zur Linderung des Leitsymptoms Tremor des idiopathischen Parkinson-Syndroms eingesetzt. Aus den vorliegenden wenigen Daten aus der Evidenz kann nicht abgeleitet werden, dass diese im Anwendungsgebiet geeignete Wirkstoffe zur Behandlung motorischer Fluktuationen darstellen. Sie kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der NMDA-Antagonist Amantadin wird zur Behandlung von Dyskinesien eingesetzt. Evidenz für die Wirksamkeit als Zusatztherapie bei motorischen End-of-Dose-Fluktuationen liegt nicht vor. Amantadin kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Budipin ist nicht zur Behandlung von Patienten mit motorischen Fluktuationen zugelassen und kann daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Opicapon wie folgt bewertet:

Für Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI bei erwachsenen Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson) mit motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis des Zusatznutzens die Studie BIPARK-I einschließlich ihrer offenen Extensionsphase heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, die an 106 Zentren in 19 europäischen Ländern durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (Alter: 30 – 83 Jahre, im Mittel 64 Jahre) mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und End-of-Dose-Fluktuationen, deren Levodopa/DDCI-Medikation in einer Titrationsphase stabil eingestellt wurde. Nach der Titrationsphase erfolgte die Behandlungsphase mit

Opicapon in der zugelassenen Dosierung 50 mg (n=116)³ bzw. Entacapon (n=122) für 12 Wochen unter stabiler Dosierung. Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar. Die gesamte doppelblinde Phase betrug 14 bis 15 Wochen. Um die Verblindung trotz der urinverfärbenden Wirkung des Entacavons aufrechtzuerhalten, erhielten die Patienten in beiden Armen Riboflavin. Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig angesehen. Weitere Gruppen erhielten geringere Opicapon-Dosierungen (n=241) bzw. Placebo (n=121) und sind daher nicht bewertungsrelevant. In der sich an die Doppelblindphase anschließenden offenen Extensionsphase konnten Patienten über ein Jahr mit Opicapon behandelt werden. Da diese Phase keinen Kontrollarm beinhaltet, ist sie zur Beurteilung eines Zusatznutzens ungeeignet.

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen zur Beurteilung von Nebenwirkungen und Nachhaltigkeit eventueller positiver Effekte als zu kurz eingeschätzt wird. In den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wurde demgegenüber vorgebracht, dass insbesondere für einzelne Morbiditätsendpunkte die kürzere Studiendauer ausreichend sein kann. Um diesen Sachverhalt einschätzen zu können, wurde eine detaillierte Auswertung der Studie unternommen. Die Aussagekraft der Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens muss dennoch insgesamt als eingeschränkt eingestuft werden.

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte diskutiert, die in der doppelblinden Phase der Studie BIPARK-I erhoben wurden.

Mortalität

In der doppelblinden Phase der Studie traten keine Todesfälle und damit kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Morbidität

ON-Zeiten und OFF-Zeiten:

Die Auswirkung der Therapie auf den Krankheitsverlauf wurde anhand der Veränderung in den ON- und OFF-Zeiten (jeweils in Minuten) der Patienten dargelegt. 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. Die ON- und OFF-Zeiten wurden in der Studie mittels Tagebuchaufzeichnungen erfasst, wobei eine Differenzierung der ON-Zeiten hinsichtlich zusätzlich aufgetretener Dyskinesien möglich war. Weder in den ON- noch in den OFF-Zeiten konnte eine Über- oder Unterlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon gezeigt werden.

Symptomatik:

Das Instrument *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) beurteilt kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung (Teil I), Aktivitäten des täglichen Lebens (Teil II), Motorik (Teil III) sowie Komplikationen während der Behandlung (Teil IV; die vorliegende Auswertung beinhaltet nur die Fragestellungen zu Dyskinesien). Für keine der Einzelskalen oder auch im Summenscore der Teile I bis III zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Opicapon- und dem Entacapon-Arm.

³ Ein Patient im Opicapon-Arm erhielt keine Studienmedikation.

Gesundheitszustand:

Beim Erhebungsinstrument *Patient's Global Impression of Change* (PGI-C) nimmt der Patient eine Einschätzung der Veränderung seines Gesundheitszustands anhand einer 7-Punkte-Skala (von „sehr viel schlechter“ bis „sehr viel besser“) vor. Als Responder wurden Patienten gewertet, die innerhalb der Doppelblindphase eine Verbesserung („wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“) berichteten. Gegenüber Entacapon ergibt sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Opicapon (72,2 % vs. 52,5 % unter Entacapon; $p = 0,002$). Eine Auswertung, die nur die höchsten beiden Kategorien berücksichtigt („viel besser“ oder „sehr viel besser“), wie sie auch von der EMA im Zulassungsverfahren herangezogen wurde,⁴ ergibt keine statistische Signifikanz.

Die Einschätzung des Patienten zur Veränderung seines Gesundheitszustands ist als patientenrelevant zu werten, wobei eine Erhebung per PGI-C grundsätzlich als geeignet eingeschätzt wird. Die Auswertung ist jedoch mit methodischen Limitationen verbunden, da keine etablierten Standards zu Responsekriterien und klinisch relevanten Unterschieden vorliegen. Insbesondere von Bedeutung ist dies bezüglich der Kategorie „wenig besser“ im Vergleich zur Kategorie „keine Veränderung“.

Die Robustheit des Effekts ist vor dem Hintergrund des Unterschreitens der Signifikanzschwelle bei alternativer Auswertung, d.h. nur der Kategorien „viel besser“ und „sehr viel besser“, fraglich. Zudem wird dieser signifikante Effekt nicht durch Vorteile in anderen, insbesondere motorischen Endpunkten gestützt. Insgesamt bestehen Unsicherheiten sowohl hinsichtlich der Methodik der Auswertung, als auch hinsichtlich der Relevanz des gemessenen Unterschiedes, sodass ein Zusatznutzen nicht festgestellt werden kann.

Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer auch Auswertungen zum *Clinician's global Impression of Change* (CGI-C) vor, bei dem die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks des Patienten in ähnlicher Weise auf einer 7-Punkte-Skala durch einen Prüfarzt bewertet wird. Die Einschätzung durch den Patienten selbst ist in der vorliegenden Indikation in der Regel möglich und wird als geeigneter erachtet. Eine Beurteilung durch den Prüfarzt wird hier nicht als ausreichend und patientenrelevant angesehen.

Weitere Endpunkte:

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der Erhebungsinstrumente *Parkinson's disease Sleeping Sacle* (PDSS) und *Non-Motor Symptom Scale* (NMSS) vor. Nachweise für die Validität dieser beiden Instrumente fehlen jedoch, weshalb sie in der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung finden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) beinhaltet 39 Items in acht Subskalen (Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unbehagen). Im Summenscore zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen wie beschrieben vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer betrachtet werden. Innerhalb der Doppelblindphase

⁴ European Medicines Agency, 2016: Assessment report Ongentys (EMA/343011/2016).

traten unter Opicapon bei 53,9 % und unter Entacapon bei 56,6 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Es wurden keine signifikanten Unterschiede der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (3,5 % unter Opicapon vs. 6,6 % unter Entacapon; $p = 0,293$) und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (4,3 % vs. 6,6 %; $p = 0,533$) beobachtet. Auch bei den jeweils numerisch häufiger unter Opicapon auftretenden Dyskinesien (15,7 % unter Opicapon vs. 8,2 % unter Entacapon; $p = 0,080$) und psychiatrischen Erkrankungen (Systemorganklasse nach MedDRA ⁵; 15,7 % unter Opicapon vs. 8,2 % unter Entacapon; $p=0,080$) wurde keine statistische Signifikanz festgestellt. Die Erfassung der Dyskinesien als unerwünschte Ereignisse entspricht somit den Ergebnissen des UPDRS Teil IV.

Gesamtbetrachtung

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon.

In den Endpunktkategorien Mortalität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Somit lassen sich aus diesen Endpunktkategorien weder Vorteile noch Nachteile für Opicapon ableiten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den bei diesem Krankheitsbild und insbesondere bei den im Anwendungsgebiet von Opicapon insbesondere relevanten motorischen krankheitsbezogenen Symptomen (ON/OFF-Zeit) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ausschließlich für den Endpunkt „Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Patienten“ mittels PGI-C (Patient's Global Impression of Change) zeigt sich bei Betrachtung des Responsekriteriums „Verbesserung“ („wenig besser“, „viel besser“ oder „sehr viel besser“) ein statistisch signifikanter Vorteil von Opicapon. Bei Zusammenfassung nur der beiden höchsten Kategorien („viel besser“ oder „sehr viel besser“) zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied mehr.

Grundsätzlich wird der PGI-C im Anwendungsgebiet als geeignet eingeschätzt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der statistisch signifikante Effekt nicht durch statistisch signifikante Vorteile in anderen Endpunkten gestützt wird. Insgesamt bestehen Unsicherheiten sowohl hinsichtlich der Methodik der Auswertung, als auch hinsichtlich der Relevanz des gemessenen Unterschiedes, sodass ein Zusatznutzen nicht festgestellt werden kann.

Daher gelangt der G-BA in Abwägung der vorgelegten Daten zu dem Ergebnis, dass für Opicapon im Vergleich zu Entacapon für erwachsene Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom mit motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI keine Stabilisierung erreicht werden kann, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Die Berechnung der Patientenzahlen folgt dem Vorgehen des IQWiG und des pharmazeutischen Unternehmers. Durch die gewählte Methodik auf Basis der Daten des morbiditätsad-

⁵ Medical Dictionary for Regulatory Activities.

justierten Risikostrukturausgleichs werden Patienten mit weniger als 183 Behandlungstagen nicht erfasst, allerdings werden auch Patienten mit sekundärem Parkinson-Syndrom erfasst. Bei den errechneten ca. 45 200 – 61 100 Patienten kann es sich daher sowohl um eine Unter- als auch um eine Überschätzung handeln.

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 Ongentys® (Wirkstoff: Opicapon) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002790/WC500209536.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Februar 2017).

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

Wenn die empfohlene Erhaltungsdosis als Spanne in der jeweiligen Fachinformation angegeben wird, wurden hier jeweils die untere und die obere Grenze der Spanne berechnet. Mögliche Auftritte und Anfangsdosierungen wurden nicht berücksichtigt.

Die zugrunde liegende Therapie mit Levodopa/DDCI erfolgt patientenindividuell sowohl bei der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird daher in der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Opicapon	1x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Non-Ergot-Dopaminagonisten				
Piribedil	3x täglich	kontinuierlich	365	365
Pramipexol	3x täglich	kontinuierlich	365	365

Pramipexol retard	1x täglich	kontinuierlich	365	365
Ropinirol	3x täglich	kontinuierlich	365	365
Ropinirol retard	1x täglich	kontinuierlich	365	365
Rotigotin	1x täglich	kontinuierlich	365	365
COMT-Hemmer				
Entacapon	3 – 10x täglich ⁶	kontinuierlich	365	365
MAO-B-Hemmer				
Rasagilin	1x täglich	kontinuierlich	365	365
Safinamid	1x täglich	kontinuierlich	365	365
Selegilin	1x täglich ⁷	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosis/Tag (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (Stückzahl)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Opicapon	50	50	90 Kapseln	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Non-Ergot-Dopaminagonisten				
Piribedil	50	150 – 250 ⁸	200 Tabletten	1 095 – 1 825
Pramipexol	0,088; 1,1	0,264 – 3,3 ⁸	100 Tabletten	1 095 (0,088 mg bzw. 1,1 mg Tab.)
Pramipexol retard	0,26; 3,15	0,26 – 3,15	100 Tabletten	365 (0,26 mg bzw. 3,15 mg Tab.)
Ropinirol	1; 4	3 – 24 ⁸	84 Tabletten	1 095 (1 mg Tab.) – 2 190 (4 mg Tab.)
Ropinirol retard	4; 8	4 – 24	84 Tabletten	365 (4 mg Tab.) – 1 095 (8 mg Tab.)
Rotigotin	4; 8	4 – 16	84 Pflaster	365 (4 mg/24h Pfl.) – 730 (8 mg/24h Pfl.)
COMT-Hemmer				
Entacapon	200	600 – 2 000	100 Tabletten	1 095 – 3 650

⁶ Gemäß Fachinformation kann Entacapon bis zu 10x täglich eingenommen werden. Entacapon wird zusammen mit jeder Dosis Levodopa/Decarboxylasehemmer eingenommen. Der Behandlungsmodus sowie die Verbrauchsspanne ergeben sich somit aus dem Behandlungsmodus der Levodopa-Therapie. Levodopa ist gemäß Fachinformationen auf mindestens 3 – 4 Einzeldosen täglich zu verteilen.

⁷ Die Aufteilung auf 2 Einzeldosen ist ebenfalls möglich.

⁸ Die Tagesdosis ist auf 3 Einzelgaben zu verteilen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosis/Tag (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (Stückzahl)
MAO-B-Hemmer				
Rasagilin	1	1	100 Tabletten	365
Safinamid	50; 100	50 – 100	100 Tabletten	365 (50 mg bzw. 100 mg Tab.)
Selegilin	5; 10	5 – 10	100 Tabletten	365 (5 mg bzw. 10 mg Tab.)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Opicapon	543,52 €	512,27 € [1,77 € ⁹ ; 29,48 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Non-Ergot-Dopaminagonisten		
Piribedil 50 mg	585,46 €	551,88 € [1,77 € ⁹ ; 31,81 € ¹⁰]
Pramipexol 0,088 mg ¹¹	23,35 €	20,60 € [1,77 € ⁹ ; 0,98 € ¹⁰]
Pramipexol 1,1 mg ¹¹	172,78 €	158,21 € [1,77 € ⁹ ; 12,80 € ¹⁰]
Pramipexol retard 0,26 mg ¹¹	49,27 €	44,47 € [1,77 € ⁹ ; 3,03 € ¹⁰]
Pramipexol retard 3,15 mg ¹¹	514,01 €	472,45 € [1,77 € ⁹ ; 39,79 € ¹⁰]
Ropinirol 1 mg ¹¹	60,11 €	54,45 € [1,77 € ⁹ ; 3,89 € ¹⁰]
Ropinirol 4 mg ¹¹	199,29 €	182,63 € [1,77 € ⁹ ; 14,89 € ¹⁰]
Ropinirol retard 4 mg ¹¹	199,29 €	182,63 € [1,77 € ⁹ ; 14,89 € ¹⁰]

⁹ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V

¹¹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ropinirol retard 8 mg ¹¹	379,65 €	348,72 € [1,77 € ⁹ ; 29,16 € ¹⁰]
Rotigotin 4 mg/24 h	746,86 €	704,35 € [1,77 € ⁹ ; 40,74 € ¹⁰]
Rotigotin 8 mg/24 h	945,63 €	892,11 € [1,77 € ⁹ ; 51,75 € ¹⁰]
COMT-Hemmer		
Entacapon 200 mg	103,54 €	97,38 € [1,77 € ⁹ ; 4,39 € ¹⁰]
MAO-B-Hemmer		
Rasagilin 1 mg	262,49 €	248,78 € [1,77 € ⁹ ; 11,94 € ¹⁰]
Safinamid 50 mg	286,36 €	269,34 € [1,77 € ⁹ ; 15,25 € ¹⁰]
Safinamid 100 mg	286,36 €	269,34 € [1,77 € ⁹ ; 15,25 € ¹⁰]
Selegilin 5 mg ¹¹	55,95 €	50,62 € [1,77 € ⁹ ; 3,56 € ¹⁰]
Selegilin 10 mg ¹¹	104,18 €	95,04 € [1,77 € ⁹ ; 7,37 € ¹⁰]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine. Es wurden 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. Regelhafte Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. März 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. September 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Opicapon beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2016 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 Opicapon beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2017 statt.

Mit Schreiben vom 6. Februar 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. Februar 2017 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 7. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Februar 2017 28. Februar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken