



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

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Opicapon (Ongentys®) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss	15
6.	Anhang	21
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>26</b>
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2	Nutzenbewertung	26
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

2.2.4	Therapiekosten .....	26
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>27</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36
5.1	Stellungnahme der Bial-Portela & Ca, S.A. ....	36
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	59
5.3	Stellungnahme Professor Reichmann .....	86
5.4	Stellungnahme Professor Odin.....	93
5.5	Stellungnahme Professor Müller .....	101
5.6	Stellungnahme Professor Jost.....	108
5.7	Stellungnahme Dr. med. Thonke.....	111
5.8	Stellungnahme Professor Arnold.....	115
5.9	Stellungnahme Professor Gerlach.....	121
5.10	Stellungnahme Professor Sieb .....	127
5.11	Stellungnahme Deutsche Parkinson Gesellschaft e.V. ....	132
5.12	Stellungnahme Professor Schwarz.....	140
5.13	Stellungnahme Dr. med. Themann.....	147
5.14	Stellungnahme Professor Poewe u.a. ....	151
5.15	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	159
5.16	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	164
5.17	Stellungnahme Professor Weitalla.....	171
5.18	Stellungnahme PD Dr. Wolz.....	176
5.19	Stellungnahme Professor Witt.....	177
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>180</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	180
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	203

## **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 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](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 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 fest-

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

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

### 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 Levodopa-sensitiven 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.<sup>2</sup> 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.

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.

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

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)<sup>3</sup> 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 Entacapons 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 Extensionspha-

<sup>3</sup> Ein Patient im Opicapon-Arm erhielt keine Studienmedikation.

se 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.

#### *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,<sup>4</sup> ergibt keine statistische Signifikanz.

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

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 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<sup>5</sup>; 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

<sup>5</sup> Medical Dictionary for Regulatory Activities.

gen 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 morbiditätsadjustierten 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](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 Auftriturierungen 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 <sup>6</sup>	kontinuierlich	365	365
MAO-B-Hemmer				
Rasagilin	1x täglich	kontinuierlich	365	365
Safinamid	1x täglich	kontinuierlich	365	365
Selegilin	1x täglich <sup>7</sup>	kontinuierlich	365	365

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

<sup>7</sup> Die Aufteilung auf 2 Einzeldosen ist ebenfalls möglich.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosis/Tag (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (Stückzahl)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Opicapon	50	50	90 Kapseln	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Non-Ergot-Dopaminagonisten</b>				
Piribedil	50	150 – 250 <sup>8</sup>	200 Tabletten	1 095 – 1 825
Pramipexol	0,088; 1,1	0,264 – 3,3 <sup>8</sup>	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 <sup>8</sup>	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.)
<b>COMT-Hemmer</b>				
Entacapon	200	600 – 2 000	100 Tabletten	1 095 – 3 650
<b>MAO-B-Hemmer</b>				
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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Opicapon	543,52 €	512,27 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 29,48 € <sup>10</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		

<sup>8</sup> Die Tagesdosis ist auf 3 Einzelgaben zu verteilen.<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Non-Ergot-Dopaminagonisten</b>		
Piribedil 50 mg	585,46 €	551,88 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 31,81 € <sup>10</sup> ]
Pramipexol 0,088 mg <sup>11</sup>	23,35 €	20,60 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 0,98 € <sup>10</sup> ]
Pramipexol 1,1 mg <sup>11</sup>	172,78 €	158,21 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 12,80 € <sup>10</sup> ]
Pramipexol retard 0,26 mg <sup>11</sup>	49,27 €	44,47 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 3,03 € <sup>10</sup> ]
Pramipexol retard 3,15 mg <sup>11</sup>	514,01 €	472,45 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 39,79 € <sup>10</sup> ]
Ropinirol 1 mg <sup>11</sup>	60,11 €	54,45 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 3,89 € <sup>10</sup> ]
Ropinirol 4 mg <sup>11</sup>	199,29 €	182,63 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 14,89 € <sup>10</sup> ]
Ropinirol retard 4 mg <sup>11</sup>	199,29 €	182,63 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 14,89 € <sup>10</sup> ]
Ropinirol retard 8 mg <sup>11</sup>	379,65 €	348,72 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 29,16 € <sup>10</sup> ]
Rotigotin 4 mg/24 h	746,86 €	704,35 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 40,74 € <sup>10</sup> ]
Rotigotin 8 mg/24 h	945,63 €	892,11 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 51,75 € <sup>10</sup> ]
<b>COMT-Hemmer</b>		
Entacapon 200 mg	103,54 €	97,38 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 4,39 € <sup>10</sup> ]
<b>MAO-B-Hemmer</b>		
Rasagilin 1 mg	262,49 €	248,78 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 11,94 € <sup>10</sup> ]
Safinamid 50 mg	286,36 €	269,34 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 15,25 € <sup>10</sup> ]
Safinamid 100 mg	286,36 €	269,34 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 15,25 € <sup>10</sup> ]
Selegilin 5 mg <sup>11</sup>	55,95 €	50,62 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 3,56 € <sup>10</sup> ]
Selegilin 10 mg <sup>11</sup>	104,18 €	95,04 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 7,37 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

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

<sup>11</sup> Festbetrag

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. Regelmäßige 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. regelmäßige 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

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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, Beauf- tragung 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 Anla- ge XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewer- tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Opicapon**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 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 20. April 2017 (BAnz AT 09.05.2017 B2), wie folgt zu ändern:

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

## Opicapon

Beschluss vom: 16. März 2017

In Kraft getreten am: 16. März 2017

BAnz AT 19.05.2017 B5

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2016):

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.

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

#### 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).

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem COMT-Hemmer Entacapon:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>12</sup>

Mortalität					
Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Opicapon vs. Entacapon
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität	115	0 (0)	122	0 (0)	–

<sup>12</sup> Studienergebnisse der Studie BIPARK-I aus dem Addendum (A17-04) zur Nutzenbewertung des IQWiG (A16-61).

<b>Morbidität</b>							
<b>Endpunkt</b>	<b>Opicapon</b>			<b>Entacapon</b>			<b>Opicapon vs. Entacapon</b>
	<b>N<sup>a)</sup></b>	<b>Werte zu Studienbeginn MW (SD)</b>	<b>Änderung zum Studienende MW (SE)<sup>b)</sup></b>	<b>N<sup>a)</sup></b>	<b>Werte zu Studienbeginn MW (SD)</b>	<b>Änderung zum Studienende MW (SE)<sup>b)</sup></b>	<b>MD [95%-KI]<sup>b)</sup>; p-Wert</b>
OFF-Zeit (min)	111	372,2 (106,95)	-118,1 <sup>c)</sup> (13,85)	114	387,6 (130,47)	-99,2 <sup>c)</sup> (13,44)	-18,9 [-55,9; 18,1]; 0,316
ON-Zeit (min) <sup>d)</sup>	115	591,6 (123,28)	119,0 (14,15)	120	574,7 (128,81)	99,7 (13,60)	19,3 [-17,6; 56,2]; 0,305
<b>UPDRS<sup>d), e)</sup></b>							
Teil I: kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung	109	1,8 (1,64)	-0,1 (0,11)	111	1,5 (1,75)	-0,3 (0,11)	0,2 [-0,1; 0,5]; 0,204
Teil II: ADL im ON-Zustand	112	8,6 (5,24)	-1,6 (0,30)	118	8,1 (6,23)	-1,5 (0,29)	-0,0 [-0,8; 0,7]; 0,937
Teil III: Motorik	112	28,4 (13,74)	-4,5 (0,69)	118	25,8 (13,80)	-4,4 (0,67)	-0,1 [-1,9; 1,7]; 0,920
Teil IV: Dyskinesien	112	1,0 (1,54)	0,0 (0,10)	118	1,0 (1,52)	0,1 (0,10)	-0,0 [-0,3; 0,2]; 0,912
Summenscore: Teil I, II (ON) und III	109	38,8 (18,99)	-6,1 (0,94)	111	35,4 (19,98)	-6,1 (0,93)	-0,0 [-2,5; 2,5]; 0,998
<b>Endpunkt</b>	<b>Opicapon</b>		<b>Entacapon</b>		<b>Opicapon vs. Entacapon</b>		
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert</b>		
<b>Gesundheitszustand (PGI-C), letzter erhobener Wert innerhalb der Doppelblindphase</b>							
Sehr viel besser	115	2 (1,7)	120	2 (1,7)	n. b.		
Viel besser	115	33 (28,7)	120	22 (18,3)			
Wenig besser	115	48 (41,7)	120	39 (32,5)			
Keine Veränderung	115	22 (19,1)	120	43 (35,8)			
Wenig schlechter	115	4 (3,5)	120	5 (4,2)			
Viel schlechter	115	2 (1,7)	120	6 (5,0)			
Sehr viel schlechter	115	2 (1,7) <sup>f)</sup>	120	0 (0) <sup>g)</sup>			

Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Opicapon vs. Entacapon
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Verbesserung („sehr viel besser“ oder „viel besser“) <sup>h)</sup>	115	35 (30,4)	120	24 (20,0)	1,52 [0,97; 2,39] <sup>i)</sup> ; 0,071 <sup>j)</sup>
Verbesserung („sehr viel besser“, „viel besser“ oder „wenig besser“)	115	83 (72,2)	120	63 (52,5)	1,38 [1,12; 1,69] <sup>i)</sup> ; 0,002 <sup>j)</sup> ARR = 19,7%

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Opicapon			Entacapon			Opicapon vs. Entacapon
	N <sup>a)</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SE) <sup>b)</sup>	N <sup>a)</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SE) <sup>b)</sup>	MD [95%-KI] <sup>b)</sup> ; p-Wert
PDQ-39 <sup>d), e)</sup> Summenscore	113	32,0 (13,81)	-2,8 (0,95)	117	30,5 (13,97)	-4,0 (0,92)	1,2 [-1,3; 3,7]; 0,342

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Opicapon vs. Entacapon
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
UE	115	62 (53,9)	122	69 (56,6)	–
SUE	115	4 (3,5)	122	8 (6,6)	0,53 [0,16; 1,17] 0,293 <sup>i)</sup>
Abbruch wegen UE	115	5 (4,3)	122	8 (6,6)	0,66 [0,22; 1,97]; 0,533 <sup>i)</sup>
Dyskinesie	115	18 (15,7)	122	10 (8,2)	1,91 [0,92; 3,96]; 0,080 <sup>i)</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	115	18 (15,7)	122	10 (8,2)	1,91 [0,92; 3,96] <sup>i)</sup> ; 0,080 <sup>i)</sup>

- a) Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- b) ANCOVA-Auswertung der FAS-Population, adjustiert nach Region und Ausgangswert.
- c) MMRM-Auswertung der FAS-Population, adjustiert nach Region und Ausgangswert der OFF-Zeit.
- d) Fehlende Werte wurden mittels LOCF fortgeschrieben.
- e) Negative Änderungen bedeuten eine Verbesserung.
- f) Zusätzlich gibt es 1 (0,9%) Patient, der nicht untersucht wurde und 1 (0,9%) Patient mit fehlenden Angaben.
- g) Zusätzlich gibt es 2 (1,7%) Patienten, die nicht untersucht wurden und 1 (0,8%) Patient mit fehlenden Angaben.
- h) Berechnung des IQWiG.
- i) Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch).
- j) Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.

ADL: Activities of Daily Living; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ARR: absolute Risikoreduktion; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n.b.: nicht berechnet; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE unerwünschtes Ereignis; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Opicapon	2 077,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Non-Ergot-Dopaminagonisten	
Piribedil	3 021,54 € – 5 035,91 €
Pramipexol	225,57 € – 1 732,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pramipexol retard	162,32 € – 1 724,44 €
Ropinirol	709,79 € – 4 761,43 €
Ropinirol retard	793,57 € – 4 545,81 €
Rotigotin	3 060,57 € – 7 752,86 €
COMT-Hemmer	
Entacapon	1 066,31 € – 3 554,37 €
MAO-B-Hemmer	
Rasagilin	908,05 €
Safinamid	983,09 €
Selegilin	184,76 € – 346,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.02.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.**

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

Berlin, den 16. März 2017

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)  
Opicapon**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 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 20. April 2017 (BAnz AT 09.05.2017 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

**Opicapon**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2016):

Ongentys<sup>®</sup> 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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-Decarboxylase-hemmern 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).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem COMT-Hemmer Entacapon:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

## Mortalität

Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Opicapon vs. Entacapon
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtmortalität	115	0 (0)	122	0 (0)	–

## Morbidität

Endpunkt	Opicapon			Entacapon			Opicapon vs. Entacapon
	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SE) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SE) <sup>b</sup>	MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert
OFF-Zeit (min)	111	372,2 (106,95)	–118,1 <sup>c</sup> (13,85)	114	387,6 (130,47)	–99,2 <sup>c</sup> (13,44)	–18,9 [–55,9; 18,1]; 0,316
ON-Zeit (min) <sup>d</sup>	115	591,6 (123,28)	119,0 (14,15)	120	574,7 (128,81)	99,7 (13,60)	19,3 [–17,6; 56,2]; 0,305

UPDRS<sup>d, e</sup>

Teil I: kognitive Funktionen, Verhalten, Stimmung	109	1,8 (1,64)	–0,1 (0,11)	111	1,5 (1,75)	–0,3 (0,11)	0,2 [–0,1; 0,5]; 0,204
Teil II: ADL im ON-Zustand	112	8,6 (5,24)	–1,6 (0,30)	118	8,1 (6,23)	–1,5 (0,29)	–0,0 [–0,8; 0,7]; 0,937
Teil III: Motorik	112	28,4 (13,74)	–4,5 (0,69)	118	25,8 (13,80)	–4,4 (0,67)	–0,1 [–1,9; 1,7]; 0,920
Teil IV: Dyskinesien	112	1,0 (1,54)	0,0 (0,10)	118	1,0 (1,52)	0,1 (0,10)	–0,0 [–0,3; 0,2]; 0,912
Summenscore: Teil I, II (ON) und III	109	38,8 (18,99)	–6,1 (0,94)	111	35,4 (19,98)	–6,1 (0,93)	–0,0 [–2,5; 2,5]; 0,998

Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Opicapon vs. Entacapon
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

## Gesundheitszustand (PGI-C), letzter erhobener Wert innerhalb der Doppelblindphase

Sehr viel besser	115	2 (1,7)	120	2 (1,7)	n. b.
Viel besser	115	33 (28,7)	120	22 (18,3)	
Wenig besser	115	48 (41,7)	120	39 (32,5)	
Keine Veränderung	115	22 (19,1)	120	43 (35,8)	
Wenig schlechter	115	4 (3,5)	120	5 (4,2)	
Viel schlechter	115	2 (1,7)	120	6 (5,0)	
Sehr viel schlechter	115	2 (1,7) <sup>f</sup>	120	0 (0) <sup>g</sup>	
Verbesserung („sehr viel besser“ oder „viel besser“) <sup>h</sup>	115	35 (30,4)	120	24 (20,0)	1,52 [0,97; 2,39] <sup>i</sup> ; 0,071 <sup>i</sup>
Verbesserung („sehr viel besser“, „viel besser“ oder „wenig besser“)	115	83 (72,2)	120	63 (52,5)	1,38 [1,12; 1,69] <sup>j</sup> ; 0,002 <sup>j</sup> ARR = 19,7 %

<sup>1</sup> Studienergebnisse der Studie BIPARK-I aus dem Addendum (A17-04) zur Nutzenbewertung des IQWiG (A16-61).



Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt	Opicapon			Entacapon			Opicapon vs. Entacapon
	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SE) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Studienende MW (SE) <sup>b</sup>	
PDQ-39 <sup>d, e</sup> Summenscore	113	32,0 (13,81)	-2,8 (0,95)	117	30,5 (13,97)	-4,0 (0,92)	MD [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert 1,2 [-1,3; 3,7]; 0,342

Nebenwirkungen					
Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Opicapon vs. Entacapon
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UE	115	62 (53,9)	122	69 (56,6)	-
SUE	115	4 (3,5)	122	8 (6,6)	0,53 [0,16; 1,17]; 0,293 <sup>f</sup>
Abbruch wegen UE	115	5 (4,3)	122	8 (6,6)	0,66 [0,22; 1,97]; 0,533 <sup>f</sup>
Dyskinesie	115	18 (15,7)	122	10 (8,2)	1,91 [0,92; 3,96]; 0,080 <sup>f</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	115	18 (15,7)	122	10 (8,2)	1,91 [0,92; 3,96]; 0,080 <sup>f</sup>

a Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b ANCOVA-Auswertung der FAS-Population, adjustiert nach Region und Ausgangswert.

c MMRM-Auswertung der FAS-Population, adjustiert nach Region und Ausgangswert der OFF-Zeit.

d Fehlende Werte wurden mittels LOCF fortgeschrieben.

e Negative Änderungen bedeuten eine Verbesserung.

f Zusätzlich gibt es 1 (0,9 %) Patient, der nicht untersucht wurde und 1 (0,9 %) Patient mit fehlenden Angaben.

g Zusätzlich gibt es 2 (1,7 %) Patienten, die nicht untersucht wurden und 1 (0,8 %) Patient mit fehlenden Angaben.

h Berechnung des IQWiG.

i Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch).

j Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode.

ADL: Activities of Daily Living; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ARR: absolute Risikoreduktion; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n.b.: nicht berechnet; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE unerwünschtes Ereignis; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 45 200 bis 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 Ongentys<sup>®</sup> (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](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002790/WC500209536.pdf)

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Opicapon	2 077,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Non-Ergot-Dopaminagonisten	
Piribedil	3 021,54 € – 5 035,91 €
Pramipexol	225,57 € – 1 732,40 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pramipexol retard	162,32 € – 1 724,44 €
Ropinirol	709,79 € – 4 761,43 €
Ropinirol retard	793,57 € – 4 545,81 €
Rotigotin	3 060,57 € – 7 752,86 €
COMT-Hemmer	
Entacapon	1 066,31 € – 3 554,37 €
MAO-B-Hemmer	
Rasagilin	908,05 €
Safinamid	983,09 €
Selegilin	184,76 € – 346,90 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. September 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Opicapon eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das Addendum des IQWiG wurde am 16. März 2017 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 (ggf.: sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) 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**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Opicapon](#)



Nutzenbewertung

zur [Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Opicapon

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Opicapon
- **Handelsname:** Ongentys®
- **Therapeutisches Gebiet:** Parkinson-Krankheit (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bial-Portela & Ca, S.A.

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2017
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-258)

- [Modul 1 \(517,9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1689/2016-09-28_Modul1_Opicapon.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1689/2016-09-28\\_Modul1\\_Opicapon.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1689/2016-09-28_Modul1_Opicapon.pdf))
- [Modul 2 \(578,8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1690/2016-09-28_Modul2_Opicapon.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1690/2016-09-28\\_Modul2\\_Opicapon.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1690/2016-09-28_Modul2_Opicapon.pdf))
- [Modul 3A \(1,6 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1691/2016-09-28_Modul3A_Opicapon.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1691/2016-09-28\\_Modul3A\\_Opicapon.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1691/2016-09-28_Modul3A_Opicapon.pdf))
- [Modul 3B \(1,4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1692/2016-09-28_Modul3B_Opicapon.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1692/2016-09-28\\_Modul3B\\_Opicapon.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1692/2016-09-28_Modul3B_Opicapon.pdf))
- [Modul 4A \(4,6 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1694/2016-09-28\\_Modul4A\\_Opicapon.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1694/2016-09-28_Modul4A_Opicapon.pdf))

- [Modul 4B \(1,2 MB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1695/2016-09-28\\_Modul4B\\_Opicapon.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1695/2016-09-28_Modul4B_Opicapon.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(500,7 kB, PDF\)](#) ([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1697/2016-10-01\\_Informationen-zVT\\_Opicapon-D-258.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1697/2016-10-01_Informationen-zVT_Opicapon-D-258.pdf))

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Opicapon (Ongentys®)

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.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-Dose-Motorfluktuationen, die mit Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten nicht stabilisiert werden können, ist:

Die Zusatztherapie mit:

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

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

Stand der Information: März 2016

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(284,5 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1696/2016-10-01\\_Nutzenbewertung-%20IQWiG\\_Opicapon-D-258.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1696/2016-10-01_Nutzenbewertung-%20IQWiG_Opicapon-D-258.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2017
- Mündliche Anhörung: 06.02.2017  
Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2017 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### 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 **23.01.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Opicapon%20-%202016-10-01-D-258) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Opicapon - 2016-10-01-D-258*). 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. Anlagenverzeichnisses 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 06.02.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2017 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Mitte März 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.02.2017 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 31.01.2017

#### **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
Bial-Portela & Ca, S.A.	20.01.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.01.2017
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden)	10.01.2017
Prof. Per Odin (Klinikum-Bremerhaven, Deutschland und Universität Lund, Schweden)	16.01.2017
Prof. Dr. med. Thomas Müller (Alexianer St. Joseph Berlin-Weißensee GmbH)	18.01.2017
Prof. Dr. Wolfgang Jost (Parkinson Klinik Ortenau)	18.01.2017
Dr. med. Sven Thonke (Klinikum Hanau GmbH)	19.01.2017
Prof. Dr. med. G. Arnold (Klinikum Sindelfingen-Böblingen)	20.01.2017
Prof. Dr. rer. nat. Manfred Gerlach (Universitätsklinikum Würzburg)	22.01.2017
Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb (Facharzt für Neurologie, Geriatrie, Stralsund)	22.01.2017
Deutsche Parkinson Gesellschaft e.V.	23.01.2017
Prof. Dr. Johannes Schwarz (Kreiskliniken des Landkreises Mühldorf a. Inn GmbH)	23.01.2017
Dr.med. P. Themann (Parkinsonspezialklinik der Klinik am Tharandter Wald/ Rehabilitationsklinik; Klinik für Neurologie des Diakoniewerk Zschadraß gGmbH)	23.01.2017
Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe (Medizinische Universität Innsbruck/Tiroler Krankenanstalten ) für BIPARK-I investigators	23.01.2017
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	23.01.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2017
Prof. Dr. Dirk Woitalla (Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel gGmbH)	23.01.2017
PD Dr. med. Martin Wolz (ELBLANDKLINIKUM Meißen)	23.01.2017
Prof. Dr. Karsten Witt (Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel)	23.01.2017

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bial-Portela & Ca, S.A.						
Leist, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fulda, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rocha, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Helk, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bentin , Fr. (Dolmetscherin)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Beilfuß, Fr. (Dolmetscherin)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Groß, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Walter, Hr. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Per Odin (Klinikum-Bremerhaven, Deutschland und Universität Lund, Schweden)						
Odin, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Thomas Müller (Alexianer St. Joseph Berlin-Weißensee GmbH)						
Müller, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. rer. nat. Manfred Gerlach (Universitätsklinikum Würzburg)						
Gerlach, Hr. Prof. Dr. rer. nat.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. med. P. Themann (Parkinsonspezialklinik der Klinik am Tharandter Wald/ Rehabilitationsklinik; Klinik für Neurologie des Diakoniewerk Zschadraß gGmbH)						
Themann, Hr. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe (Medizinische Universität Innsbruck/Tiroler Krankenanstalten) für BIPARK-I investigators						
Poewe, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Levin, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Dirk Woitalla (Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel gGmbH)						
Woitalla, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Bial-Portela & Ca, S.A.**

Datum	20. Januar 2017
Stellungnahme zu	Opicapon/Ongentys®
Stellungnahme von	Bial-Portela & C <sup>a</sup> , S.A.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Sofern nicht anderweitig angegeben, beziehen sich Seitenzahlen im Folgenden auf den Nutzenbewertungsbericht des IQWiG vom 2. Januar 2017.</i></p>	
<p>Die Stellungnahme von Bial-Portela &amp; C<sup>a</sup>, S.A. (im Folgenden: Bial) bezieht sich im Wesentlichen auf die folgenden Sachverhalte der Bewertung von Nutzen und Zusatznutzen von Opicapon (Ongentys<sup>®</sup>), als Zusatz zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (L-DOPA/DDCI) zur Behandlung von Parkinson-Patienten mit motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die im Anschluss näher erläutert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Studienlänge der eingereichten Studie BIPARK-I ist mit 12 Wochen stabiler L-DOPA/DDCI-Behandlung für die Nutzenbewertung von Opicapon ausreichend.  Bial geht davon aus, dass die im Dossier beschriebene Studie aus Gründen der evidenzbasierten Medizin für die Nutzenbewertung herangezogen werden muss.</li> <li>Bei den Endpunkten Patient's Global Impression of Change (PGI-C) sowie Clinician's Global Impression of Change (CGI-C)</li> </ol>	<p>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.</p> <p>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</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>handelt es sich zweifelsfrei um patientenrelevante Endpunkte, die den Gesundheitszustand des Parkinson-Patienten valide abbilden.</p> <p>Bial geht daher davon aus, dass die Ergebnisse dieser bedeutsamen Endpunkte entsprechend der Vorgaben des G-BA in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p>3. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) beinhaltet nach Definition des G-BA neben den medikamentösen Optionen (Non-Ergot Dopaminagonisten, Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer oder Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren) ebenfalls die tiefe Hirnstimulation (wenn unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient ist). Somit sind sowohl alle medikamentösen als auch nicht-medikamentösen Optionen der zVT im Dossier darzustellen – unabhängig davon ob direkt-vergleichende Daten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Opicapon vorliegen. Würden die Kosten nicht im Dossier dargestellt werden, wäre dieses gemäß VerfO des G-BA formal unvollständig. Es ist außerdem keine methodische Rationale im Methodenpapier des IQWiG für die Entscheidung des IQWiG zur Nicht-Berücksichtigung der Kosten der tiefen Hirnstimulation als Teil der zVT niedergelegt [1].</p> <p>Bial ist der Auffassung, dass die Kosten der tiefen Hirnstimulation im Rahmen der zVT in der Nutzenbewertung dargestellt werden müssen.</p>	<p>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“.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Levodopa-sensitiven 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. 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.</p>
<p><b>1. Studienlänge</b></p> <p><b><u>Stellungnahme</u></b></p> <p><b>Die Studienlänge der eingereichten Studie BIPARK-I ist mit 12 Wochen stabiler L-DOPA/DDCI-Behandlung für die Bewertung</b></p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>von Nutzen und Zusatznutzen von Opicapon ausreichend.</b></p> <p><b>Bial geht davon aus, dass die im Dossier beschriebene Studie aus Gründen der evidenzbasierten Medizin für die Bewertung von Nutzen und Zusatznutzen herangezogen werden muss.</b></p> <p><b><u>Begründung</u></b></p> <p>Wie bereits in Modul 4A des Dossiers zu Opicapon ausführlich dargestellt wurde, handelt es sich bei der Studie BIPARK-I um eine randomisierte, parallele, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie mit einer Länge von 14 – 15 Wochen. Sie setzt sich aus einer 2 – 3 wöchigen Phase, in der die L-DOPA/DDCI-Dosis angepasst werden durfte, und einer sich anschließenden 12-wöchigen Studienphase mit stabiler Begleitbehandlung zusammen. Auf diese kontrollierte Phase folgte eine einjährige, freiwillige, einarmige Extensionsphase.</p> <p>Das Studiendesign von BIPARK-I wurde noch vor Inkrafttreten des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung, d. h. vor dem 1. Januar 2011 geplant. Es orientiert sich daher an den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA), deren Guideline eine Mindeststudiendauer von drei Monaten für die vorliegende Indikation vorsieht [2].</p> <p>So handelt es sich bei der Parkinson Krankheit (PD) zwar um eine chronische Erkrankung, die einer Dauermedikation bedarf, doch muss hierbei zwischen zwei Therapiezielen unterschieden werden: Der reinen Behandlung der Symptomatik und der Modifikation der Erkrankung, d. h. der Verlangsamung, dem Aufhalten oder der Heilung. Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Opicapon als COMT-Inhibitor muss der spezielle Fall berücksichtigt werden, dass Opicapon die Wirkung des ebenfalls täglich eingenommenen L-DOPA, dem Goldstandard der Parkinson-Therapie, verlängert ohne die Erkrankung selbst dabei zu beeinflussen – es wirkt also nur symptomatisch. So ist das</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer von 14 bis 15 Wochen zur Beurteilung von Nebenwirkungen und Nachhaltigkeit eventueller positiver Effekte als zu kurz eingeschätzt wird.</p> <p>In den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wurde demgegenüber vorgebracht, dass insbesondere für einzelne Morbiditätspunkte 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.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieziel der Behandlung mit Opicapon die Linderung der Symptomatik der PD.</p> <p>COMT-Inhibitoren sind angezeigt, wenn die Wirksamkeit des L-DOPA nach längerer Behandlung abnimmt und die Patienten als Folge unter motorischen Symptomen leiden, die sich in sogenannten OFF-Zeiten zeigen. Da diese OFF-Zeiten relativ vorhersagbar täglich bei Nachlassen der L-DOPA-Medikation auftreten, ist die Wirksamkeit von Opicapon somit sehr schnell als Verringerung dieser täglichen Phasen zu quantifizieren. Basierend auf dieser speziellen Wirkweise ist eine Studienlänge von drei Monaten aus unserer Sicht daher absolut ausreichend. Auch die EMA empfiehlt speziell nur für Studien zur symptomatischen Behandlung bei Parkinson-Patienten mit bestehender L-DOPA-Therapie und motorischen Fluktuationen trotz dem Vorliegen einer chronischen Erkrankung eine Studiendauer von drei Monaten [2]. BI-PARK-I wurde im Rahmen dieser Vorgaben konzipiert und durchgeführt.</p> <p>In dieser Guideline beschreibt die EMA auch, dass die <i>relative</i> Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zum Standardprodukt bei symptomatischer Linderung der PD zu zeigen ist. Dies entspricht der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung, bei der der Zusatznutzen gegenüber einer Standardtherapie bestimmt wird. Auch für den Nachweis der relativen Wirksamkeit und Sicherheit wird von der EMA <b>für die symptomatische Behandlung der PD</b> bei Parkinson-Patienten mit bestehender L-DOPA-Therapie und motorischen Fluktuationen eine Studiendauer von mindestens drei Monaten verlangt („<i>In addition the <b>relative efficacy and safety compared to the standard product</b> for symptomatic relief in advanced PD should be known. Therefore the clinical development plan should include three arm randomised double-blind placebo-controlled studies wherein a test drug arm, a standard drug</i></p>	<p>Der Zusatznutzen nach § 35a SGB V wird auf der Grundlage der Kriterien der Arzneimittel-Nutzenverordnung und der Verfahrensordnung des G-BA anhand der Beurteilung patientenrelevanter Endpunkte bestimmt.</p> <p>Zur Studiendauer siehe oben.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>arm and a placebo arm, all in addition to L-Dopa+. Study duration should be of at least <b>3 months</b> excluding the titration phase.</i>“ [2], Hervorhebung durch Bial).</p> <p>Dementsprechend stellt die EMA in ihrem Bewertungsbericht fest, dass Opicapon bezüglich der Sicherheit als vergleichbar mit anderen Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse bewertet wird („<i>Regarding its safety, Ongentys was considered to be <b>comparable to other medicines of the same class.</b></i>“ [3], Hervorhebung durch Bial). Hinsichtlich der Wirksamkeit im Sinne der Reduktion der OFF-Zeit wird Opicapon als mindestens genauso wirksam wie Entacapon eingeschätzt, da die Zulassungsstudie für die EMA als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant und ausgewertet wurde.</p> <p>Das IQWiG hat seine Entscheidung, dass 14 – 15 Wochen Studiendauer für die frühe Nutzenbewertung nicht ausreichen, im Wissen um die oben beschriebene EMA-Guideline getroffen. Allerdings gibt es keine nachvollziehbare Begründung an, weshalb das IQWiG von dieser Guideline abweicht. In der Nutzenbewertung zu Safinamid (Xadago®), auf die das IQWiG verweist, zitiert es oben genannte EMA-Guideline und ergänzt, dass in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse eine längere Studiendauer sinnvoll sei, da beispielsweise die unter Entacapon häufigen Diarrhöen gemäß Beschreibung der Sk2-Leitlinie der DGN meist erst zwei bis vier Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Dies bedeutet für die vorliegende Nutzenbewertung aber lediglich, dass es bei einer längeren vergleichenden Studiendauer möglich gewesen wäre, dass sich ein weiterer Vorteil von Opicapon in den unerwünschten Ereignissen gezeigt hätte. So gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon in den unerwünschten Ereignissen in den ersten drei Monaten der Studie. Darüber hinaus hat die Extensionsphase von BIPARK-I deutlich gezeigt, dass keine Akkumulation und</p>	<p>Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen wie beschrieben vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer betrachtet werden. Innerhalb der Doppelblindphase 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 und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse beobachtet. Auch bei den jeweils numerisch häufiger unter Opicapon auftretenden Dyskinesien und psychiatrischen Erkrankungen wurde keine statistische Signifikanz festgestellt.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keine neuen unerwünschten Ereignisse, wie beispielsweise schwere Diarrhöen, unter der Behandlung mit Opicapon über einen Zeitraum von einem Jahr auftreten. Diese Daten sind im Dossier detailliert dargestellt. Gemäß der DGN-Guideline sind bei z. B. Entacapon hingegen schwere Diarrhöen zu befürchten. Im Gegensatz zu Xadago<sup>®</sup> handelt es sich bei Opicapon außerdem um einen Wirkstoff mit bekannter Wirkweise wohingegen Xadago<sup>®</sup> noch mit einer neuen, nicht-dopaminergen Wirkweise in Zusammenhang gebracht wird [4].</p> <p>Der Zusatznutzen für Opicapon gegenüber Entacapon, der nach einer Studiendauer von drei Monaten quantifiziert wird, ist somit vermutlich eher eine Unterschätzung, aber definitiv keine Überschätzung gegenüber dem potentiellen Zusatznutzen nach einer längeren Studiendauer. Somit ist aufgrund der kürzeren Studiendauer die Aussagesicherheit des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon womöglich eingeschränkt, es darf aber nicht das generelle Vorliegen eines Zusatznutzens in Frage gestellt werden, da dieser anhand des signifikanten Vorteils im Gesundheitszustand nach drei Monaten bei vergleichbaren unerwünschten Ereignissen zweifelsfrei nachgewiesen wurde.</p> <p>Das IQWiG verlangt eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten für die frühe Nutzenbewertung von Opicapon mit dem Hinweis darauf, dass es sich bei der PD um eine chronische Erkrankung mit einer Dauertherapie handele. Es bleibt dabei unklar, wodurch sich der genannte Grenzwert von sechs Monaten ergibt, da der G-BA in früheren Bewertungen für andere chronische Erkrankungen mit Dauermedikation bereits unterschiedliche Studienlängen von teilweise sechs oder 12 Mo-</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer von 14 bis 15 Wochen zur Beurteilung von Nebenwirkungen und Nachhaltigkeit eventueller positiver Effekte als zu kurz eingeschätzt wird.</p> <p>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.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>naten aber auch von nur drei Monaten akzeptiert hat.</p> <p>Im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose wurden für eine symptomatische Behandlung beispielsweise kürzere Studiendauern akzeptiert als für eine krankheitsmodifizierende Therapie (Sativex<sup>®</sup> und Fampyra<sup>®</sup> vs. Gilenya<sup>®</sup> [5-7]). Dies ist übertragbar auf die symptomatische Behandlung der PD. Auch in der Indikation Epilepsie, einer chronischen Erkrankung, wurde auf Basis der entsprechenden EMA-Guidelines für den vorliegenden Fall einer Add-on-Therapie eine Mindeststudiendauer von drei Monaten herangezogen (Briviact<sup>®</sup> [8, 9]).</p> <p>Das im Fall von Opicapon von den oben genannten Verfahren abweichende Vorgehen des IQWiG bei der Festlegung der Mindeststudienlänge ist nicht nachvollziehbar. Zusammenfassend geht Bial daher davon aus, dass die Studie BIPARK-I aus Gründen der evidenzbasierten Medizin für die frühe Nutzenbewertung von Opicapon herangezogen wird.</p>	<p>In den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wurde 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.</p>
<p><b>2. Validität der Endpunkte PGI-C und CGI-C</b></p> <p><b><u>Stellungnahme</u></b></p> <p>Bei den Endpunkten Patient's Global Impression of Change (PGI-C) sowie Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) handelt es sich zweifelsfrei um patientenrelevante Endpunkte, die den Gesundheitszustand des Parkinson-Patienten valide abbilden. Die Validität dieser Endpunkte wird im Folgenden dargelegt.</p> <p>Bial geht davon aus, dass die Ergebnisse dieser bedeutsamen Endpunkte entsprechend der Vorgaben des G-BA in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p><b><u>Begründung</u></b></p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie bereits im Dossier beschrieben, wird der globale Gesundheitszustand der Patienten in BIPARK-I mittels der 7-Punkte-Skala „Global Impression of Change“ (GI-C) quantifiziert. Hierbei bewerten sowohl der Patient selbst („Patient’s“, d. h. PGI-C) als auch der behandelnde Prüfarzt („Clinician’s“, d. h. CGI-C) die Veränderung des Gesundheitszustandes des Patienten unabhängig voneinander. Es wird also, im Gegensatz z. B. zur gängigen ON- oder OFF-Zeit-Erhebung, eine Verbesserung der Symptomatik der PD bestimmt, die alle Facetten der Erkrankung abdeckt. Der selbstberichtete Gesundheitszustand des Patienten ist ohne Zweifel patientenrelevant, was vom G-BA im Beratungsgespräch bereits bestätigt wurde.</p> <p>Die Endpunkte PGI-C und CGI-C sind in der Indikation PD weit verbreitet und generell akzeptiert. Dies zeigt sich besonders deutlich daran, dass der Grenzwert eines klinisch relevanten Unterschieds (<i>Minimal Clinical Important Difference</i>, MCID) der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) auf Basis des CGI-C und/oder PGI-C als Anker ermittelt wird. Die UPDRS ist eine validierte und anerkannte Symptomskala. Ebenso akzeptiert sind die hierzu publizierten MCID. So verwendet beispielsweise Hauser et al. in seiner Publikation zur Validierung einer MCID für die UPDRS sowohl den PGI-C als auch den CGI-C als Anker und zeigt außerdem die Korrelation zwischen den Ergebnissen dieser Endpunkte und den Änderungen im UPDRS-Score sowie in der OFF-Zeit auf [10]. Dieses Vorgehen zur Bestimmung der MCID ist in Übereinstimmung mit der FDA, die ebenfalls Patient Related Outcomes (PRO) im Sinne der Änderung des globalen Gesundheitszustands zur Definierung von Responderkriterien heranzieht [11]. Dies zeigt die Validität der Endpunkte in der Erkrankung PD auf: Eine Validierung der MCID der UPDRS-Skala mittels Verwendung der CGI-C und/oder PGI-C setzt deren Validität voraus.</p>	<p>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, ergibt keine statistische Signifikanz.</p> <p>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“.</p> <p>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.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Behandlung mit Opicapon führt in der Studie BIPARK-I zu einer signifikanten Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes des Patienten. Dies bildet sich sowohl in der Selbsteinschätzung der Patienten (PGI-C) als auch in der Einschätzung durch den Prüfarzt (CGI-I) ab. Ein Zusatznutzen eines Arzneimittels ist laut Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 3 „[...] der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands [...]“. Dies liegt in diesem Fall eindeutig vor.</p> <p>Daher geht Bial davon aus, dass die höchst patientenrelevanten und validen Endpunkte PGI-C und CGI-C für die frühe Nutzenbewertung von Opicapon herangezogen werden.</p>	<p>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.</p>
<p><b>3. Umsetzung und Darstellung der zVT</b></p> <p><b><u>Stellungnahme</u></b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) beinhaltet nach Definition des G-BA neben den medikamentösen Optionen (Non-Ergot Dopaminagonisten, Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer oder Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren) ebenfalls die tiefe Hirnstimulation (wenn unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient ist). Somit sind sowohl alle medikamentösen als auch nicht-medikamentösen Optionen der zVT im Dossier darzustellen – unabhängig davon ob direkt-vergleichende Daten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Opicapon vorliegen. Würden die Kosten nicht im Dossier dargestellt werden, wäre dieses gemäß Verfo des G-BA formal unvollständig. Es ist außerdem keine methodische Rationale im Methodenpapier des IQWiG für die Entscheidung des IQWiG zur Nicht-Berücksichtigung der Kosten der tiefen Hirnstimulation als Teil der zVT niedergelegt [1].</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Bial ist der Auffassung, dass die Kosten der tiefen Hirnstimulation im Rahmen der zVT in der Nutzenbewertung dargestellt werden müssen.</b></p> <p><b><u>Begründung</u></b></p> <p>Das IQWiG besagt in der Nutzenbewertung, dass die Kosten einer tiefen Hirnstimulation nur dann darzustellen seien, wenn der pU aus der Studienpopulation eine Patientengruppe analysiere, für die eine tiefe Hirnstimulation die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt und dafür vergleichende Daten vorlege. Daraus folgert das IQWiG, dass es die Kosten der tiefen Hirnstimulation nicht bewerten muss, da der pU keine entsprechenden Daten vorlegt habe (S. 20).</p> <p>Bial stimmt dem aus den im Folgenden dargestellten Gründen nicht zu. So ist die tiefe Hirnstimulation laut Definition des G-BA prinzipiell in der zVT zu berücksichtigen: <i>„Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.“</i></p> <p>Auch wenn es sich bei der tiefen Hirnstimulation nicht um die Standardtherapie für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Opicapon handelt und sie stattdessen nur eine Teilpopulation betrifft, gibt es keine rechtliche Grundlage, weshalb sie in der Kostendarstellung nicht berücksichtigt werden sollte. So erfolgt laut Verfahrensordnung (VerfO) 5. Kapitel § 9 Ansatz 7 Satz 2 die Angabe der Kosten „sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für <b>alle</b> vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Therapie bestimmten Therapien“ (Hervorhebung durch Bial). Dies trifft auch auf die tiefe Hirnstimulation in der Nutzenbewertung von Opicapon zu.</p> <p>Eine Einschränkung der Kostendarstellung nach Abgrenzung oder Um-</p>	<p>Als nicht-medikamentöse Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Levodopa-sensitiven 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. 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.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fang der Zielpopulation wird in der Verfahrensordnung nicht gemacht. So wurden auch beispielsweise in den Nutzen-bewertungsverfahren zu neuen Lipidsenkern bei Hypercholesterinämie entsprechend der VerFO die Kosten der LDL-Apherese berücksichtigt, obwohl diese ein Verfahren darstellt, das laut zVT-Festlegung des G-BA nur in Ausnahmefällen als „Ultima Ratio“ bei diesen Patienten angewendet werde und im Nutzendossier überwiegend keine vergleichenden Daten vorlagen [12-17]. Analog sind auch die Kosten der tiefen Hirnstimulation im Verfahren von Opicapon darzustellen.</p> <p>Zudem nimmt Bial mit Verwunderung zur Kenntnis, dass das IQWiG in der Nutzenbewertung aus der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zitiert (S. 20), obwohl gemäß VerFO 5. Kapitel § 7 Absatz 2 Satz 1 die im Rahmen der Beratung übermittelten Informationen vertraulich zu behandeln sind und die Niederschrift in Modul 5 des Nutzendossiers ergänzend als Betriebs- und Geschäftsgeheimnis gekennzeichnet ist. Darüber hinaus weicht der Wortlaut in der Niederschrift von der Interpretation des IQWiG ab. So hat der G-BA festgehalten, dass es dem pharmazeutischen Unternehmer <i>freistehe</i>, innerhalb seines Anwendungsgebietes aus der Studienpopulation eine Patientengruppe zu analysieren, für die eine tiefe Hirnstimulation die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt und dafür vergleichende Daten vorzulegen und in diesem Fall die Kosten im Dossier darzustellen.</p> <p>Bial hat diese Patientenpopulation, die für eine tiefe Hirnstimulation in Frage kommt, im Rahmen von Modul 3B beschrieben und epidemiologisch quantifiziert. Die Tatsache, dass keine vergleichenden Daten für diese Patientengruppe identifiziert werden konnten, stellt keinen Grund dafür dar, die Kosten der betroffenen zVT nicht darzustellen bzw. zu bewerten. Es entspricht der Verfahrenspraxis des G-BA, die Kosten der zVT auch dann darzustellen, wenn für diese zVT keine vergleichenden</p>	<p>Die Tiefe Hirnstimulation kommt wie oben dargestellt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.</p> <p>Aus Kostendarstellungen in Nutzenbewertungs-Verfahren anderer Indikationen/Therapiegebiete kann nicht per se eine Vorgehensweise für das vorliegende Verfahren abgeleitet werden.</p> <p>Die Tiefe Hirnstimulation ist dann in Erwägung zu ziehen, wenn unter Ausschöpfung aller medikamentösen Optionen die Symptomkontrolle insuffizient ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehen jedoch</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten vorgelegt wurden [18-26]. An diese Verfahrenspraxis ist der G-BA auch in dem vorliegenden Verfahren der Nutzenbewertung gebunden. Weshalb der G-BA bei der Bewertung von Xadago<sup>®</sup> von dieser Verfahrenspraxis bereits abgewichen ist, ist in den tragenden Gründen zum Beschluss nicht erläutert und für Bial daher nicht nachvollziehbar.</p> <p>Der Interpretation des IQWiG folgend, hätten das IQWiG und der G-BA in den oben genannten Fällen die Kosten nicht aufführen dürfen, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Der G-BA hat aber die entsprechenden Kosten in der Nutzenbewertung bzw. dem Beschluss ordnungsgemäß und den Vorgaben der VerfO folgend dargestellt [18-26].</p> <p>Aus diesem Grund geht Bial davon aus, dass die Kosten der tiefen Hirnstimulation gemäß den Vorgaben in der VerfO in der Nutzenbewertung von Opicapon aufgeführt werden. Die Kosten sind im Rahmen der Anmerkungen zu spezifischen Aspekten in einer Tabelle dargestellt.</p>	<p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bial-Portela & C<sup>a</sup>, S.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>Im folgenden Teil der Stellungnahme von Bial werden spezifische Aspekte der Nutzenbewertung kommentiert. Es handelt sich dabei um die folgenden übergeordneten Themen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss von Apomorphinhydrochlorid (Apomorphin) in die zVT</li> <li>• Berechnung und Darstellung der Kosten der zVT               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apomorphin</li> <li>○ Weitere Wirkstoffe</li> </ul> </li> </ul>	
S. 11/ S. 12/ S. 20	<p><b>Zitate aus der Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„Zudem wurde die Anwendung einer Arzneimittelpumpe vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.“ (S. 11);</i></p> <p><i>„Da über eine Arzneimittelpumpe einem Patienten die Medikamente Apomorphin oder LCIG kontinuierlich verabreicht werden können, wird die Anwendung einer solchen Pumpe als medikamentöse Therapieoption angesehen. Allerdings zählen die Medikamente Apomorphin und LCIG nicht zu den medikamentösen Kategorien der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Non-Ergot-Dopaminagonisten, COMT-Hemmer oder Monoamin-Oxidase [MA-</i></p>	

Stellungnehmer: Bial-Portela & C<sup>a</sup>, S.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><i>O]-B-Hemmer). Daher ist die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne der Festlegung des G-BA.“ (S. 12);</i></p> <p><i>„Die Anwendung einer Arzneimittelpumpe ist jedoch nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.“ (S. 20).</i></p> <p><b>Position Bial:</b></p> <p>Bial bittet um eine Korrektur dieser Aussagen, da sie nicht sachgerecht sind. So lautet die Festlegung der zVT des G-BA:</p> <p><i>„Die Zusatztherapie mit:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>einem Non-Ergot Dopaminagonisten</i></li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer</i></li> </ul> <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer</i></li> </ul> <p><i>Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.“</i></p> <p>Wie das IQWiG selbst feststellt, fallen Apomorphin und LCIG unter die Kategorie der medikamentösen Optionen.</p> <p>LCIG ist eine Formulierung der Wirkstoffkombination Levodopa/</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Bial-Portela & C<sup>a</sup>, S.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>Carbidopa und ist strenggenommen somit kein Teil der zVT sondern ein Teil der Begleitbehandlung. Dies entspricht zwar nicht der Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie und somit den Standards der evidenzbasierten Medizin, die LCIG als Behandlungsalternative zu tiefer Hirnstimulation und Apomorphin sieht, doch nach der Definition der zVT des G-BA stimmt Bial dem IQWiG hier aus formalen Gründen zu [27].</p> <p>Anders sieht es aber bei Apomorphin aus – dies ist ein Wirkstoff, der zur Klasse der Non-Ergot-Dopaminagonisten gehört und somit eindeutig Teil der zVT ist. Obwohl das IQWiG dies anzweifelt, stellt es an anderer Stelle dessen Kosten im Bewertungsbericht dar. Dies ist nicht konsistent. Apomorphin kann sowohl als Injektion als auch mittels Arzneimittelpumpe verabreicht werden [27, 28].</p> <p><b>Da der G-BA nicht zwischen den verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten der medikamentösen Optionen der zVT unterscheidet, muss Apomorphin im Rahmen der zVT berücksichtigt werden – unabhängig vom Weg der Verabreichung. Die aktualisierten Kosten sind unten in einer Tabelle dargestellt.</b></p>	<p>wird daher in der Darstellung der Therapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>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.</p>
S. 21	<p><b>Zitate aus der Nutzenbewertung:</b></p> <p><i>„Für Apomorphin setzt der pU eine Packung mit 5 Ampullen in der Wirkstärke 50 mg an. Die angegebenen Kosten geben ebenfalls korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2016 wieder. Es ergeben sich jedoch geringere Arzneimittelkosten, wenn für die Un-</i></p>	

Stellungnehmer: Bial-Portela & C<sup>a</sup>, S.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><i>tergrenze der Dosisspanne (3 mg) eine Packung mit 10 Ampullen in der Wirkstärke 10 mg und für die Obergrenze (100 mg) eine Packung mit 50 Ampullen in der Wirkstärke 50 mg angesetzt werden.“ (S. 21)</i></p> <p><i>„Der pU berücksichtigt für Apomorphin die Kosten der Einstellung auf die Therapie in einer Spezialklinik, der vor Therapiebeginn sowie während der Therapie erforderlichen Verabreichung von Domperidon sowie der Applikationshilfen (Einwegspritzen 2 ml und 5 ml). Für die Dauermedikation sind jedoch die Kosten der Einstellung auf die Therapie nicht zu berücksichtigen.“ (S. 21)</i></p> <p><b>Position Bial:</b></p> <p>Für die vom IQWiG herangezogene Packung mit 10 Ampullen der Wirkstärke 10 mg hat Bial lediglich ein einziges Produkt identifizieren können. Dieses Produkt von Teclapharm GmbH ist allerdings laut Fachinformation nicht zur Behandlung der PD, sondern nur als Emetikum bei akuten Vergiftungen zugelassen [29]. Somit ist dieses Produkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>Darüber hinaus moniert das IQWiG eine Überschätzung der Kosten aufgrund der Anrechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen für die Einstellung der Therapie durch den pU. Diesem Vorgehen folgt Bial grundsätzlich, aber unter der Voraussetzung, dass dennoch die Kosten der Dauertherapie betrachten werden sollen. Unter Abzug der zusätzlichen GKV-Leistungen für die Einstellung der Dauerthe-</p>	<p>Apomorphin kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht und findet daher in der Darstellung der Therapiekosten keine Berücksichtigung.</p>

Stellungnehmer: Bial-Portela & C<sup>a</sup>, S.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>rapie verbleiben somit weiterhin die zusätzlichen Kosten für die Begleitmedikation (Domperidon) und die Applikationshilfe (Spritzen, Kanülen, Infusionsset und Verdünnungsmittel) (s.u.).</p> <p><b>Die aktualisierten Kosten sind unten in einer Tabelle dargestellt. Bial geht davon aus, dass diese aktualisierten Kosten der zVT für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden.</b></p>	<p>Die Tabelle wird zur Kenntnis genommen. Die Darstellung der Therapiekosten basiert auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Februar 2017).</p>

S. 25/  
26

**Aktualisierte Kostendarstellung (vgl. Tabelle 4.4: Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV))**

Bezeichnung der Therapie	Arzneimittelkosten pro Patient in € <sup>a</sup>	zusätzl. GKV-Leistungen pro Patient in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar von Bial
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Opicapon	2077,54 €	-	2077,54 €	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>COMT-Inhibitoren</b>				
Entacapon	1452,41 €– 1936,54 €	-	1452,41 €– 1936,54 €	Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Entacapon im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
Tolcapon	2135,58 €	-	2135,58 €	Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Tolcapon im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
<b>Non-Ergot-Dopaminagonisten</b>				
Ropinirol	715,27 €– 5149,63 €	-	715,27 €– 5149,63 €	Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Ropinirol im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
Ropinirol (Retardformulierung)	793,57 €– 4545,81 €	-	793,57 €– 4545,81 €	Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Ropinirol (Retardformulierung) im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
Pramipexol	670,69 €– 1872,56 €	-	670,69 €– 1872,56 €	Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Pramipexol im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
Pramipexol (Retardformulierung)	642,19 €– 1724,44 €	-	642,19 €– 1724,44 €	Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Pramipexol (Retardformulierung) im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
Piribedil	3021,54 €– 5035,91 €	-	3021,54 €– 5035,91 €	Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Piribedil im G-BA-Beschluss

					zu Safinamid berücksichtigt.
Rotigotin	3060,57 € – 7752,86 €	-	3060,57 € – 7752,86 €		Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Rotigotin im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
Apomorphin	8454,13 € – 16 908,26 €	12,09 € – 6370,45 €	8446,22 € – 23 278,71 €		Laut Fachinformation ist Apomorphin Teclapharm ein Emetikum und für Parkinson nicht geeignet [29]. Die hier dargestellten zusätzlichen GKV-Leistungen hängen unmittelbar mit dem dauerhaften Einsatz von Apomorphin zusammen. Bei der unteren Spanne handelt es sich um eine Applikation als Injektion (Begleitmedikation und Spritzen) und bei der oberen Spanne als Infusion (Begleitmedikation, Infusionsset und Verdünnungsmittel) [28].
<b>MAO-B-Hemmer</b>					
Selegilin	197,76 € – 373,80 €	-	197,76 € – 373,80 €		Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Selegilin im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
Rasagilin	1077,30 €	-	1077,30 €		Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Rasagilin im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt.
Safinamid	983,09 €	-	983,09 €		Es werden keine zusätzlichen GKV-Leistungen für Safinamid im G-BA-Beschluss zu Safinamid berücksichtigt. <sup>b</sup>
<b>Nicht-medikamentöse Optionen</b>					
Tiefe Hirnstimulation (THS)	39 687,46 €	-	39 687,46 €		Die Kosten der THS setzen sich aus den Kosten der Selektion (DRG B67B), der Implantation (DRG B21A) und

					der Nachsorge (DRG B67A) zusammen.
<p><sup>a)</sup> Es wird nur ein Herstellerrabatt berücksichtigt, wenn mindestens ein Hersteller diesen nicht abgelöst hat (Stand 1. September 2016). Der Apothekenrabatt wird grundsätzlich abgezogen (1,77 €).</p> <p><sup>b)</sup> G-BA-Beschluss zum Nutzen und Zusatznutzen von Safinamid (Xadago®) vom 5. November 2015 [30]</p>					

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG (2015): Allgemeine Methoden des IQWiG (Version 4.2 vom 22.04.2015). [Zugriff: 13.01.2017]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
2. EMA (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease (EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2). [Zugriff: 10.12.2015]. 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).
3. EMA (2016): EPAR summary for the public - Ongentys (EMA/390701/2016; EMA/H/C/002790). [Zugriff: 07.07.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002790/WC500209539.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002790/WC500209539.pdf).
4. Zambon (2015): Xadago 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Extrakt aus Cannabis sativa. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21\\_AM-RL-XII\\_Extrakte%20aus%20Cannabis\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf).
6. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fampridin. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2009/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Fampridin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2009/2012-08-02_AM-RL-XII_Fampridin_TrG.pdf).
7. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf).
8. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam. [Zugriff: 05.08.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Brivaracetam\\_D-208\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf).
9. IQWiG (2016): Brivaracetam - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung Nr. 391, A16-08 (Stand 12.05.2016). [Zugriff: 05.08.2016]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-08\\_Brivaracetam\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
10. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. (2014): Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. Parkinsons Dis; 2014:1-8.

11. FDA (2009): Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Zugriff: 04.01.2017]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>.
12. G-BA (2016): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Evolocumab (vom 9. März 2016). [Zugriff: 06.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09\\_AM-RL-XII\\_Evolocumab\\_2015-09-15-D-181\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2517/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_BAnz.pdf).
13. G-BA (2016): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Alirocumab (vom 1. Mai 2016). [Zugriff: 06.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04\\_A;-RL-XII\\_Alirocumab\\_2015-11-15-D-194\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2573/2016-05-04_A;-RL-XII_Alirocumab_2015-11-15-D-194_BAnz.pdf).
14. G-BA (2016): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Evolocumab (vom 16. Juni 2016). [Zugriff: 06.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2620/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Evolocumab\\_D-181\\_Aenderung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2620/2016-06-16_AM-RL-XII_Evolocumab_D-181_Aenderung_BAnz.pdf).
15. G-BA (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid (vom 27. November 2015). [Zugriff: 06.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2386/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2015-06-15-D-169\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2386/2015-11-27_AM-RL-XII_Lomitapid_2015-06-15-D-169_BAnz.pdf).
16. G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Lomitapid. [Zugriff: 06.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3455/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2015-06-15-D-169\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3455/2015-11-27_AM-RL-XII_Lomitapid_2015-06-15-D-169_TrG.pdf).
17. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Evolocumab. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09\\_AM-RL-XII\\_Evolocumab\\_2015-09-15-D-181\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_TrG.pdf).
18. G-BA (2017): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid (vom 5. Jan. 2017). [Zugriff: 8.1.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2830/2017-01-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF\\_D-248.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2830/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248.pdf).
19. G-BA (2014): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet) (vom 4. Dez. 2014). [Zugriff: 8.1.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04\\_AM-RL-XII\\_Insulin-degludec\\_nAWG\\_2014-06-15-D-118\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2119/2014-12-04_AM-RL-XII_Insulin-degludec_nAWG_2014-06-15-D-118_BAnz.pdf).
20. G-BA (2014): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lomitapid (vom 5. Juni 2014). [Zugriff: 17.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05\\_AM-RL-XII\\_Lomitapid\\_2013-12-15-D-093\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2001/2014-06-05_AM-RL-XII_Lomitapid_2013-12-15-D-093_BAnz.pdf).
21. G-BA (2012): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tegafur/Gimeracil/Oteracil (vom 20. Dezember 2012). [Zugriff: 17.01.2017]. URL:

- [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1620/2012-12-20\\_Tegafur-Gimeracil-Oteracil\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1620/2012-12-20_Tegafur-Gimeracil-Oteracil_BAnz.pdf).
22. G-BA (2014): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobicistat (vom 18. September 2014). [Zugriff: 17.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2064/2014-09-18\\_AM-RL-XII\\_Cobicistat\\_2014-04-01-D-104\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2064/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_BAnz.pdf).
  23. G-BA (2014): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lebende Larven von *Lucilia sericata* (vom 20. November 2014). [Zugriff: 17.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2097/2014-11-20\\_AM-RL-XII\\_Lebende%20Larven\\_2014-06-01-D-115\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2097/2014-11-20_AM-RL-XII_Lebende%20Larven_2014-06-01-D-115_BAnz.pdf).
  24. G-BA (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivermectin (vom 27. November 2015). [Zugriff: 17.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2384/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Ivermectin\\_2015-06-01-D-170\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2384/2015-11-27_AM-RL-XII_Ivermectin_2015-06-01-D-170_BAnz.pdf).
  25. IQWiG (2017): Macitentan (Pulmonal arterielle Hypertonie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 476; A16-67, Version 1.0, Stand 09.01.2017). [Zugriff: 17.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1723/2016-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Macitentan\\_D-260.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1723/2016-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Macitentan_D-260.pdf).
  26. IQWiG (2016): Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid (HIV-Injektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 447; A16-49, Version 1.0, Stand 12.10.2016). [Zugriff: 17.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1619/2016-07-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovirafenamid\\_D-248.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1619/2016-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovirafenamid_D-248.pdf).
  27. DGN (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie. [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>.
  28. Archimedes Pharma (2010): Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  29. Teclapharm GmbH (2004): Apomorphin 10 mg/ml; Fachinformation. Stand: 06/2012 [Zugriff: 05.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  30. G-BA (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Safinamid (vom 5. Nov. 2015). [Zugriff: 22.02.2016]. URL: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de).

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23.01.2017
Stellungnahme zu	Opicapon, Nr. 470, A16-61, Version 1.0, Stand: 22. Dezember 2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (<a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), Rigor, Tremor und Haltungsinstabilität gekennzeichnet ist. Die Prävalenz liegt bei 100 bis 200 pro 100.000 Einwohnern. Pathologisch spielt eine Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra eine wesentliche Rolle.</p> <p>Bis heute steht keine kurative Therapie der Parkinson-Krankheit zur Verfügung.</p> <p>Therapeutische Ziele sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Verbesserung der Lebensqualität</li><li>• je nach Krankheitsphase die Besserung der motorischen, autonomen, kognitiven und psychiatrischen Symptome</li><li>• Vermeidung sekundärer internistischer und orthopädischer Komplikationen und Nebenwirkungen der dopaminergen Therapie</li></ul> <p>Der Beginn der Erkrankung ist abgesehen von nicht-motorischen Prodromalsymptomen im Wesentlichen von den motorischen Kardinalsymptomen aufgrund des Dopamindefizits geprägt, sodass die erste Hauptsäule der Therapie die Gabe dopaminerg wirksamer Substanzen darstellt.</p> <p>Im Verlauf der Therapie ist in der Regel nach fünf Jahren mit dem Auftreten von motorischen Wirkungsflektuationen zu rechnen.</p> <p>Man unterscheidet:</p>	<p>Die Darstellungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• hypokinetische Wirkungsfluktuationen (Nachlassen der Medikationswirkung, „wearing off“, End-of-Dose-Effekt, „sudden off“, plötzliche Blockade des Gehens: „Freezing“)</li><li>• hyperkinetische Wirkungsfluktuationen (Peak-dose-Dyskinesien, Plateau-Dyskinesien, Off-Dystonien, biphasische Dyskinesien) (1).</li></ul> <p>Die Behandlung sollte auf eine möglichst kontinuierliche dopaminerge Stimulation hinwirken. Dies kann durch Optimierung der Einnahmezeiten und Verkürzung der Dosisintervalle, die möglichst optimale Eindosierung von Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit oder Retardgalenik, die Hinzunahme von retardiertem Levodopa zur Nacht, von COMT-Hemmern sowie durch den Einsatz von Amantadin und MAO-B-Hemmern erfolgen.</p> <p>Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen, z. B. End-of-Dose-Hypokinesie eignet sich u. a. der Einsatz von Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren, die den Abbau von L-DOPA zu 3-O-Methyldopa hemmen. In Deutschland sind derzeit Entacapon und Tolcapon auf dem Markt.</p> <p>Die Wirksamkeit dieser Medikamente in der Behandlung von Fluktuationen ist durch randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien belegt. Allerdings existiert bislang kein Anhalt, dass eine frühzeitige Therapie mit COMT-Inhibitoren das Auftreten von Fluktuationen und Dyskinesien verzögert (2). Daher wird der Einsatz von COMT-Hemmern bei der Initialtherapie derzeit nicht als Standardtherapie empfohlen.</p> <p>Seit Ende 2003 ist die feste Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon auf dem deutschen Markt erhältlich. Diese feste Kombination vereinfacht die Medikamentengabe bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen gemäß Indikation zur Entacapon-Therapie.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der COMT-Hemmer Tolcapon war aufgrund von Hepatotoxizität für einige Jahre nicht auf dem deutschen Markt zugelassen, ist aber nach erneuter Prüfung im Jahre 2005 als COMT-Hemmer der zweiten Wahl für das fortgeschrittene Stadium wieder erhältlich (3).</p> <p>Mit Opicapon wurde ein weiterer COMT-Hemmer für die Indikation „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“, in den Markt eingeführt (4).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 6	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Entsprechend dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 17. März 2016 wurde die ZVT wie folgt festgelegt:</p> <p>Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor(DDCI)-Präparaten von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-dose-Motorfluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Präparaten nicht stabilisiert werden können.</p> <p>Die Vergleichstherapien sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Non-Ergot-Dopaminagonist oder</li> <li>• ein Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Hemmer oder</li> <li>• ein Monoaminoxidase(MAO)-B-Hemmer</li> </ul>	<p>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</p> <p>einem Non-Ergot-Dopaminagonisten (Piribedil, Pramipexol, Ropinirol oder Rotigotin) oder</p> <p>einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer (Entacapon) oder</p> <p>einem Monoamin-Oxidase-(MAO)-B-Hemmer (Rasagilin, Safinamid oder Selegilin).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Tabelle: Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon</p> <table border="1" data-bbox="304 440 1171 834"> <thead> <tr> <th data-bbox="304 440 683 488">Indikation<sup>a</sup></th> <th data-bbox="683 440 1171 488">ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="304 488 683 834"> <p>Erwachsene mit Parkinson-Krankheit und motorischen End-of-dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.</p> </td> <td data-bbox="683 488 1171 834"> <p>Zusatztherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder</li> <li>• einem <b>COMT-Hemmer</b> oder</li> <li>• einem MAO-B-Hemmer</li> </ul> <p>Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine <b>tiefe Hirnstimulation<sup>b</sup></b> in Erwägung zu ziehen.</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen End-of-dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, wählt der pU als ZVT die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG. Zu diesen Patienten legt er aber keine Daten vor.</p> <p>COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCl: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; LCIG: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel; MAO-B: Monoamin-Oxidase-B ; pU: pharmazeutische Unternehmer</p> <p>Die getroffene Auswahl der ZVT entspricht dem Stand der Wissenschaft und neueren nationalen und internationalen Leitlinien (z. B. (5-7)).</p>	Indikation <sup>a</sup>	ZVT <sup>a</sup>	<p>Erwachsene mit Parkinson-Krankheit und motorischen End-of-dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.</p>	<p>Zusatztherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder</li> <li>• einem <b>COMT-Hemmer</b> oder</li> <li>• einem MAO-B-Hemmer</li> </ul> <p>Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine <b>tiefe Hirnstimulation<sup>b</sup></b> in Erwägung zu ziehen.</p>	
Indikation <sup>a</sup>	ZVT <sup>a</sup>					
<p>Erwachsene mit Parkinson-Krankheit und motorischen End-of-dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.</p>	<p>Zusatztherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder</li> <li>• einem <b>COMT-Hemmer</b> oder</li> <li>• einem MAO-B-Hemmer</li> </ul> <p>Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine <b>tiefe Hirnstimulation<sup>b</sup></b> in Erwägung zu ziehen.</p>					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es besteht allgemeine Übereinkunft, dass keiner der drei oben genannten Wirkmechanismen zu bevorzugen und die Auswahl individuell zu treffen ist.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählt unter den drei Alternativen den COMT-Inhibitor Entacapon aus. Diese Auswahl ist nachvollziehbar und gerechtfertigt, denn auf diese Weise werden zwei Pharmaka mit gleichem Wirkmechanismus verglichen. Entacapon ist die klinisch häufiger verwendete Substanz; Tolcapon ist aufgrund potenzieller Lebertoxizität nur für Patienten zugelassen, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen.</p>	<p>Die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere Therapieoptionen, die jeweils als zweckmäßig erachtet werden.</p> <p>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.</p>
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 7</p>	<p><b><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></b></p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p>Die BIPARK-I-Studie (8) ist eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und End-of-dose-Fluktuationen unter Levodopa/DDCI eingeschlossen. In einer initialen Doppelblindphase wurde Opicapon mit Entacapon, jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Arzneimittel, verglichen. Durch den Wirkmechanismus, die COMT-Hemmung, ist eine erhöhte Verfügbarkeit von Levodopa zu erwarten. Dementsprechend wird eine Phase zur Dosisanpassung der Levodopa/DDCI-Kombination eingefügt. Darauf folgt eine Behandlungsphase von zwölf Wochen unter stabiler Dosierung der Medi-</p>	<p>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)<sup>13</sup> bzw. Entacapon (n=122) für 12</p>

<sup>13</sup> Ein Patient im Opicapon-Arm erhielt keine Studienmedikation.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kationen. Aus Gründen der Interpretierbarkeit der Daten durfte die Dosis von Levodopa und anderer Anti-Parkinson(Anti-PD)-Medikationen in dieser Zeit auch bei Auftreten von Dyskinesien nicht reduziert werden. Unter klinischen Praxisbedingungen könnte durch Reduzierung der Levodopa-Dosis angemessener reagiert werden. Insgesamt ist das Design adäquat und der Prüfung als Zusatzmedikation mit Interaktion mit der Basismedikation angemessen. Die Gesamtstudiendauer der Doppelblindphase beschränkt sich auf das in der EMA-Guideline (9) angegebene Minimum für die Indikation.</p> <p>In der BIPARK-II-Studie (10) wurden 25 mg und 50 mg Opicapon mit Placebo verglichen. Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungsdauer und Ergebnisse entsprechen der BIPARK-I-Studie. Da eine Vergleichsmedikation und eine Extension fehlten, wurde BIPARK-II im Dossier nicht berücksichtigt. Allerdings hätte sich eine Zusammenfassung der Daten zur Sicherheit angeboten.</p> <p>Metaanalysen oder indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.</p> <p><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <p>Einschlusskriterien (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathische Parkinson-Krankheit nach den UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria seit mindestens drei Jahren</li> <li>• männliche und weibliche Personen zwischen 30 und 83 Jahren</li> <li>• Schweregrad 1–3 im On-Zustand (modifizierte Hoehn und Yahr-Kriterien)</li> </ul>	<p>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 Entacapons 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.</p> <p>Die Stellungnahme gibt die Ein- und Ausschlusskriterien aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wieder.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Levodopa/DDCI für mindestens ein Jahr mit deutlicher klinischer Verbesserung</li> <li>• Behandlung mit 3–8 täglichen Dosen Levodopa/DDCI einschließlich Retardarzneiformen</li> <li>• stabiles Behandlungsregime für Levodopa/DDCI und andere Anti-PD-Arzneimittel seit mindestens vier Wochen vor Screening</li> <li>• trotz optimaler Anti-PD-Therapie Anzeichen des Wearing-off-Phänomens (End-of-dose-Verschlechterung der Symptomatik) seit mindestens vier Wochen vor Screening mit einer mittleren täglichen Gesamt-Off-Zeit von mindestens 1,5 Stunden zur Wachzeit, abzüglich der Off-Zeit am frühen Morgen vor der ersten Dosis</li> <li>• Fähigkeit, ein verlässliches Tagebuch über die Motorfluktuationen zu führen</li> <li>• Selbsteinschätzungsfragebögen im Einklang mit der Tagebuchanleitung mit <math>\leq 3</math> Fehlern pro Tag</li> <li>• mindestens 1,5 Stunden Off-Zeit pro Tag, abzüglich der Off-Zeit vor der ersten Dosis am frühen Morgen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nicht-idiopathische Parkinson-Syndrome</li> <li>• Dyskinesie-Invaliditäts-Score <math>&gt; 3</math></li> <li>• schwere und/oder unvorhersehbare Off-Perioden</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Tolcapon, Neuroleptika, Venlafaxin, MAO-Hemmer (abgesehen von Selegilin bis 10 mg oder Rasagilin bis zu 1 mg/Tag)</li> <li>• vorangegangene Behandlung mit Entacapon</li> <li>• Behandlung mit Apomorphin, Alpha-Methyldopa oder Reserpin innerhalb des letzten Monats</li> <li>• Änderung der Dosis der begleitenden Therapie mit Anti-PD-Medikation innerhalb der vier Wochen vor dem Screening</li> <li>• vorhergegangene oder geplante tiefe Hirnstimulation oder stereotaktischer Eingriff</li> <li>• jegliche Anomalität in Leberenzymen &gt; 2 x der Normalwerte</li> </ul> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien sind dem Wirkmechanismus des Opicapon und der Anwendung als Begleitmedikation angemessen. Der Einschluss von Patienten mit einer Off-Zeit von mindestens 1,5 Stunden ist gerechtfertigt, um einen Behandlungseffekt der Begleitmedikation zeigen zu können. Die durchschnittliche Off-Zeit von ca. sechs Stunden bei Baseline erscheint ungewöhnlich lang. Patienten mit schweren unvorhersehbaren Off-Perioden oder schweren Dyskinesien wurden ausgeschlossen. Dieses ist für eine Studie, die auf Patienten mit Wearing-off-Motorfluktuationen zielt, nachvollziehbar. Ebenso ist der Ausschluss von Patienten mit erhöhten Leberwerten nachvollziehbar, führt allerdings dazu, dass die Sicherheit für diese Population nicht beurteilt werden kann.</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Die Studie wurde in 106 Zentren in 19 europäischen Ländern und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in Russland durchgeführt. Die Studie wurde angelegt, die Nichtunterlegenheit zu Entacapon zu prüfen. Nach Randomisierung wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1 folgenden Gruppen zugeordnet: Placebo, Entacapon, Opicapon 5 mg, 25 mg, 50 mg. Die Gesamtstudiedauer der Doppelblindphase betrug 14 bis 15 Wochen. Zwischen Baseline und dritter Woche konnte eine Dosisanpassung der Levodopa/DDCI-Kombination vorgenommen werden, danach waren weitere Dosisanpassungen nicht mehr erlaubt. Dieses Design ist zur Untersuchung einer Zusatzmedikation, die einen Einfluss auf die Verfügbarkeit der Basismedikation Levodopa hat, sinnvoll. Die einjährige offene Extensionsphase, in der allen Teilnehmern der Doppelblindphase Opicapon in Dosen von 25 mg/Tag und 50 mg/Tag angeboten wurde, ist zur Untersuchung der Sicherheit vertretbar. Zur Beurteilung der anhaltenden Wirksamkeit ist sie aber nur sehr bedingt geeignet, da eine Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Verblindung nicht auszuschließen und ein Vergleich mit Entacapon nicht mehr möglich ist.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Entsprechend der EMA-Guideline wird für Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen, die mit Levodopa behandelt werden, eine Studiendauer von drei Monaten ohne Titrationsphase empfohlen (9). Diese Empfehlung der EMA ist speziell für COMT-Inhibitoren gerechtfertigt, denn es handelt sich um eine Wirkung auf die Verfügbarkeit der Basismedikation Levodopa. Im Falle von Opicapon ist ein solcher Effekt auf Levodopa in Studien der Phase I und II gezeigt worden (11;12). Dementsprechend ist die Doppelblindphase der BIPARK-I-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit ausreichend. Die unverblindete Extension für ein weiteres Jahr</p>	<p>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 Morbiditätspunkte 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 ein-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erlaubt die Beurteilung der Verträglichkeit, jedoch keinen Vergleich mehr zu Entacapon. Zur Feststellung, dass die Wirksamkeit in dieser Zeit nicht wesentlich abnimmt, ist das Studiendesign (offen, keine Vergleichsgruppe) nur bedingt geeignet. Eine verglichen mit anderen COMT-Inhibitoren verminderte Wirkung nach einjähriger Behandlung ist aber aufgrund des gleichen Wirkmechanismus nicht zu erwarten. Die Studiendauer und die relativ geringe Anzahl der über ein Jahr behandelten Patienten erlaubt zum jetzigen Zeitpunkt noch keine endgültige Beurteilung des langfristigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Vergleich zu Entacapon.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>In den beiden entscheidenden Phase-III-Studien (BIPARK I und BIPARK II) wurde Opicapon in Dosen von 5 mg, 25 mg, oder 50 mg einmal täglich untersucht. Aufgrund der Phase-II-Daten zu Dauer und Ausmaß der COMT-Hemmung, zur Wirkung auf die Verfügbarkeit von Levodopa und der Reduktion von Metanephrin ist diese Dosisauswahl gerechtfertigt. Es besteht keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung, jedoch erweist sich die Dosis von 50 mg in beiden Studien der Phase III als robust wirksam. Zwischen Visite 2 und Visite 4 der Doppelblindperiode (erste zwei bis drei Wochen) konnte die tägliche Dosis von Levodopa/DDCI individuell angepasst werden ohne das entsprechende Dosierungsintervall zu ändern.</p> <p><u>Messinstrumente</u></p> <p>Die primäre Variable der Wirksamkeit war die Veränderung der absoluten Off-Zeit von Baseline bis zum Ende der Doppelblindperiode. Die durchschnittliche Off-Zeit der jeweils letzten drei Tage vor</p>	<p>geschränkt eingestuft werden.</p> <p>Nach der Titrationsphase erfolgte die Behandlungsphase mit Opicapon in der zugelassenen Dosierung 50 mg (n=116) bzw. Entacapon (n=122) für 12 Wochen unter stabiler Dosierung. Weitere Gruppen erhielten geringere Opicapon-Dosierungen (n=241) bzw. Placebo (n=121) und sind daher nicht bewertungsrelevant.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 50</p>	<p>einer Visite wurde aus Patiententagebüchern ermittelt. Zusätzliche sekundäre Endpunkte wurden mit folgenden Instrumenten erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)</li> <li>• Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)</li> <li>• Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-39)</li> <li>• Non-motor Symptoms Scale (NMSS).</li> </ul> <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Die statistische Auswertung erscheint insgesamt angemessen.</p> <p><u>Weitere Anmerkungen</u></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde mit Patient's Global Impression of Change (PGI-C) und Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) separat durch den Patienten und den behandelnden Prüfarzt ermittelt. Diese Instrumente sind für zahlreiche Indikationen (u. a. Schmerz, psychiatrische Erkrankungen) Standard und validiert. Für Untersuchungen bei motorischen Fluktuationen ist die Verwendung von Skalen zur globalen klinischen Beurteilung allseits akzeptierte Praxis (13). Diesbezügliche Ergebnisse werden in internationalen Leitlinien berichtet. Eine zumindest vorläufige Validierung von PGI-C wurde auf dem 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology berichtet (14-18). Laut Aussage des pU ist die Verwendung zumindest von PGI-C zur Beurteilung des Empfindens einer Verbesserung in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA akzeptiert worden. Dem steht entgegen, dass das IQWiG dieses Instrument als nicht validiert für die Parkinson-Krankheit ansieht.</p>	<p>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“.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht für den Nachweis des</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern mit einem Altersdurchschnitt von 64 Jahren, davon ca. 60 % Männer. Es sind ca. 7 Jahre seit Diagnosestellung vergangen, 2,2 Jahre mit Motorfluktuationen. Bei 41 % lagen Dyskinesien vor. Die durchschnittliche Off-Zeit war mit 6,2 Stunden relativ lang. UPDRS: Summenscore 35–38; Teil II 18–19, Teil III 25–29; Höhn und Yahr 2,4. Diese Population ist für eine Prüfung einer Zusatzmedikation zur Behandlung von Motorfluktuationen angemessen und typisch. Der Anteil von Patienten, die außer Levodopa eine andere Parkinson-Medikation, überwiegend Dopaminagonisten, einnahmen, ist mit ca. 82 % recht hoch.</p> <p>In der Studie sind alle relevanten Subgruppen untersucht worden. Daraus ergeben sich keine neuen für die Beurteilung relevanten Aspekte.</p>	<p>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.</p>
	<p><b>Endpunkte</b> <u>bzgl. Nutzen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine durch die Testmedikation auch nur gering erhöhte Mortalität wäre bei der hier vorliegenden Indikation nicht akzeptabel. Es wurden keine Todesfälle für Opicapon berichtet. Es sollte bekannt sein, ob in anderen Studien im Zusammenhang mit Opicapon Todesfälle vorgekommen sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität</li> </ul> <p>Der primäre Endpunkt in der BIPARK-I-Studie war die von den Patienten protokollierte Veränderung der Off-Zeit von Baseline bis zum Ende der Doppelblindphase.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere Endpunkte</li> </ul> <p>Off- und On-Zeiten (On-Zeiten mit und ohne (beeinträchtigende) Dyskinesien), entsprechende Responderanalyse, Symptomatik und Krankheitsschwere mittels UPDRS, Schlafstörung mittels PDSS, nicht-motorische Symptome mittels NMSS.</p> <p>Alle Endpunkte sind adäquat und patientenrelevant.</p> <p>Die Reduzierung der absoluten Off-Zeit am Ende der Doppelblindphase durch Opicapon 50 mg (–116 min; 60,8 min Differenz zu Placebo; 95 % CI –97,2 bis 24,4; <math>p = 0,0015</math>) ist signifikant und tendenziell, aber nicht signifikant besser als durch Entacapon 200 mg (–96 min; 40,3 min Differenz zu Placebo; 95 % CI –76,2 bis –4,3; <math>p = 0,0014</math>) (8;19). Dem entspricht die signifikante prozentuale Reduktion der Off-Zeit und eine ebenfalls signifikant verlängerte</p>	<p>In der doppelblinden Phase der Studie traten keine Todesfälle und damit kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.</p> <p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen der Erhebungsinstrumente <i>Parkinson's disease Sleeping Sacle</i> (PDSS) und <i>Non-Motor Symptom Scale</i> (NMSS) vor. Nachweise für die Validität dieser beiden Instrumente fehlen jedoch, weshalb sie in der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung finden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>On-Zeit – mit und ohne beeinträchtigende Dyskinesien. Im Gegensatz zu Entacapon liegen unter der Behandlung mit Opicapon signifikant mehr Off-Zeit-Responder als unter Placebo vor. Der direkte Vergleich der Anzahl von Off-Zeit-Respondern unter Opicapon- und Entacapon-Behandlung ergibt einen Trend zugunsten von Opicapon, aber keinen signifikanten Unterschied.</p> <p>Es wird demonstriert, dass Opicapon Entacapon nicht unterlegen ist; andererseits kann eine signifikante Überlegenheit nicht gezeigt werden, sondern nur ein Trend zu besserer Wirksamkeit.</p> <p>Weder Opicapon noch Entacapon haben einen signifikanten Einfluss auf Teil I, II, III, IV und V der UPDRS. Das gleiche trifft zu auf weitere sekundäre Endpunkte: PDSS und NMSS.</p> <p>Insgesamt wird eine moderate Wirksamkeit von Opicapon auf motorische Fluktuationen demonstriert, die sich allerdings nicht signifikant von Entacapon unterscheidet. Trends zugunsten von Opicapon müssten in einer Studie mit größerer Power abgesichert werden. Insgesamt ist die Wirksamkeit von Opicapon als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens PDQ-39 gemessen, der physische, psychische und soziale Aspekte der PD-Patienten hinsichtlich des täglichen Lebens erfasst. Das Ergebnis am Ende der Doppelblindphase ist nahezu identisch mit dem Wert unter Placebo und unterscheidet sich nicht signifikant von dem unter Entacapon. Eine verbesserte Lebensqualität ist somit nicht gegeben.</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde aus Sicht der Patienten mit dem PGI-C und aus der Sicht des behandelnden</p>	<p>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.</p> <p>Der <i>Parkinson's Disease Questionnaire</i> (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.</p> <p>Die Robustheit des Effekts ist vor dem Hintergrund des Unterschrei-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arztes mit dem CGI-C beurteilt. Unter Opicapon, nicht hingegen unter Entacapon, ergab sich am Ende der Doppelblindphase für beide Skalen ein signifikant positiver Effekt. Die Relevanz dieses isolierten Effektes bleibt unklar, da sich Opicapon und Entacapon bei allen anderen geprüften primären und sekundären Endpunkten, einschließlich der Lebensqualität, nicht unterscheiden.</p> <p><u>bzgl. des Schadens</u></p> <p>Opicapon ist hinsichtlich der Frequenz unerwünschter Ereignisse gut charakterisiert; schwerwiegende Sicherheitsbedenken sind bisher nicht zu verzeichnen. Die Verträglichkeit ist der Indikation angemessen. Es gibt keinen Hinweis auf erhöhte Lebertoxizität; allerdings wurden Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung ausgeschlossen. Bei der Inzidenz von Dyskinesien liegt eine Tendenz zu Ungunsten von Opicapon vor, jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Insgesamt sind die Erfahrungen mit Opicapon, insbesondere bei langer Behandlungsdauer, verglichen mit Entacapon noch begrenzt, sodass ein endgültiger Vergleich der beiden Wirkstoffe bezüglich Sicherheit und Nebenwirkungen mit Unsicherheit behaftet ist und noch keine abschließende Bewertung zulässt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (UE) Bei den UE überwiegen diejenigen des Nervensystems, einschließlich Dyskinesien, und psychiatrische Erkrankungen. Aus Anzahl und Art der berichteten UE lässt sich kein Vorteil für Opicapon gegenüber Entacapon ableiten.</li> <li>• schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> </ul>	<p>tens der Signifikanz-schwelle 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.</p> <p>Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen wie beschrieben vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer betrachtet werden.</p> <p>Innerhalb der Doppelblindphase 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; <math>p = 0,293</math>) und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (4,3 % vs. 6,6 %; <math>p = 0,533</math>) beobachtet. Auch bei den jeweils numerisch häufiger</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Anzahl und Art der berichteten SUE lässt sich kein Vorteil für Opicapon gegenüber Entacapon ableiten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spezifische UE Dyskinesien waren das einzige Treatment Emergent Adverse Event (TEAE), das bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftrat. In der Opicapon-Gruppe ist eine Tendenz zu mehr Dyskinesien als in der Entacapon-Gruppe festzustellen; dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (<math>p = 0,0662</math>).</li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE Die mittlere Rate der UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, war vergleichbar zwischen Opicapon und Entacapon: Placebo 7 %, Entacapon 7 %, Opicapon 5 mg 6 %, Opicapon 25 mg 7 %, Opicapon 50 mg 4 %.</li> <li>• Todesfälle Es wurden keine berichtet.</li> </ul>	<p>unter Opicapon auftretenden Dyskinesien (15,7 % unter Opicapon vs. 8,2 % unter Entacapon; <math>p = 0,080</math>) und psychiatrischen Erkrankungen (Systemorganklasse nach MedDRA<sup>14</sup>; 15,7 % unter Opicapon vs. 8,2 % unter Entacapon; <math>p=0,080</math>) wurde keine statistische Signifikanz festgestellt. Die Erfassung der Dyskinesien als unerwünschte Ereignisse entspricht somit den Ergebnissen des UPDRS Teil IV.</p>

<sup>14</sup> Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 8	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Levodopa/DDCI-Kombinationen sind die wirksamste Medikation bei der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Motorische Fluktuationen, die nach mehrjähriger Levodopa-Therapie praktisch unvermeidlich sind, v. a. Wearing-off, können durch verbesserte zentrale Verfügbarkeit von Levodopa abgemildert werden. Alle COMT-Inhibitoren, die das Enzym ausreichend und lange genug hemmen, haben einen solchen Effekt. Opicapon ist aufgrund seiner langen Wirkungsdauer, die nicht pharmakokinetisch bedingt ist, sondern durch eine extrem langsame Dissoziation vom Enzym, für eine einmal tägliche Dosierung geeignet. Dieses mechanistische Verständnis der Wirkung ist u. a. wichtig für die Beurteilung der Studiendauer.</p> <p>Das IQWiG hält die BIPARK-I-Studie für die Beurteilung eines Zusatznutzens für ungeeignet, da die Behandlungsdauer nach Levodopa-Titration nur zwölf Wochen beträgt. Es wird eine mindestens 24-wöchige Behandlung gefordert und auf die IQWiG-Stellungnahme zu Safinamid verwiesen, die sich wiederum auf die aktuelle EMA-Guideline bezieht (9). In dieser EMA-Guideline wird jedoch für die hier zur Diskussion stehende Population („Patients on Levodopa + with motor fluctuations“) eindeutig eine Studiendauer von drei Monaten empfohlen („A benefit of the new treatment regime as compared to the standard treatment regime should be established. Study duration of 3 months is recommended.“). Eine Begleittherapie mit COMT-Inhibitor ist immer als langfristige Therapie angelegt; davon ist auch in der EMA-Guideline auszugehen.</p> <p>Längere Studiendauern werden lediglich für frühe, nicht behandelte</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanzuwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer 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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 25</p>	<p>Krankheitsfälle (24 Monate) und für krankheitsmodifizierende Therapien (2–5 Jahre) empfohlen. Beides trifft hier nicht zu. Aufgrund des identischen pharmakologischen Mechanismus von Entacapon und Opicapon ist davon auszugehen, dass sie vergleichbar langen therapeutischen Nutzen im Verlauf der fortschreitenden Erkrankung aufweisen.</p> <p>Der Argumentation des IQWiG, die Beurteilung aufgrund der zu kurzen Studiendauer zu unterlassen, kann nicht gefolgt werden. Auch in der Dossierbewertung von Safinamid, auf die in diesem Zusammenhang vom IQWiG verwiesen wird, finden sich ebenso wie in dem Beschluss und den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Safinamid keine Argumente für eine 24-monatige Studiendauer (20-23). In dem Methodenpaper 4.2 des IQWiG wird zwar auf die ICH Guideline E 1 verwiesen, in der eine 24-monatige Studiendauer für chronische Erkrankungen gefordert wird, aber bei dem COMT-Hemmer Opicapon handelt es sich nicht um eine krankheitsmodifizierende Therapieform (24-26).</p> <p>Der pU leitet einen beträchtlichen Zusatznutzen für Opicapon aus einem im Vergleich zu Entacapon signifikant verbesserten globalen Gesundheitszustand ab, berichtet sowohl durch den Patienten selbst (PGI-C) als auch durch den jeweiligen Prüfarzt (CGI-C). Das IQWiG bewertet diese Ergebnisse nicht, da für PGI-C keine Validierung vorgelegt wurde (14). Auf CGI-C wird nicht eingegangen. Eine Diskussion dieser Ergebnisse in der Dossierbewertung wäre aber durchaus relevant.</p> <p>Die einjährige optionale offene Extensionsphase der BIPARK-I-Studie ist nicht verblindet und nicht durch Placebo oder Ver-</p>	<p>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.</p> <p>Grundsätzlich wird der PGI-C im Anwendungsgebiet als geeignet eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 7</p>	<p>gleichsmedikation kontrolliert. Dementsprechend liegt ein Verzerrungspotenzial vor, sodass die Aufrechterhaltung der Opicapon-Wirksamkeit zwar wahrscheinlich, formal aber nicht eindeutig belegt ist. Für die Beurteilung der Sicherheit ist die Extension durchaus von Wert. Insgesamt ist der kritischen Wertung des IQWiG in diesem Punkt zuzustimmen: „Die Extensionsphase der Studie ist ebenfalls nicht geeignet, da aufgrund des fehlenden Komparators keine Aussagen zur Abwägung von Nutzen und Schaden von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können.“</p> <p>Die BIPARK-I-Studie, nicht hingegen die offene Extension, ist eine Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher qualitativer Ergebnissicherheit bezüglich des primären Endpunktes einer Verminderung der Off-Symptomatik. Eine vergleichbare Wirksamkeit von Opicapon gegenüber Placebo wurde auch in der BIPARK-II-Studie gezeigt, dort jedoch ohne einen Vergleich zu Entacapon.</p> <p>Die, verglichen mit Placebo, signifikante Wirksamkeit von Opicapon bei motorischen Fluktuationen ist anhand des primären und mehrerer sekundärer Endpunkte auch innerhalb von drei Monaten belegt. Trotz der Tendenz zu einer besseren Wirksamkeit als Entacapon gibt es keinen statistisch abgesicherten Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Entacapon. Die Power der Studie war hierzu nicht ausreichend. Der Vorteil von Opicapon gegenüber Entacapon bei der Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes (PGI-C und CGI-C) ist zwar signifikant, aber es handelt sich um einen isolierten Effekt, der mit Vorsicht zu bewerten ist, da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Wirkstoffen bei allen anderen primären und sekundären Endpunkten finden, auch</p>	<p>Das Verzerrungspotenzial der Studie BIPARK-I (doppelblinde Phase) wird insgesamt als niedrig angesehen.</p> <p>Da die Extensionsphase keinen Kontrollarm beinhaltet, ist sie zur Beurteilung eines Zusatznutzens ungeeignet.</p> <p>Der statistisch signifikante Effekt wird nicht durch statistisch signifikante Vorteile in anderen 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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht bei UPDRS und Lebensqualität (PDQ-39).</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit von Opicapon und Entacapon scheinen vergleichbar zu sein; allerdings ist zu berücksichtigen, dass mit Entacapon jahrelange klinische Erfahrungen vorliegen, während die Anzahl der mit Opicapon behandelten Patienten noch sehr begrenzt ist. Das darauf beruhende Nutzen-Risiko-Verhältnis kann noch nicht endgültig beurteilt werden.</p> <p>Zusammenfassend besteht daher aus Sicht der AkdÄ für Opicapon kein nachgewiesener Zusatznutzen.</p>	<p>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.</p>
	<p><b><u>Zusammenfassende Bewertung</u></b></p> <p>Die Hemmung der COMT zur Behandlung von Fluktuationen, die typischerweise nach mehrjähriger Therapie mit Levodopa/DDCI auftreten, ist ein sinnvolles therapeutisches Prinzip, um die Plasmaspiegel von Levodopa länger in einem therapeutischen Bereich zu halten und damit On-Phasen zu verlängern – im Idealfall ohne relevante Dyskinesien. Neben Dopaminagonisten und Hemmstoffen der MAO-B haben COMT-Inhibitoren einen in neueren Leitlinien etablierten, evidenzbasierten Platz zur Behandlung von motorischen Fluktuationen (5-7).</p> <p>Angesichts der moderaten Wirksamkeit von Entacapon und der potenziell lebertoxischen Wirkung von Tolcapon ist ein COMT-Inhibitor mit optimierter und auf die üblichen Dosierungsintervalle von Levodopa/DDCI-Kombinationen abgestimmter Dosierung wünschenswert (27).</p> <p>Entacapon muss aufgrund seiner kurzen Plasmahalbwertszeit für eine optimale Einstellung vielfach täglich gegeben werden. Die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fixkombination mit Levodopa/Carbidopa vermeidet mehrfache zusätzliche Medikamenteneinnahme, kann jedoch zu einer möglichen Kumulation von Entacapon bei engen Dosierungsintervallen führen mit der möglichen Folge von vermehrten Dyskinesien (28;29). Opicapon hat zwar eine kurze Plasmahalbwertszeit, wegen der in Phase I und II nachgewiesenen langfristigen Hemmung der COMT aufgrund einer langsamen Dissoziation vom Enzym eignet es sich aber für eine einmal tägliche Dosierung. Eine weitere Abstimmung auf das Dosierungsintervall von Levodopa ist nicht notwendig (30;31).</p> <p>Die Wirksamkeit von Opicapon bei motorischen End-of-dose-Fluktuationen kann entsprechend der EMA-Guideline auch innerhalb von drei Monaten zuverlässig beurteilt werden. Die BIPARK-I-Studie ist eine Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher qualitativer Ergebnissicherheit bezüglich des primären Endpunktes einer Verminderung der Off-Symptomatik. Die gewählten Instrumente und Endpunkte erlauben die Beurteilung der Wirksamkeit im Vergleich zu Entacapon als Vergleichsmedikation. Die Wirkung ist als moderat einzustufen. Gegenüber Entacapon ergeben sich zwar Trends einer überlegenen Wirksamkeit, jedoch keine gesicherten signifikanten Unterschiede. Der Vorteil von Opicapon gegenüber Entacapon bei der Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes (PGI-C und CGI-C) ist zwar signifikant, aber es handelt sich um einen isolierten Effekt, der mit Vorsicht zu bewerten ist, da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Medikationen bei allen anderen primären und sekundären Endpunkten finden, auch nicht bei UPDRS und Lebensqualität (PDQ-39). Wie zu erwarten, gehören Dyskinesien zu den häufigsten Nebenwirkungen, sie scheinen aber überwiegend nicht schwerwie-</p>	<p>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 Morbiditätspunkte 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.</p> <p>Der statistisch signifikante Effekt wird nicht durch statistisch signifikante Vorteile in anderen Endpunkten gestützt. Insgesamt bestehen Unsicherheiten sowohl hinsichtlich der Methodik der Auswertung, als auch hinsichtlich der Relevanz des gemessenen Unterschiedes,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gend zu sein. Die offene Extensionsphase ist nur bedingt zu bewerten, da eine Verzerrung aufgrund fehlender Kontrollen nicht auszuschließen ist.</p> <p>Was die Sicherheit und unerwünschte Wirkungen anbetrifft, ergibt sich kein relevanter und signifikanter Unterschied zu Entacapon. Ein Vergleich der Nutzen-Risiko-Profile von Opicapon und Entacapon ist aufgrund der beschränkten Anzahl an Opicapon-Behandlungen nur vorläufig.</p> <p>Als geringer Zusatznutzen könnte die einmal tägliche Einnahme von Opicapon gesehen werden. Diese wird aber vom pU nicht beansprucht und im Dossier nicht untersucht. Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei derzeitiger Studienlage kein Zusatznutzen besteht.</p>	<p>sodass ein Zusatznutzen nicht festgestellt werden kann.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Abweichend von dem Vorgehen des IQWiG bei der Dossierbewertung hält die AkdÄ trotz der begrenzten Studiendauer eine Bewertung der vorgelegten Ergebnisse hinsichtlich ihres Zusatznutzens für sinnvoll. Anhand der vom pU vorgelegten Daten zeigt Opicapon gegenüber der ZVT (Entacapon) lediglich eine Nichtunterlegenheit des primären Endpunkts. Unter den sekundären Endpunkten waren nur der CGI-C und der PGI-C gegenüber Entacapon besser. Demgegenüber zeigten spezifischere und wesentlich differenziertere Scores (UPDRS, parkinsonspezifischer Score zur Lebensqualität PDQ-39) keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die AkdÄ sieht daher anhand der vom pU vorgelegten Daten keinen Zusatznutzen für Opicapon.</p>	<p>Zur Auswertung der Studienergebnisse siehe Addendum des IQWiG.</p> <p>In Abwägung der vorgelegten Daten gelangt der G-BA 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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Kalia LV, Lang AE: Parkinson's disease. Lancet 2015; 386: 896-912.
2. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et al.: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann Neurol 2010; 68: 18-27.
3. Wojtecki L. SM, Schnitzler A.: Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Dtsch Arztebl 2007; 104 (37): A 2513-2522.
4. European Medicines Agency (EMA): Ongentys® - Opicapone: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002790/WC500209536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002790/WC500209536.pdf) (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). London, 1. Juli 2016.
5. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I: Canadian Guidelines on Parkinson's Disease Introduction. Can J Neurol Sci 2012; 39 (Suppl 4): S1-S30.
6. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al.: Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol 2013; 20: 5-15.
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010l\\_S3\\_Parkinson\\_Syndrome\\_Idiopathisch\\_2016-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf) (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Entwicklungsstufe: S3. Langversion. AWMF-Register-Nummer: 030-010. Stand: 1. Januar 2016.
8. European Medicines Agency (EMA): Ongentys® - Opicapone: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002790/WC500209538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002790/WC500209538.pdf) (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). London, 23. April 2016.
9. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease: [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) (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). London, 21. Juni 2012.
10. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O et al.: Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2016: Epub ahead of print.
11. Rocha JF, Sicard E, Fauchoux N et al.: Effect of opicapone multiple-dose regimens on levodopa pharmacokinetics. Br J Clin Pharmacol 2016: Epub ahead of print.
12. Rocha JF, Ferreira JJ, Falcao A et al.: Effect of 3 Single-Dose Regimens of Opicapone on Levodopa Pharmacokinetics, Catechol-O-Methyltransferase Activity and Motor Response in Patients With Parkinson Disease. Clin Pharmacol Drug Dev 2016; 5: 232-240.

13. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE et al.: Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 983-995.
14. Dashtipour KC, J.; Dalaie, P.; Frei, K.; Kani, K.; Kani, C.: Correlation between Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Global Impression of Change Scales (P1.198). *Neurology* 2015; 84.
15. Horvath K, Aschermann Z, Acs P et al.: Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1421-1426.
16. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y et al.: Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis* 2014; 2014: 467131.
17. Hauser RA, Auinger P, Parkinson Study G: Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 813-818.
18. Busner J, Targum SD: The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4: 28-37.
19. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF et al.: Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 154-165.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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: [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?genericsearch\\_param.start\\_date%3A0=15&genericsearch\\_param.start\\_date%3A1=12&genericsearch\\_param.start\\_date%3A2=2015&genericsearch\\_param.stop\\_date%3A0=15&genericsearch\\_param.stop\\_date%3A1=12&genericsearch\\_param.stop\\_date%3A2=2015&%28page.navid%3Ddetailsearchlisttodetailsearchlistupdateresetpage%29=Dokumente+anzeigen&genericsearch\\_param.fulltext=BAanz+AT+15.12.2015+B1](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?genericsearch_param.start_date%3A0=15&genericsearch_param.start_date%3A1=12&genericsearch_param.start_date%3A2=2015&genericsearch_param.stop_date%3A0=15&genericsearch_param.stop_date%3A1=12&genericsearch_param.stop_date%3A2=2015&%28page.navid%3Ddetailsearchlisttodetailsearchlistupdateresetpage%29=Dokumente+anzeigen&genericsearch_param.fulltext=BAanz+AT+15.12.2015+B1) (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 15. Dezember 2015.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe 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 - Safinamid: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05\\_AM-RL-XII\\_Safinamid\\_2015-05-15-D-168\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05_AM-RL-XII_Safinamid_2015-05-15-D-168_TrG.pdf) (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 5. November 2015.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 319 Safinamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A15-18 - Version 1.0: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-858/2015-08-13\\_A15-18\\_Safinamid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-858/2015-08-13_A15-18_Safinamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Köln, 30. Mai 2016.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 332 Safinamid (Addendum zum Auftrag 15-18) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A15-41 - Version 1.0: [https://www.iqwig.de/download/A15-41\\_Safinamid\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-18\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-41_Safinamid_Addendum-zum-Auftrag-A15-18_V1-1.pdf) (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Köln, 29. Oktober 2016.

24. ICH Harmonised Tripartite Guideline: The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions E1: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf) (Letzter Zugriff: 20.01.2017). Genf, Stand: 27. Oktober 1994.
25. Venuto CS, Potter NB, Ray Dorsey E, Kieburtz K: A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials. *Mov Disord* 2016; 31: 947-956.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.2: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf). Köln, 22. April 2015.
27. Devos D, Moreau C: Opicapone for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015.
28. Muller T: Pharmacokinetic considerations for the use of levodopa in the treatment of Parkinson disease: focus on levodopa/carbidopa/entacapone for treatment of levodopa-associated motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 84-91.
29. Ingman K, Naukkarinen T, Vahteristo M et al.: The effect of different dosing regimens of levodopa/carbidopa/entacapone on plasma levodopa concentrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 281-289.
30. Rocha JF, Falcao A, Santos A et al.: Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1059-1071.
31. Rocha JF, Almeida L, Falcao A et al.: Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 763-775.

### 5.3 Stellungnahme Professor Reichmann

Datum	09.01.2017
Stellungnahme zu	Opicapon-2016-10-01-D-258
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Dr. med. Heinz Reichmann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Dresden, Dekan der Medizinischen Fakultät an der Technischen Universität Dresden, Mit-Herausgeber der Leitlinien der Dt. Gesellschaft für Neurologie, Mit-Hauptverfasser der Leitlinien der Dt. Gesellschaft für Neurologie zur Diagnose und Therapie der Parkinsonsyndrome</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. med. Heinz Reichmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Opicapon ist ein neuer selektiver Hemmer der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), der peripher im Darm wirkt und damit zu einer Erhöhung der Levodopa-Plasmaspiegel bei Co-Administration zu Levodopa und zu einem peripheren Dopa-Decarboxylasehemmer führt. Opicapon wurde mit dem Ziel entwickelt, eine hohe Inhibition der COMT zu erreichen und eine Zelltoxizität zu verhindern. Dies wurde dadurch erreicht, dass eine hohe Bindungsaffinität zum COMT Enzym gelang, so dass eine Wirksamkeit von Opicapon länger als 24 Stunden vorliegt, was wiederum zu einer einmal täglichen Anwendung befähigt (z. B. Rocha et al 2014;1). Die beiden anderen zugelassenen COMT-Hemmer, nämlich Entacapon wirkt ausschließlich wie Opicapon peripher und Tolcapon peripher und zentral. Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass Opicapon eine deutlich längere COMT-Hemmung als Tolcapon und Entacapon erlaubt (1). Die Absorption ist oral. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber durch Sulfatierung und Glucuronidierung. Ausgeschieden wird Opicapon über die Galle und zu einem ganz kleinen Anteil über die Niere. Auch bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig und eine Anwendungseinschränkung gilt lediglich für Patienten mit schwerer hepatischer Störung. Es liegen zwei hochrangig publizierte klinische Studien vor (2,3), nämlich die so genannte BIPARK I und BIPARK II Studien. In beiden Studien wurde die Effektivität und Sicherheit von Opicapon bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom und Wearing off zusammen mit L-Dopa/Dopa-Decarboxylasehemmer doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert, multizentrisch studiert. In der so genannten BIPARK I Studie wurde zusätzlich ein aktiver Komparator, nämlich Entacapon, mit untersucht. Somit enthielt die BIPARK I Studie Patienten, die doppelblind Opicapon</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. med. Heinz Reichmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5 mg, Opicapon 25 mg, Opicapon 50 mg, 200 mg Entacapon bzw. Placebo erhielten. In der BIPARK II Studie wurde lediglich Opicapon 25 mg mit Opicapon 50 mg bzw. Placebo verglichen. Beide Studien hatten einen Beobachtungszeitraum von 3 Monaten. Die BIPARK I Studie zeigte insbesondere für Opicapon 50 mg eine hoch signifikante Verringerung an Off-Zeit, korrespondierend mit einer Verbesserung der On-Zeit. Die On-Zeit war nur in wenigen Fällen mit einer störenden Dyskinesie verbunden. Im Doppelblind-Assessment waren sowohl die Untersucher als auch die Patienten doppelblind der Meinung, unter Opicapon eine motorische Verbesserung erreicht zu haben. Objektiviert wurde das mittels der UPDRS Teil III (motorischer Score) und Teil II (Activities of daily living). Bezüglich der Effektivität war in der BIPARK I Studie eine bessere Wirksamkeit des Opicapon gegenüber Entacapon gegeben, wobei die Studie lediglich für eine Nichtunterlegenheit gepowert war. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils war mit Ausnahme des o. g. Auftretens von Dyskinesien bei vereinzelt Patienten keine nennenswerte Nebenwirkung festzustellen, so dass daraus geschlossen werden darf, dass Opicapon keines laborchemischen oder apparativen Monitorings bedarf. Konkret sind weder Laborkontrolluntersuchungen noch z. B. EKG Analysen notwendig. In einer Verlängerungsstudie von einem Jahr bei Patienten, die in der BIPARK I bzw. BIPARK II Studie eingeschlossen worden waren, zeigte sich bei den zuvor mit Placebo therapierten Patienten eine weitere Verbesserung der Effektivität, was auch für bereits mit Opicapon therapierte Patienten galt, so dass wir über eine Beobachtungszeit von zunächst 3 Monaten im Doppelblind-Design und dann über 1 Jahr in offenen Design verfügen. Auch innerhalb dieser 1 Jahres Nachbeobachtungszeit zeigten sich keine nennenswerten Nebenwirkungen und insbesondere konnte ein Persistieren der Effektivität von Opicapon nachgewiesen werden.</p>	<p>Weder in den ON- noch in den OFF-Zeiten konnte eine Über- oder Unterlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon gezeigt werden. Studienarme mit Placebothherapie sind nicht bewertungsrelevant.</p> <p>Da die offene Extensionsphase keinen Kontrollarm beinhaltet, ist sie zur Beurteilung eines Zusatznutzens ungeeignet.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. med. Heinz Reichmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Die randomisierte Doppelblind-Phase der Studie ist mit einer Studiedauer von nur 14 – 15 Wochen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ausreichend lang.</i></p> <p>Bemerkung: Bezüglich dieser Aussage ist zu betonen, dass bei Konzeption der Studie und auch noch bei Studienbeginn keine Gelegenheit bestand, mit dem G-BA Kontakt aufzunehmen, um sich über die Studie beraten zu lassen, da sich damals der G-BA noch in der Aufbauphase befand. Richtigerweise hat sich somit die herstellende Firma auf die Richtlinien der EMA bezogen, die eine dreimonatige Doppelblindphase, bevorzugt zusammen mit einem bereits sich auf dem Markt befindlichen, ähnlichen Produkt verlangt. Dieser Vorgabe der Europäischen Medizinischen Agentur (EMA) kam der Hersteller nach, da er richtigerweise Entacapon, den sich bereits auf dem Markt befindlichen peripheren COMT-Hemmer, als Komparator wählte. Tolcapon wäre aus meiner Sicht die schlechtere Vergleichssubstanz gewesen, weil Tolcapon nicht nur peripher, sondern auch zentral wirksam ist und insbesondere durch die beobachteten Leber- toxisch bedingten Todesfälle ein zu hohes Risiko in einer Doppelblind-Studie bedeutet hätte. Bei Verwendung von Tolcapon hätte der Hersteller ein Abbrechen der Studie durch Todesfälle im Tolcapon-Studienarm nicht ausschließen können. Somit ist aus meiner Sicht die kritische Würdigung des G-BA, dass die Studie eine zu kurze Laufzeit hatte, aus Sicht der damaligen Zeit nicht vertretbar.</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studiedauer 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.</p>
<p><i>Ein Zusatznutzen von Opicapon ist nicht belegt, da der pU keine relevanten Daten vorgelegt hat.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus meiner Sicht kann Opicapon für sich in Anspruch nehmen, im Gegensatz zu Tolcapon, was der Patient dreimal pro Tag einnehmen muss und insbesondere zu Entacapon, was mit jeder Levodopa-Dosis einzunehmen ist, das heißt, 5 – 7 x Tag appliziert</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dr. med. Heinz Reichmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird, mit der einmal täglichen Gabe eine deutlich bessere Compliance und Adhärenz von Seiten der Patienten erwarten zu lassen. Darüber hinaus muss diese Substanz nicht morgens mit vielen anderen Medikamenten eingenommen werden, sondern sie wird abends vor dem Zu Bett gehen, konkret 1 Stunde nach der letzten Levodopa-Dosis, appliziert. Somit ist von einer hohen Adhärenz bei unseren Parkinson erkrankten Patienten auszugehen. Zum Zweiten ist im Rahmen der BLPARK I Studie gezeigt worden, dass Opicapon effektiver als Entacapon ist und insbesondere die zur Zulassung eingereichte 50 mg Dosis diese Superiorität oder zumindest die gleiche Effektivität wie Entacapon aufweist. Zusätzlich konnte in der Extensionsstudie ein Persistieren dieser Effektivität und insbesondere ein fehlendes Auftreten von nennenswerten Nebenwirkungen dokumentiert werden. Letzteres ist insbesondere im Vergleich zu Tolcapon zu erwähnen, da unter Tolcapon lebertoxizitätsbedingte Todesfälle zu beklagen waren. Im Vergleich zu Opicapon weist das bisher zugelassene Entacapon wesentlich nennenswertere Nebenwirkungen, insbesondere eine Rotfärbung des Urins und schwere Durchfälle bei manchen Patienten auf, die so bei Opicapon nicht erwartet wurden. Zusammenfassend ist somit aus meiner Sicht eine Überlegenheit des Opicapon bezüglich Effektivität und Sicherheit im Vergleich zu dem bislang zugelassenen Entacapon gegeben.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine

Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Rocha JF, Falcao A, Santos A et al. Effect of Opicapone and Entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. *Eur J. clin. Pharmacol* (2014) 70:1059-1071
2. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2015
3. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients with Parkinson's Disease and motor Fluctuations, A Randomized Clinical Trial. *Jama Neurol.* doi:10.1001/jamaneurol.2016.4703

#### 5.4 Stellungnahme Professor Odin

Datum	16. Januar 2017
Stellungnahme zu	Opicapon/Ongentys®
Stellungnahme von	<i>Professor Per Odin, Chefarzt, Neurologie, Klinikum-Bremerhaven und Professor, Klinische Neurowissenschaften, Universität Lund, Schweden</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Per Odin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Levodopa (L-Dopa) ist nach wie vor das wirksamste Medikament zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (PD). Die L-Dopa-Behandlung wird jedoch durch die Entwicklung von motorischen Schwankungen ("wearing-off") und/oder Dyskinesien bei einer Mehrheit der Patienten bereits innerhalb von 5–10 Jahren kompliziert. COMT-Hemmer hemmen die Wirkung von Catechol-O-Methyltransferase (COMT), und unterstützen dadurch eine kontinuierlichere Abgabe von Levodopa. COMT-Inhibitoren werden heute üblicherweise als Zusatz zu Levodopa bei PD-Patienten zur Verbesserung der "Wearing off"-Symptome verwendet. Bisher sind zwei COMT-Inhibitoren auf dem Markt erhältlich, Tolcapon und Entacapon. Entacapon hat eine relativ kurze Wirkungs-dauer und wird daher mit jeder Levodopa-Dosis entweder als separate Tablette oder als Zugabe in einer Kombinationstablette mit Levodopa und Carbidopa gegeben. Tolcapon scheint wirksamer als Entacapon zu sein, mit hoher Hemmung der COMT-Aktivität, zentraler Wirkung und längerer Wirkdauer. Tolcapons Gebrauch ist jedoch durch seine möglichen hepatotoxischen Effekte begrenzt worden, die eine strenge Überwachung der Leberenzymaktivität notwendig macht. Dies hat zu einer sehr eingeschränkten Verwendung von Tolcapon geführt. Ein klinisch hoch relevanter Nebeneffekt von sowohl Entacapon wie Tolcapon sind Diarrhoen, die sich bis zu 2–4 Monate nach Behandlungsbeginn entwickeln können.</p> <p>Opicapon ist ein neuartiger, lang wirksamer, peripherer COMT-Inhibitor, der als adjunktive Behandlung zur L-Dopa-Therapie bei Patienten mit motorischen Schwankungen zugelassen ist. In 14- bis 15-wöchigen Doppelblindversuchen und in 1-jährigen offenen Verlängerungsstudien in dieser Population hat sich gezeigt, dass Opicapon wirksam und all-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Professor Per Odin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemein gut verträglich ist (Studien: BIPARK I und II). Während der doppelblinden Phase lieferte das Opicapon signifikant stärkere Verbesserungen der motorischen Fluktuationen als das Placebo, wobei diese Verbesserungen denjenigen mit Entacapon nicht unterlegen waren.</p>	
<p><b><u>Stellungnahme zu entsprechenden Aspekten</u></b></p> <p><b>Mögliche Vorteile von Opicapon.</b></p> <p><b>A. Wirkung</b></p> <p>A1. Opicapone hat eine lange Wirkdauer, die eine einmal tägliche Verabreichung ermöglicht. Die einmal tägliche Verabreichung hat sich gegenüber der multiplen täglichen Verabreichung in der PD bezüglich Compliance als ein großer Vorteil erwiesen. Dies ist eindeutig ein Vorteil gegenüber Entacapon, wenn Entacapon als separate Tablette gegeben wird. So kann die einmal tägliche Verabreichung von Opicapon den Vorteil bieten, dass dies leicht mit jeder L-Dopa-Therapie kombiniert werden kann, einschließlich aller Dosierungen von L-Dopa sowie der Behandlung mit löslichen L-Dopa (Madopar LT) und Formulierungen mit langsamer Freisetzung.</p> <p>A2. Es gibt mehrere Hinweise in der BIPARK I-Studie, dass Opicapon eine stärkere klinische Wirkung als Entacapon haben kann (könnte in etwa der gleichen Größenordnung wie Tolcapon sein); die BIPARK I-Studie bestand aus einer 14–15-wöchigen Doppelblindphase (in der Opicapon (5, 25, 50 mg), Entacapon und ein Placebo verglichen wurden sowie eine offene Verlängerung bis zu einem Jahr, wo alle Patienten auf Opicapon eingestellt waren (432 Patienten). Signifikant mehr Opicapon- als Entacapon-Empfänger erlebten Verbesserungen (minimale bis sehr viel verbesserte Ratings) von Baseline bis Studienende in "Clinician's and Patient's Global Impression of Change" (IGAC und SGAC). Es gab auch eine Tendenz (nicht signifikant) zu einer stärkeren</p>	<p>Effekte der unterschiedlichen Dosierungsschemata auf patientenrelevante Endpunkte wurden in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Untersuchungen nicht adressiert.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Professor Per Odin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verringerung der "off"-Zeit und Verlängerung der "on"-Zeit mit Opicapon im Vergleich zu Entacapon in der Doppelblindphase. Der Anteil der "Off"-Zeit-Responder (Verringerung der "off"-Zeit mit mindestens 1 Stunde) war bei Opicapon signifikant größer als bei dem Placebo, jedoch nicht für Entacapon gegenüber des Placebos. In der Open-Label-Erweiterung bis zu einem Jahr erlebten die Patienten, die von der adjuvanten Entacapon zum adjunktiven Opicapon wechselten, deutliche Verbesserungen bei den motorischen Schwankungen.</p>	<p>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 gegenüber Entacapon.</p> <p>Da die offene Extensionsphase keinen Kontrollarm beinhaltet, ist sie zur Beurteilung eines Zusatznutzens ungeeignet.</p>
<p><b>B Nebenwirkungen</b></p> <p>Insgesamt wurde Opicapon in beiden Studien, mit geringer Inzidenz schwerer Nebenwirkungen, gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung waren Dyskinesien, die vermutlich mit einer begrenzten Reduktion der L-Dopa-Dosis bei Patienten zusammenhängen, die auf eine Opicapon-Therapie eingestellt wurden.</p> <p>B1. Es gab keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Leberfunktion in irgendeiner der Studien. Zwei Prozent der Opicapon- und 3,5 % der Placebo-Empfänger erlebten leberbedingte unerwünschte Ereignisse während der Doppelblindphase. Nach 14–15 Wochen Behandlung gab es keine klinisch relevanten Veränderungen von Beginn der Baseline bis zum Studienende bezüglich hepatischer Laborparameter. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber Tolcapon, wo schwere Leberschäden, einschließlich fulminantem Leberversagen mit dem Tod, bekannt sind.</p> <p>B2. Es waren keine Fälle von schwerem Durchfall zu sehen, weder in der Doppelblind- noch in der Extensionsphase. In der Doppelblindphase der BIPARK II-Studie zeigten 3,3 % der mit Opicapon behandelten Patienten und 2,2 % der mit Placebo behandelten Patienten Durchfaller-</p>	<p>Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen wie beschrieben vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer betrachtet werden. Innerhalb der Doppelblindphase 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; <math>p = 0,293</math>) und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (4,3 % vs. 6,6 %; <math>p = 0,533</math>) beobachtet. Auch bei den jeweils numerisch häufiger unter Opicapon auftretenden Dyskinesien (15,7 % unter Opicapon vs. 8,2 % unter Entacapon; <math>p = 0,080</math>) und psychiatrischen Erkrankungen (Systemorganklasse nach MedDRA; 15,7 % unter Opicapon vs. 8,2 % unter Entacapon; <math>p=0,080</math>) wurde keine statistische Signifikanz festgestellt. Die Erfassung der Dyskinesien als unerwünschte Ereignisse entspricht somit den Ergebnissen des UPDRS Teil IV.</p>

Stellungnehmer: Professor Per Odin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>krankungen. In der Doppelblindphase der BIPARK I und der Open-Label-Phase der BIPARK I- und II-Studien lag die Frequenz der Diarrhoen unter 3 %. Dies ist ein großer Vorteil zu sowohl Entacapon als auch Tolcapon. Bei der Einnahme von Entacapon treten Diarrhoen bei ungefähr 10 % der Patienten auf, in 1,3 % waren das ausgeprägte Diarrhoen [1]. Bei der Einnahme von Tolcapon wurden Diarrhöe von bis zu 26 % der Nutzer berichtet, was ein Absetzen der Behandlung in etwa 5–10% der Patienten notwendig machte [2].</p>	
<p><b>Studiendesign</b></p> <p>Die Länge der Doppelblindphasen der Studien BIPARK I und II wurde diskutiert. Es wurde argumentiert, dass diese 6 Monate statt 14–15 Wochen sein sollten. Ich sehe keinen vernünftigen Grund für dieses Argument. Bei M. Parkinson werden die symptomatischen Effekte auf "off" - Zeit (<i>primary outcome</i>) in der Regel innerhalb von Stunden bis zu wenigen Tagen nach der Einführung einer Therapie gesehen. Dieser Effekt ist dann normalerweise über Monate stabil. Auch die Effekte auf die anderen Endpunkte, die in diesen Studien verwendet werden, dürften bei 14–15 Wochen stabil sein. Ich sehe keinen Grund, eine längere Doppelblindphase als 14–15 Wochen durchzuführen. Dies ist auch eine typische Länge von Studien über symptomatische PD-Therapien (siehe z. B. Doppelblindstudien an Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel [3]).</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer 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.</p>
<p>Zusammenfassend hat Opicapon starke Vorteile gegenüber der wichtigsten bestehenden Alternative, Entacapon, in Form von:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Eine einmal tägliche Einnahme.</li><li>2. Eine möglicherweise stärkere klinische Wirkung.</li><li>3. Minimales Risiko für Diarrhoen.</li></ol> <p>Gegenüber Tolcapon hat Opicapon den Vorteil von:</p>	

Stellungnehmer: Professor Per Odin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Keine hepatotoxischen Effekte.</p> <p>2. Einmal tägliche Einnahme.</p> <p>3. Minimales Risiko für Diarrhoen.</p> <p>Meine Einschätzung ist, dass Opicapon klinisch relevante Vorteile gegenüber den anderen COMT-Hemmer hat und daher eine gute Möglichkeit besteht, dass sich dieses Medikament zu einem großen COMT-Hemmer auf dem Markt entwickeln kann.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine

Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Drugs-com (2017): Entacapone Side Effects. [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <https://www.drugs.com/sfx/entacapone-side-effects.html>.
2. Drugs-com (2017): Tolcapone Side Effects. [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <https://www.drugs.com/sfx/tolcapone-side-effects.html>.
3. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. (2014): Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol*; 13(2):141-9.

## 5.5 Stellungnahme Professor Müller

Datum	13. Januar 2017
Stellungnahme zu	Opicapon/Ongentys®
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Thomas Müller</i> <i>Alexianer St. Joseph Berlin-Weißensee GmbH</i> <i>13088 Berlin</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Prof. Dr. med. 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 2016 mehr als 400 stationäre Behandlungen mit Parkinson-Patienten abgerechnet, wobei 318 Patienten im Rahmen der Komplexbehandlung B49 Z stationär betreut wurden.</p> <p>Für klinisch tätige und somit auch Parkinson-Patienten täglich versorgende Ärzte steht neben der Verbesserung der Motorik vor allem auch ein immer zu verifizierender, stabilisierender Effekt auf Schwankungen motorischer aber auch nichtmotorischer Symptome, wie z. B. Apathie, Antriebsminderung, Lebensmut, Stimmung, im Vordergrund.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die Aussage von Patienten selbst zu einer Therapie oder einem Medikament höher einzustufen als irgendwelche Formalien, z. B. zu Studiendauern, in der artifiziellen Studien- und Statistikwelt.</p> <p>Letztendlich entscheiden nur der Patient, der betreuende Angehörige und der behandelnde Facharzt über den Wert einer Therapie in der realen Welt und niemand anders.</p> <p>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</p>	<p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zugelassene Anwendungsgebiete,</li> <li>2. medizinischer Nutzen,</li> <li>3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,</li> <li>4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,</li> <li>5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,</li> <li>6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.</li> </ol> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Bereich der medikamentösen Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung auch der eingeforderte Fokus einer Verbesserung der Motorik, bzw. der damit eng assoziierten, motorischen Fluktuationen, noch den Wert einer Substanz in der täglichen Versorgungsmedizin widerspiegelt.</p> <p>Generell ist die Therapie des idiopathischen Morbus Parkinson 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. 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.</p> <p>Opicapone (ONGENTYS®) wird seit Verfügbarkeit 10/2016 hier zunehmend eingesetzt. Meine Mitarbeiter und ich haben bisher mit dieser Substanz sehr positive Erfahrungen in Kombination mit allen anderen Parkinsonmedikamenten, die nicht die Catechol-O-methyltransferase (COMT) hemmen, machen können.</p> <p>Ein Potential von Opicapone liegt darin, dass so die Komplexität der Levodopatherapie durch die kontinuierliche Hemmung der COMT im Gegensatz Entacapone oder Tolcapone vereinfacht wird.<sup>(1)</sup> Dies bedeutet auch langfristig eine verbesserte Compliance und Akzeptanz einer Therapie bei Patienten, was in der täglichen Praxis generell ein sehr großes Problem darstellt.<sup>(1)</sup></p>	<p>von Opicapone 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 vorgebrachten 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thomas Müller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somit ist Opicapon auch wegen der geringeren notwendigen Einnahmehäufigkeit den bis 10/2016 verfügbaren COMT-Hemmern überlegen.<sup>(1)</sup> Metaanalysen oder statistische Betrachtungen aus der künstlichen Studienwelt in Form von Subgruppenanalysen, „sogenannten Cochrane“ Analysen oder darauf basierende Leitlinien („Guidelines“) spielen in der Versorgungsmedizin keine Rolle.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind Zulassungsbeschränkungen, die den Einsatz einer pharmakologisch einzigartigen Substanz nur auf Grund des Vorliegens von positiv verlaufenden, randomisierten Studien im Sinne einer so genannten „Evidenz basierten“ Medizin vorschreiben, in der täglichen Praxis der medikamentösen Parkinsontherapie realitätsfern und nicht als pragmatisch im Sinne der Versorgungsmedizin anzusehen. Hier wird auch David Sackett fehlinterpretiert, der als „Pate“ der „Evidenz basierten Medizin“ auf den Wert der individuellen klinischen Erfahrung immer hingewiesen hat.</p> <p>Dazu zählt auch, wenn nur theoretisch - vorwiegend nur statistisch arbeitende - Institute mit Hilfe von sogenannten Sachverständigen, die im Rahmen ihrer schon lange zurückliegenden beruflichen Tätigkeit, keine wissenschaftliche sowie praktische Expertise zur Therapie von Parkinson-Patienten aufweisen können, wegen Formalien, wie z. B. zu kurze Studiendauern, zu einem anderen Schluss kommen.</p> <p>So wird von IQWiG Mitarbeitern ein sogenanntes „Health Technology Assessment“ in Europa propagiert und der „Trend zur Harmonisierung in Europa“ propagiert. Andererseits sieht sich das IQWiG nicht einmal in der Lage, vorgegebenen EMA Vorgaben zu folgen und fordert eine 26 wöchige Studiendauer. Hier tritt die Fragwürdigkeit des IQWiG als ein pseudowissenschaftliches Institut und Instrument zur Preisregulation zu Tage. Dann kann man die sogenannte Nutzenbewertung gleich lassen</p>	<p>Effekte der unterschiedlichen Dosierungsschemata auf patientenrelevante Endpunkte wurden in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Untersuchungen nicht adressiert.</p>

Stellungnehmer: *Prof. Dr. med. Thomas Müller*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und direkt den Preis, wie z. B. in Frankreich, verhandeln.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine

Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. Muller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 75(2), 157-174 (2015).

## 5.6 Stellungnahme Professor Jost

104

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: Dr. Oppmann			
Kopie			
Eingang: 18. Jan. 2017			
GF	M-VL	CS-V	AM
TC	Presi	EB-Vor	VPR

18. JAN. 2017  
Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Datum	10. Januar 2017
Stellungnahme zu	Opicapon
Stellungnahme von	Prof. Dr. Wolfgang Jost Chefarzt der Parkinson Klinik Ortenau Kreuzbergstr. 12-16, 77709 Wolfach

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Vorteil der COMT-Hemmer ist, dass man die Wirkung sofort erkennen kann. Es sind zur Beurteilung der symptomatischen Wirkung keine langen Studien erforderlich.</p>	
<p>COMT-Hemmer wirken peripher, in dem sie den peripheren Abbau von Levodopa zu 3-OMD reduzieren. Dementsprechend sollten sie auch nicht mit zentral wirksamen Substanzen wie Dopaminagonisten oder MAO-Hemmer verglichen werden. Die Substanzen wirken nicht kompetitiv sondern additiv.</p>	
<p>Tolcapon (TOL) und Entacapon (ENT) sind gut wirksame Substanzen, TOL ist wirksamer als ENT. TOL ist nur zugelassen als Mittel der zweiten Wahl, wegen der Gefahr von Lebertoxizität. Regelmäßige Leberwertkontrollen sind vorgeschrieben, was die Akzeptanz deutlich reduziert.</p> <p>ENT ist belastet durch die kurze Halbwertszeit, die starke Urinverfärbung (Farbe geht beim Waschen nicht aus der Wäsche) und die Gefahr der profusen Durchfälle, die Wochen nach der Aufdosierung auftreten kann und schwerwiegend verlaufen kann.</p> <p>Opicapon (OPI) hat eine vergleichbare Wirksamkeit und bedarf keiner Leberwertkontrollen. Dementsprechend dürfte den Einsatz von TOL weitgehend ersetzen. OPI hat aber auch keine Urinverfärbung, eine längere HWZ (1/die) und macht keine Durchfälle. Deshalb bietet es gegenüber ENT einen deutlichen Vorteil und wird medizinisch zu bevorzugen sein.</p>	

### **Ergebnis nach Prüfung (G-BA):**

Die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere Therapieoptionen, die jeweils als zweckmäßig erachtet werden.

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.

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen wie beschrieben vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer betrachtet werden. Innerhalb der Doppelblindphase 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; 15,7 % unter Opicapon vs. 8,2 % unter Entacapon;  $p=0,080$ ) wurde keine statistische Signifikanz festgestellt.

## 5.7 Stellungnahme Dr. med. Thonke

Datum	18.01.2017
Stellungnahme zu	Opicapon
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Sven Thonke, Chefarzt der Klinik für Neurologie, Klinikum Hanau GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Sven Thonke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Stellungnahme zu dem neuen COMT-Hemmer Opicapon zu der Auffassung, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Als Begründung wird bemängelt, dass eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen erforderlich sei, um einen Zusatznutzen ableiten zu können. Dies sei daher in der Zulassungsstudie BIPARK-I mit einer Studiendauer von nur 3 Monaten nicht ausreichend belegt.</p> <p>Hierzu möchte ich als klinischer Anwender von Opicapon folgende Stellungnahme abgeben: Der klinische Effekt einer symptomatischen Therapie der Parkinson-Krankheit wie es die Behandlung von end-of-dose-Fluktuationen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom entspricht, lässt sich erfahrungsgemäß sehr schnell feststellen, gerade dann, wenn vom ersten Tag der Behandlung an eine effektive wirksame Dosis gegeben werden kann und nicht erst eine schrittweise Aufdosierung notwendig ist, wie es im Fall von Opicapon der Fall ist, das von vornherein in einer Dosis von 50 mg täglich gegeben wird. Daher erscheint aus klinischer Sicht eine Beobachtungszeit von 3 Monaten zumindest in diesem Fall ausreichend. Opicapon ist eine klinisch wirksame Substanz, die im Vergleich zu den aktuell zugelassenen COMT-Inhibitoren Vorteile aufweist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Vergleich zu Entacapon besteht der Vorteil der täglichen Einmalgabe und insbesondere der Vorteil, dass die Substanz auch bei den Patienten angewandt werden kann,</li> </ul>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer 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.</p> <p>Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen wie beschrieben vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer betrachtet</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Sven Thonke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die unter Entacapon oder Tolcapon Diarrhöen entwickelt haben (dies trifft für etwa 10 % der mit Entacapon oder Tolcapon behandelten Patienten zu und hat in solchen Fällen eine erhebliche medizinische Relevanz). In der BIPARK-I und BIPARK-II-Studie kam es weder in der Doppelblindphase noch in der offenen Extensionsphase zu Durchfällen, die ein erhebliches Problem in der bisherigen Behandlung von COMT-Inhibitoren darstellen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Im Vergleich zu Tolcapon hat Opicapon den großen Vorteil einer fehlenden Hepatotoxizität.</li><li>- Bei Patienten mit einer intestinalen Therapie mit Duodopa-Gel über eine PEG-Sonde ist eine add-on-Gabe von Opicapon eine erfolgversprechende Zusatztherapie bei Patienten, die trotz Duodopa Fluktuationen aufweisen. Hier haben wir erste positive Erfahrungen in der genannten Kombinationstherapie gemacht.</li></ul> <p>Als Chefarzt einer neurologischen Klinik mit ca. 300 stationären und etwa 400 ambulanten Patientinnen und Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom haben wir bislang sehr positive Erfahrungen mit Opicapon gemacht. Das Medikament ist aus den oben genannten Gründen eine deutliche Bereicherung in der medikamentösen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom.</p>	<p>werden. Innerhalb der Doppelblindphase 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; <math>p = 0,293</math>) und der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (4,3 % vs. 6,6 %; <math>p = 0,533</math>) beobachtet.</p> <p>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.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.8 Stellungnahme Professor Arnold

Datum	19.01.2017
Stellungnahme zu	Opicapone/Ongentys®
Stellungnahme von	<i>Professor Dr. med. G. Arnold</i> Chefarzt Klinik für Neurologie Klinikum Sindelfingen-Böblingen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. G. Arnold, Klinikum Sindelfingen-Böblingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vor wenigen Tagen mir zur Kenntnisnahme gelangte Stellungnahme des IQWiG zum Produkt Opicapone ist in ihrer Gesamtheit unzureichend.</p> <p>Opicapone ist als Dritter in Deutschland verfügbarer COMT-Hemmer zur Behandlung des fortgeschrittenen Morbus Parkinson mit Wirkungsfluktuationen zugelassen. Es bestehen von Seiten der in der Parkinson-Therapie erfahrenen Ärzte erhebliche Probleme, derartige Patienten effektiv zu behandeln.</p> <p>Die bisherigen COMT-Hemmer Entacapone und Tolcapone sind unzureichend. Tolcapone hat im Rahmen der Zulassung erhebliche Sicherheitsprobleme gezeigt, die im Rahmen von toxischen Hepatitiden mit fatalem Ausgang mündeten. Aus diesem Grund hat die EMA die Anwendung und Verschreibung von Tolcapone an einschränkende Bedingungen (second line therapie, regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, die Gesamtzeit der Therapie, also möglicherweise lebenslang, Verschreibung durch spezialisierte Ärzte) geknüpft. Aus diesem Grunde kann, auch wenn die persönliche Erfahrung mit Tolcapone positiv ist, diese Substanz nicht als Vergleichssubstanz herangezogen werden.</p> <p>Entacapone erweist sich im klinischen Alltag als marginal nützlich.</p>	<p>Tolcapone 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. Tolcapone kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Entacapone wurde als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
<p>Der Gewinn der ON-Zeit ist, wie in der BIPARK-Studie, die vom pharmazeutischen Unternehmer (Bial) als Zulassungsstudie durchgeführt wurde, gezeigt wurde, gering und zeigt eine Verlängerung der Zeit mit guter Beweglichkeit (so genannte ON-Zeit) von circa einer Stunde pro Wachzeit</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. G. Arnold, Klinikum Sindelfingen-Böblingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pro Tag. Dieser Effekt ist gelegentlich geeignet, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern, dies gelingt jedoch nach eigener Erfahrung nur in der Minderheit der Fälle. Darüber hinaus ist bereits seit den Zulassungsstudien von Entacapone bekannt, dass erhebliche Verträglichkeitsprobleme darin bestehen, dass circa 20 % der Patienten an nicht beherrschbaren Diarrhoen leiden, die die dazu zwingen, die Behandlung zu beenden. Sicherheitssignale sind bei Entacapone hingegen nicht aufgetreten.</p> <p>Dem gegenüber zeigt die Studienlage von Opicapone weder nennenswerte Verträglichkeitsprobleme wie bei Entacapone noch nennenswerte Sicherheitsprobleme wie bei Tolcapone.</p> <p>Gleichzeitig ist im Verhältnis zu Entacapone die Wirksamkeit länger und beträgt je nach durchgeführter Studie (BIPARK-I und BIPARK-II) die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden) eine Verlängerung der ON-Zeit von ca. 1,5 bis 2 Stunden.</p>	<p>für Opicapone ableiten.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den bei diesem Krankheitsbild und insbesondere bei den im Anwendungsgebiet von Opicapone insbesondere relevanten motorischen krankheitsbezogenen Symptomen (ON/OFF-Zeit) keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p>
<p>Die persönliche Erfahrung mit Opicapone beginnt unmittelbar nach der Markteinführung in Deutschland. Es wurden mittlerweile in Sindelfingen circa 20 Patienten von Entacapone auf Opicapone umgestellt, mit dem Ziel, die Wirksamkeit der dopaminergen Therapie zu verbessern und die ON-Zeit in der Wachzeit zu verlängern. In allen Fällen konnte diese Umstellung ohne Probleme durchgeführt werden, das heißt keiner dieser Patienten hatte Verträglichkeitsprobleme. In allen Fällen wurde eine Verbesserung der Mobilität über den Tag verteilt erreicht. Sicherheitssignale sind nicht aufgetreten, wobei selbstverständlich zugegeben wird, dass angesichts der kurzen Beobachtungszeit von dreieinhalb Monaten diese Aussage mit Einschränkungen zu werten ist. Ein derartig problemloser Wechsel von Medikamenten ist in der mittlerweile 35-jährigen Erfahrung in der</p>	<p>Zusammenfassend ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen zu den Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Opicapone gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapone.</p> <p>Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer betrachtet werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. G. Arnold, Klinikum Sindelfingen-Böblingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung von Parkinson-Patienten dem Stellungnehmenden bisher niemals untergekommen.</p> <p>Dies gilt auch für das kürzlich zugelassene Safinamid.</p> <p>Die grundsätzliche Methodik des IQWiG zeigt sich, so legt es die Opicapone zugelegte Nutzenbewertung dar, seit 2012, als wir zum ersten Mal in einer anderen Sache eine Stellungnahme abgaben, in erschreckendem Maße unverändert. Im Falle von Opicapone stellt das IQWiG fest, dass eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen zur Feststellung eines Zusatznutzens zu kurz sei. Diese Behauptung wird weder belegt noch begründet und stellt primär eine Hypothese dar, die es zu untersuchen gelte. Nach klinischer Erfahrung ist diese Feststellung aber absurd. Dies gilt umso mehr als der pharmazeutische Unternehmer eine Verlängerungsphase vorgelegt hat, wo - auch wenn Sicherheitsaspekte im Vordergrund standen - klar dargelegt wird, dass der beschriebene Wirksamkeitsaspekt, nämlich die Verlängerung der ON-Zeit, sich im Laufe der Zeit nicht verliert, sondern sich eher auf verbessertem Niveau stabilisiert. Unabhängig von dem Begriff des Nutzens, der weiterhin nicht vernünftig definiert ist, scheint das IQWiG in den vergangenen Jahren keine Methode entwickelt zu haben, die bei lang andauernden chronischen Erkrankungen einen Zusatznutzen so definiert, dass er auch wissenschaftlich hinreichend solide untersucht werden kann. Placebokontrollierte doppelblinde Studien sind selbst bei hochmotivierten Parkinson-Patienten über maximal 9 Monate durchführbar, allerdings nur mit gesondertem Ethikvotum und in der Anfangsphase der Erkrankung, solange die Symptome gering ausgeprägt sind. Studien mit einer aktiven Vergleichssubstanz können nach eigener Erfahrung ebenfalls nur über zwei Jahre maximal durchgeführt werden, in seltenen Fällen auch über drei Jahre, aber auch hier nur dann, wenn es sich um Patienten in der Frühphase handelt. Patienten mit fortgeschritte-</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittel-anwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. G. Arnold, Klinikum Sindelfingen-Böblingen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nem Morbus Parkinson, wie sie der hier untersuchten Patientenpopulation entsprechen, benötigen im täglichen Leben eine Medikationsanpassung allerdings alle 3 bis 6 Monate. Die Zahl der Störeinflüsse durch Medikationsänderungen wäre daher so groß, dass ein sinnvolles statistisches Ergebnis kaum zu erreichen sein dürfte. Nach Auffassung des Stellungnehmenden ist daher die Arbeitshypothese des IQWiG, dass die Beobachtungszeiten mit 14 bis 15 Wochen zu kurz sind, schlichtweg falsch. Studiendaten legen eindeutig nahe, dass in dieser Zeit, die für die Beurteilung des Medikamentes vollkommen ausreicht, sowohl ein bessere Wirksamkeit als auch eine bessere Verträglichkeit gegenüber Entacapone dargelegt worden ist.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine

Stellungnahme

## 5.9 Stellungnahme Professor Gerlach

Datum	22. Januar 2016
Stellungnahme zu	Opicapon (Parkinsonkrankheit), IQWiG-Bericht-Nr. 470
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. rer. nat. Manfred Gerlach<sup>1,2,3,4</sup></p> <p><sup>1</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie</p> <p><sup>2</sup>Schatzmeister der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) e.V.</p> <p><sup>3</sup>Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Neuro-Psychopharmako-Therapie (GESENT) e.V</p> <p><sup>4</sup>Schatzmeister der Deutschen Parkinson-Gesellschaft (DPG) e.V.</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Ergebnis der Nutzenbewertung durch das IQWiG</b></p> <p>Das Ziel des IQWiG-Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Opicapon, einem Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT)-Hemmer als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmstoffen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in Übereinstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer der auf dem Markt befindliche COMT-Hemmer Entacapon akzeptiert.</p> <p>Die Autoren des Berichts kamen zu dem Ergebnis, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten ungeeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wurde damit begründet, dass die randomisierte Doppelblindphase der aktiv kontrollierten Parallelgruppenstudie (Placebo, Opicapon bzw. Entacapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmstoffen), in der Patienten mit einer PK und End-of-Dose-Fluktuationen eingeschlossen wurden (Studie <b>BIPARK-1</b>), mit einer <b>Studiendauer</b> von nur 14 bis 15 Wochen</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die vorliegende <b>Nutzenbewertung nicht ausreichend lang</b> gewesen sei. Die Entscheidung wurde im Wissen der gültigen European Medicines-Agency (EMA)-Leitlinie getroffen [1].</p> <p><b>2. Stellungnahme zur Nutzenbewertung und Begründung, warum die Bewertung sachlich falsch ist</b></p> <p><b>Die mit der EMA-Leitlinie [1] begründete Ablehnung</b> der BIPARK-1-Studie ist <b>nicht stichhaltig</b>, da diese Leitlinie falsch interpretiert wurde. Das Design und die Dauer von Studien hängen nach dieser Leitlinie von den Zielen der jeweiligen Studie ab, als da sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Symptomatische Verbesserung bei PK-Patienten im Frühstadium (sog. De-novo-Patienten) bevor einer L-Levodopa-Therapie.</li><li>• Symptomatische Verbesserung bei PK-Patienten im fortgeschrittenen Stadium unter einer Levodopa-Therapie mit unzureichender Kontrolle der motorischen Symptome, motorischen Fluktuationen oder schweren, nicht vorhersehbaren und rasch sich verändernden motorischen Fluktuationen.</li><li>• Einfluss auf den Krankheitsverlauf oder späte motorische Fluktuationen.</li><li>• Hinauszögerung von späten motorischen Fluktuationen.</li></ul>	<p>Es wurde eine detaillierte Auswertung der Studie BIPARK-I und der dort erfassten patientenrelevanten Endpunkte vorgenommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hinauszögerung des Verlaufs der Erkrankung.</li><li>• Substituierung des neuronalen Zellverlustes.</li></ul> <p>In der <b>BIPARK-1-Studie</b> wurde der Einfluss von Opicapon auf die motorischen End-of-Dose-Fluktuationen durch Erfassung der „Off-Zeit“ bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der PK unter einer Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmstoff-Therapie im Vergleich zu Entacapon über einen Zeitraum von 14 bis 15 Wochen geprüft. Diese End-of-dose-Fluktuationen gehören zu den am häufigsten und im Verlauf der PK am frühesten auftretenden Formen der motorischen Fluktuationen, die sich durch ein Nachlassen der Wirkung von Levodopa, bedingt durch dessen metabolischen Abbau, in Form eines Wearing-off- oder End-of-Dose-Effektes manifestieren. COMT-Hemmer sind in der Lage, den metabolischen Abbau von Levodopa zu verlangsamen und damit die Wirkdauer von Levodopa zu verlängern, was in klinischen Studien durch die Erfassung der „Off-Zeiten“ gemessen wird. Entsprechend der <b>EMA-Leitlinie</b> [1] sollte die <b>Dauer solcher Studien mindestens drei Monate</b> ausschließlich der Titrationsphase sein.</p> <p>Für Studien an Patienten in sehr fortgeschrittenen Stadien mit schweren, nicht vorhersehbaren und rasch sich verändernden motorischen</p>	<p>Es wurde eine detaillierte Auswertung der Studie BIPARK-I und der dort erfassten patientenrelevanten Endpunkte vorgenommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fluktuationen oder Studien mit krankheitsmodifizierenden Therapien empfiehlt die EMA-Leitlinie [1], dass die Studiendauer ausreichend sein sollte, um einen Effekt nachzuweisen. Über die Dauer solcher Studien werden aber keine genauen Angaben gemacht. Es wird lediglich angemerkt, dass die Studiendauer bei De-novo-Patienten bis zu 24 Monate sein könnte und in Studien an bereits therapierten Patienten, in denen die motorische Verschlechterung, der Fortschritt der körperlichen Behinderung, das Verhindern von motorischen und nicht-motorischen Fluktuationen geprüft werden soll, die Studiendauer zwischen zwei und fünf Jahren liegen könnte.</p> <p><b>3. Schlussfolgerung</b></p> <p>Die Nichtberücksichtigung der BIPARK1-Studie zur Nutzenbewertung von Opicapon kann nicht aus der EMA-Leitlinie [1] abgeleitet werden. Die Ergebnisse der BIPARK1-Studie müssen deshalb für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p><b>4. Literaturverzeichnis</b></p> <p>1. Guidelines on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease. European Medicines Agency, 21 June 2012. EMA/CHMP(330418/ 2012 rev. 2, Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP)</p>	<p>Es wurde eine detaillierte Auswertung der Studie BIPARK-I und der dort erfassten patientenrelevanten Endpunkte vorgenommen.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine

Stellungnahme

### 5.10 Stellungnahme Professor Sieb

Datum	22.01.2017
Stellungnahme zu	Opicapone / Ongentys®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb Facharzt für Neurologie, Geriatrie Stralsund

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme berücksichtigt nicht ausreichend die großen praktischen Vorteile von Opicapone in der anti-Parkinson-Therapie im Vergleich zu beiden anderen bereits zugelassenen COMT-Hemmern (Entacapone, Tolcapone).</p> <p>Dieser Zusatznutzen kann jedoch in kontrollierten Therapiestudien nicht dargestellt werden.</p>	<p>Es wurde eine detaillierte Auswertung der Studie BIPARK-I und der dort erfassten patientenrelevanten Endpunkte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Entacapon vorgenommen.</p> <p>Effekte der unterschiedlichen Dosierungsschemata auf patientenrelevante Endpunkte wurden in den vorgelegten Untersuchungen nicht adressiert.</p>

Die Therapieadhärenz von Parkinson-Patienten ist schlecht, wozu es inzwischen eine umfangliche Literatur gibt (u.a. [1,3,4,5,6,7,8,9]). Gerade bei älteren Parkinson-Patienten erweist sich der Einsatz von Opicapone praktisch als vorteilhaft:

- Tablettengröße: Entacapone-haltige Tabletten lassen sich aufgrund der Größe schlecht schlucken.
- Einfache Therapieschemata sind gerade bei älteren Patienten wichtig, um Einnahmefehler zu vermeiden.
- Urinverfärbung: Entacapone führt zu einer auffällig orangenen Urinverfärbung, was die Patienten und deren Angehörige erfahrungsgemäß sehr beunruhigt. Opicapone verfärbt den Urin nicht.
- Durchfallneigung: Zu den typischen Nebenwirkungen von Entacapone ist das Auftreten von Durchfällen. Bei älteren Patienten führt der arzneimittel-induzierte Durchfall dann unnötigerweise zu einer gastroenterologischen Diagnostik. Beim Einsatz von Opicapone kommt es nicht zu Durchfällen.

- Bei Tolcapone sind engmaschig Laborkontrollen notwendig,

Somit ist nach meiner Auffassung ein großer praktischer Zusatznutzen bei Opicapone gegeben, um eine möglichst gute Therapieadhärenz zu erreichen. Es gilt [2]:

**Drugs don't work in patients who don't take them.**

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine

Stellungnahme

### Literatur

- [1] Daley DJ, Deane KH, Gray RJ et al. Adherence therapy improves medication adherence and quality of life in people with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 963-971
- [2] Osterberg I, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497
- [3] Richy FF, Pietri G, Moran KA et al. Compliance with pharmacotherapy and direct healthcare costs in patients with Parkinson's disease: a retrospective claims database analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2013; 11: 395-406
- [4] Shin JY, Habermann B. Medication Adherence in People With Parkinson Disease. *J Neurosci Nurs* 2016; 48: 185-194
- [5] Shin JY, Habermann B, Pretzer-Aboff I. Challenges and strategies of medication adherence in Parkinson's disease: A qualitative study. *Geriatr Nurs* 2015; 36: 192-196
- [6] Wei YJ, Palumbo FB, Simoni-Wastila L et al. Antiparkinson drug use and adherence in medicare part D beneficiaries with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2013; 35: 1513-1525
- [7] Wei YJ, Palumbo FB, Simoni-Wastila L et al. Relationships between antiparkinson medication nonadherence, regimen modifications, and healthcare utilization and expenditures. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 36-41
- [8] Wei YJ, Palumbo FB, Simoni-Wastila L et al. Antiparkinson drug adherence and its association with health care utilization and economic outcomes in a Medicare Part D population. *Value Health* 2014; 17: 196-204
- [9] Wright J, Walker J. Medication adherence in Parkinson's. *Br J Nurs* 2013; 22: 686-689

## 5.11 Stellungnahme Deutsche Parkinson Gesellschaft e.V.



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

Datum	21. Januar 2017
Stellungnahme zu	Opicapon/Ongentys®
Stellungnahme von	<i>Deutsche Parkinson Gesellschaft e. V.</i>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Parkinson Gesellschaft e. V.

	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die idiopathische Parkinson Krankheit ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Die Prävalenz liegt bei 100 bis 250/100 000 Einwohner und steigt altersabhängig in höherem Alter an.</p> <p>Levodopa in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor (L-Dopa) ist nach wie vor das wirksamste und nebenwirkungsärmste Medikament in der Behandlung der Parkinson Krankheit. Die Langzeitanwendung von L-Dopa wird allerdings durch Komplikationen wie motorischen Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien kompliziert.</p> <p>COMT (Catechol-O-Methyltransferase)-Inhibitoren sind in der Kombination mit L-Dopa bei Vorliegen von motorischen Wirkungsfluktuationen zugelassen. Durch die extrazerebrale Inhibition der COMT ist eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Levodopa im Plasma und eine Verlängerung dessen Halbwertszeit erreichbar. Entacapon ist ein rein peripher wirksamer COMT-Inhibitor. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 1-2,2 Stunden, sodass Entacapon in einer konstanten Dosis von 200 mg mit jeder L-Dopa-Dosis eingenommen werden sollte. Tolcapon besitzt im Vergleich zu Entacapon eine etwa doppelt so hohe Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit und somit höhere Wirksamkeit. Auch Tolcapon besitzt in den genehmigten Dosen von 3 x 100 mg und 3 x 200 mg eine periphere Wirkung. Zu möglichen Nebenwirkungen beider COMT-Hemmer zählen eine dunkle Verfärbung des Urins sowie eine ca.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Parkinson Gesellschaft e. V.

	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2-4 Monate nach Therapiebeginn einsetzende Diarrhoe (9-18 % der Patienten). Aufgrund der potentiell (extrem selten beschriebenen) schweren Hepatotoxizität ist Tolcapon Mittel der zweiten Wahl und soll unter Überwachung der Leberenzymaktivität nur dann eingesetzt werden, wenn Entacapon keinen hinreichenden Benefit erzielt.</p> <p>Opicapon ist ein neuartiger, peripherer, selektiver und reversibler COMT-Hemmer mit hoher Bindungsaffinität, welche zu einer geringen Komplex-Dissoziationsratenkonstanten sowie ausgeprägten (&gt;90%) und lang anhaltenden (&gt; 24 Stunden) COMT-Hemmung führt.</p> <p>Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon erfolgte in 14- bis 15-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien (BIPARK-I und BIPARK-II) mit nachfolgenden 1-jährigen offenen Extensionsphasen. Die BIPARK-I-Studie war zusätzlich verumkontrolliert. In der initialen Doppelblindphase der BIPARK-I-Studie wurde Opicapon mit Entacapon verglichen, in der anschließenden, offenen Verlängerungsstudie gab es keinen Kontrollarm. Während der Doppelblindphase zeigte Opicapon für die primäre Wirksamkeitszielgröße (Reduktion der OFF-Zeit) eine gegenüber Placebo überlegene klinische Wirksamkeit. Eine Nichtunterlegenheit von Opicapon 50 mg gegenüber Entacapon wurde nachgewiesen.</p>	

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Opicapon**

1. Das Studiendesign inkl. der Studiendauer ist geeignet, um eine Nutzenbewertung für Opicapon im Sinne der symptomatischen Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erheben. Symptomatische Effekte eines COMT-Hemmers auf die Reduktion der OFF-Zeit sind innerhalb von Stunden oder zumindest weniger Tagen nach Beginn der Therapie zu beobachten und unterliegen keiner „Toleranzentwicklung“. Die Nutzenbewertung von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfordert daher nicht zwingend die Erhebung von Langzeiteffekten.

2. Opicapon führt aufgrund der potenten (>90%) und lang anhaltenden (> 24 Stunden) COMT-Hemmung zu einer stärkeren Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Levodopa als Entacapon. In der Auswertung der sekundären Zielkriterien der BIPARK-I-Studie finden sich Hinweise für eine stärkere symptomatische Wirksamkeit von Opicapon gegenüber Entacapon. Opicapon zeigte für den Anteil der OFF-Zeit-Responder (Reduktion der OFF-Zeit von mindestens 1 Stunde) eine gegenüber Placebo signifikant überlegene klinische Wirksamkeit, jedoch nicht Entacapon. Signifikant mehr Patienten unter Opicapon als Entacapon erfuhren eine Verbesserung des Gesundheitszustands aus Sicht des Patienten und Arztes (gemessen anhand der Skalen CGI-C und PGI-C, clinician's und patient's global impression of change).

Im Rahmen der 1-jährigen Verlängerungsstudie konnte der Effekt von Opicapon auf die Verbesserung der motorischen Fluktuationen erhalten werden. Patienten, die von Placebo oder Entacapon auf Opicapon wechselten, erfuhren eine Verbesserung motorischer Fluktuationen.

3. Die Verträglichkeit von Opicapon war im Rahmen der Doppelblind- und 1-jährigen Verlängerungsphase der BIPARK-I-Studie gut. Opicapon wirkt nicht lebertoxisch, es fanden sich keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Leberfunktion. Weiterhin zeigten sich keine Fälle von schwerem Durchfall. Die Frequenz von Diarrhoen lag in der Doppelblind- und Extensionsphase unter 3%.

Zusammenfassend zeigt Opicapon im Vgl. zu Entacapon und Tolcapon ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Bei 9-18 % der Patienten kann unter Entacapon und Tolcapon meist 2-4 Monate nach Therapiebeginn eine -nach Absetzen reversible - Diarrhoe auftreten. Weiterhin sind unter Tolcapon aufgrund der potentiell (extrem selten beschriebenen) schweren Hepatotoxizität regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionsparameter (Transaminasenkontrolle Monat 1-12: 2-wöchentlich, Monat 13-18: 4-wöchentlich, ab Monat 19: 8-wöchentlich) von der EMA vorgeschrieben.

4. Aufgrund der hohen Bindungsaffinität und lang anhaltenden COMT-Hemmung muss Opicapon im Vgl. zu Entacapon und Tolcapon nur einmal täglich eingenommen werden. Eine einfache Kombination mit den verschiedenen Darreichungsformen von L-Dopa inkl. schnell löslichen und retardierten Präparaten ist hierdurch möglich. Dies bietet bei zu erwartender höherer Compliance einen versorgungsrelevanten Vorteil im Vergleich zu mehrfach täglichen Verabreichungsformen..

Zusammenfassend ist Opicapon ein neuartiger COMT-Hemmer mit besonderen pharmakologischen Eigenschaften, die eine einmal tägliche Verabreichung ermöglichen.

Durch den demographischen Wandel und der hohen Korrelation zwischen Alter und Auftreten der Parkinson Krankheit wird es nach Schätzungen von Dorsey bis zum Jahr 2030 zu einer Verdopplung der Erkrankungen weltweit kommen. Der geriatrische Anteil von Patienten mit Multimorbidität und kognitiven Defiziten bis hin zur Demenz nimmt zu. Aufgrund des vegetativen und neuropsychiatrischen Nebenwirkungsprofils von Dopaminagonisten steht dieser Patientenpopulation meist nur eine L-Dopa Therapie in Kombination mit Enzymhemmern des Abbaus von Levodopa zur Verfügung. Weiterhin schränken sicherheitsrelevante Nebenwirkungen wie exzessive Tagesmüdigkeit, Schlafattacken und Impulskontrollstörungen, die unter jeder dopamimetischen Therapie, aber gehäuft unter Dopaminagonisten auftreten können, die Anwendung dieser Präparate gerade bei jüngeren Patienten ein.

Opicapon kann aufgrund des guten Nutzen-Risiko Profils und der einfachen Anwendbarkeit klinisch relevante Vorteile gegenüber bestehenden Therapieoptionen inkl. der anderen zugelassenen COMT-Hemmern bieten.

Gezeichnet: Der Vorstand der Deutschen Parkinson Gesellschaft e. V.

## Literaturverzeichnis

1. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. Ferreira JJ et al. Lancet Neurology 2016; 15: 154-165.
2. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. Lees AJ et al. JAMA Neurology 2016, epub ahead of print.
3. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Idiopathisches Parkinson Syndrom. Entwicklungsstufe: S3, 2016. AWMF-Register-Nummer: 030-010.
4. Drugs-com (2017): Entacapone Side Effects. URL: <https://www.drugs.com/sfx/entacapone-side-effects.html>.
5. Drugs-com (2017): Tolcapone Side Effects. URL: <https://www.drugs.com/sfx/tolcapone-side-effects.html>.
6. Dorsey ER et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007; 68: 384-386.

Ergebnis nach Prüfung (G-BA):

Zu 1. 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 Morbiditätspunkte 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.

Zu 2. 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.

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.

Zu 3. Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen müssen wie beschrieben vor dem Hintergrund der kurzen Studiendauer betrachtet werden. Innerhalb der Doppelblindphase 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.

Zu 4. Effekte der unterschiedlichen Dosierungsschemata auf patientenrelevante Endpunkte wurden in den vorgelegten Untersuchungen nicht adressiert.

## 5.12 Stellungnahme Professor Schwarz

Datum	<< 21.01.2017>>
Stellungnahme zu	<< Opicapone >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Johannes Schwarz Klinik Haag, TU München >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Johannes Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prof. Dr. Johannes Schwarz, Chefarzt</p> <p>Ich bin seit 1989 als Neurologe tätig und beschäftige mich seit dieser Zeit vor allem mit Patienten, die an der Parkinson-Erkrankung leiden. Ich durfte die Spezialambulanzen/-kliniken für Bewegungsstörungen an den Universitäten in Ulm und Leipzig eigenverantwortlich aufbauen und leite seit 2011 einen entsprechenden Schwerpunkt an der Klinik in Haag. Ich habe mehr als 200 begutachtete wissenschaftliche Publikationen (mit-)verfasst und an zahlreichen klinischen Studien teilgenommen bzw. diese geleitet.</p>	
<p>Opicapone ist ein COMT-Inhibitor mit langer Halbwertszeit und bisher wenig spezifischen Nebenwirkungen. Die bisher zugelassenen COMT-Inhibitoren Tolcapone und Entacapone sind zwar in der Therapie gut etabliert, besitzen aber spezifische Risiken.</p> <p>Tolcapone zeigt eine gute Wirksamkeit und eine Halbwertszeit, die eine 3mal Gabe pro Tag erlaubt. Dies Medikament darf aber wegen Lebertoxizität nur bei Patienten eingesetzt werden, die nicht mit Entacapone behandelt werden können und bei denen regelmässige Kontrollen der Leberfunktion (Transaminasen) sichergestellt sind. Entacapone hat eine kurze Halbwertszeit und muss daher zu jeder L-DOPA-Gabe hinzugegeben werden. Die Anwendung wird durch die Wirksamkeit und auch spezifische Ne-</p>	<p>Tolcapone 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. Tolcapone kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Entacapone wurde als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Johannes Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
benwirkungen wie Diarrhoe limitiert [1-4].	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Johannes Schwarz

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>Anmerkung: Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat in seiner Dossierbewertung vom 22.12.2016 festgestellt, dass die vom Hersteller vorgelegten Daten unich geeignet seien einen Zusatznutzen von Opicapone gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Als Begründung wird angeführt, dass die Dauer der relevanten Studien von 14-15 Wochen zu kurz war [5, 6]. „Es werden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.“ Eine Begründung für diese Begrenzung wird nicht gegeben. Ich halte diese Festlegung für schwierig. Es wird in dem Dossier richtig festgestellt, dass die Parkinson-Erkrankung progredient ist. Dies bedeutet aber auch, dass mit zunehmender Krankheitsdauer auch die Intervalle der Dosisanpassung kürzer werden. RCTs haben den Nachteil, dass die Ausgangstherapie nicht geändert werden sollte, um eine relevante Aussage (Verum vs Placebo) treffen zu können. Dies bedeutet dann, dass bei fortgeschrittenen Patienten, die für die Beurteilung der Reduktion von OFF-Zeiten untersucht werden müssen, die Ausgangsmedikation konstant gehalten werden muss. Dies bedeutet für einen Teil der Patienten eine erhebliche Belastung (oder den vorzeitigen Stu-</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanelanwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer 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 Morbiditätspunkte 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Johannes Schwarz

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>dienabbruch). Dieses wird auch von den Ethikkommissionen kritisch beurteilt.</p> <p>Es steht ausser Zweifel, dass eine längere Studiendauer sinnvoll ist. Allerdings kann dies aus ethischen Gründen bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung nicht ohne eine Anpassung der Ausgangsmedikation durchgeführt werden. Letzteres wird valide Aussagen zu den primären Endpunkten der oben genannten Studien beeinträchtigen.</p> <p>Ist eine Studiendauer von 24 Wochen notwendig?</p> <p>In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird unterschieden in Patienten im Frühstadium und Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung [7].</p> <p>Die überwiegende Anzahl der Studien, die für die Empfehlungen herangezogen wurden, bei Patienten im Frühstadium hatten eine Dauer von &gt; 15 Wochen. Diese Studien wurden oft auch in Hinblick auf das Auftreten bestimmter Merkmale (Auftreten von Fluktuationen, etc.) durchgeführt, was nur bei ausreichender Dauer sinnvoll ist.</p> <p>Die Studien bei Patienten im Spätstadium mit Dopamin-Agonisten, MAO-B-Hemmern oder COMT-Inhibitoren hatten aber überwiegend eine Dauer von &lt; 15 Wochen. Als Beispiel werden hier nur die wichtigen Studien zu Entacapone der Vergleichssubstanz genannt [8-12].</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Johannes Schwarz

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>Eine Studiendauer &gt; 24 Wochen war bei der Erstellung der Leitlinien nicht relevant und ist auch bei der Wertung der Studien nicht berücksichtigt worden.</p> <p>In der klinischen Erfahrung muß die symptomatische Wirkung eines Medikamentes nach wenigen Wochen beurteilt werden. In der klinischen Praxis wäre es schwierig, ein zusätzliches Medikament zu verabreichen, welches nicht innerhalb von wenigen Wochen zu einer subjektiven und objektiven Besserung führt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Dauer von &lt; 24 Wochen der relevanten Studien kann bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung nicht als Begründung des fehlenden Zusatznutzens ausreichen.</p>	
	<p>Anmerkung: Opicapone ist ein wirksames Medikament, dass in den wenigen Monaten nach Zulassung bereits bei vielen Patienten zu einer Erleichterung geführt hat. Neben der Reduktion der OFF-Zeit und damit der Verbesserung der Lebensqualität ohne wesentliche Nebenwirkungen oder regelmäßige Laborkontrollen hat diese Substanz in unserer Erfahrung auch das Potential bei Patienten unter Duodopa-Therapie (LCIG) die Dosis niedrig zu halten, und damit erhebliche Kosten zu sparen (2. Kassette pro Tag).</p>	<p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Benabou, R. and C. Waters, *Hepatotoxic profile of catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease*. Expert Opin Drug Saf, 2003. **2**(3): p. 263-7.
2. Borges, N., *Tolcapone in Parkinson's disease: liver toxicity and clinical efficacy*. Expert Opin Drug Saf, 2005. **4**(1): p. 69-73.
3. Fabbri, M., M.M. Rosa, and J.J. Ferreira, *Clinical pharmacology review of opicapone for the treatment of Parkinson's disease*. Neurodegener Dis Manag, 2016. **6**(5): p. 349-62.
4. Deane, K.H., S. Spieker, and C.E. Clarke, *Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. CD004554.
5. Ferreira, J.J., et al., *Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet Neurol, 2015.
6. Lees, A.J., et al., *Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2016.
7. Neurologie, D.G.f. S3 Leitlinie Morbus Parkinson. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010I\\_S3\\_Parkinson\\_Syndrome\\_Idiopathisch\\_2016-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010I_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf) URL: .
8. Brooks, D.J., H. Sagar, and U.K.-I.E.S. Group, *Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74**(8): p. 1071-9.
9. Deuschl, G., et al., *Efficacy and tolerability of Entacapone versus Cabergoline in parkinsonian patients suffering from wearing-off*. Mov Disord, 2007. **22**(11): p. 1550-5.
10. Fenelon, G., et al., *Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study*. J Neural Transm (Vienna), 2003. **110**(3): p. 239-51.
11. Reichmann, H., et al., *Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations*. Acta Neurol Scand, 2005. **111**(1): p. 21-8.
12. Rascol, O., et al., *Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial*. Lancet, 2005. **365**(9463): p. 947-54.

### 5.13 Stellungnahme Dr. med. Themann

Datum	<< 23.Januar.2017 >>
Stellungnahme zu	<< COMT Hemmer Opicapon/ Markenname >>
Stellungnahme von	<< <i>Parkinsonspezialklinik der Klinik am Tharandter Wald/ Rehabilitationsklinik; Klinik für Neurologie des Diakoniewerk Zschadraß gGmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Themann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der COMT Hemmer Opicapon hat in den Zulassungsstudien sowohl gegen Placebo als auch gegen einen Vergleichsstoff signifikante Vorteile bezüglich motorischer Fluktuationen zeigen können, die in diesem Ausmaß von klinischen Bedeutung sind. Dabei zeigte die Wirkung nach 3 Monaten signifikant, auch nach einem Jahr zeigte sich kein Nachlassen der Wirksamkeit des Medikamentes, so dass der Ausgangswert auch nach dieser Zeit trotz des progredienten Charakters der Erkrankung nicht erreicht wurde. Das Ausmaß der Bewegungsverbesserung entspricht in etwa den Verbesserungen die auch durch MAO-B Hemmer erreicht werden können.</p> <p>Hervorzuheben ist in diesen Studien das fluktuierende Patienten, die unter anderem mit MAO-B Hemmer, Dopaminagonisten, Glutamatantagonisten oder auch Anticholinergika behandelt worden waren sich, dieser Effekt darstellte und somit insbesondere für fortgeschrittene Parkinsonpatienten, die bereits einer mehrfachen medikamentösen Therapie unterliegen, von Bedeutung ist.</p> <p>Unsere persönlichen Erfahrungen die sich auf ca. 30 Patienten beziehen zeigten, dass sich insbesondere Patienten mit motorischen Fluktuation und Dyskinesien im Sinne eines L-Dopa- Spätsyndroms sehr von dieser Therapie profitieren können. Die klinische Handhabung der Umstellung gestaltete sich sehr einfach, Nebenwirkungen wie wir sie von den beiden anderen COMT Hemmern kennen (Diarrhoe, Urinverfärbung) traten nicht auf. Bei 2 Patienten konnte durch Anwendung von Opicapon statt Entacapon die zuvor geplante Einstellung auf eine Duodopa bzw. Apomorphinpumpe bis zum jetzigen Zeitpunkt verzögert werden. Nach wie vor sind die Patienten sehr zufrieden mit dieser me-</p>	<p>Da die offene Extensionsphase keinen Kontrollarm beinhaltet, ist sie zur Beurteilung eines Zusatznutzens ungeeignet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Themann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dikamentösen Einstellung. Auch die in den Studien beobachtete sehr gute Responderrate konnte in unserer persönlichen Erfahrung nachvollzogen werden.</p> <p>Somit steht zusammengefasst mit Opicapon insbesondere für Patienten mit L-Dopa- Spätsyndrom ein Medikament zur Verfügung, auf das wir nicht verzichten möchten.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

#### 5.14 Stellungnahme Professor Poewe u.a.

Datum	17.01.2017
Stellungnahme zu	OPICAPON / ONGENTYS
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Werner POEWE, Direktor der Univ.-Klinik für Neurologie Medizinische Universität Innsbruck im Namen der Autoren von BIPARK-I *</i>

\* Prof. Joaquim J Ferreira, MD  
Prof. Andrew Lees, MD  
Prof. Werner Poewe, MD  
Prof. Olivier Rascol, MD  
for the BIPARK-I investigators

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Werner POEWE, im Namen der Autoren von BIPARK-I

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich gebe diese Stellungnahme auf der Grundlage meiner langjährigen klinisch-wissenschaftlichen Beschäftigung mit der Parkinson-Krankheit und insbesondere meiner persönlichen Teilnahme an zahlreichen Medikamentenstudien zum Morbus Parkinson ab. Insbesondere war ich persönlich seit den 1990iger Jahren in Studien zum Einsatz von COMT-Hemmern zur Behandlung von Wirkungsfluktuationen bei L-Dopa-behandelten Parkinson-Patienten in Planung und Durchführung involviert und bin einer der Autoren der BIPARK-I-Studie von OPICAPON. Ich gebe diese Stellungnahme auch im Namen meiner eingangs angeführten Ko-Autoren dieser Studie ab.</p> <p>Opicapon ist ein peripher wirksamer, selektiver Hemmstoff, der Catechol-O-Methyltransferase (COMT), d.h. jenes Enzyms, welches bei kombinierter Verabreichung von L-Dopa und Decarboxylase-Hemmern wesentlich für den peripheren Metabolismus von L-Dopa verantwortlich ist. Die pharmakologische Hemmung der COMT-Aktivität ist mit einer Verlängerung der Halbwertszeit von L-Dopa und Erhöhung der Bioverfügbarkeit verbunden. Diese pharmakologische Wirkung bildet die Basis für den Einsatz von COMT-Hemmern bei Parkinson-Patienten mit L-Dopa bezogenen Wirkungsfluktuationen. Bisher sind zwei Präparate dieser Substanzklasse für die Kombinationstherapie mit L-Dopa bei Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Fluktuationen zugelassen: Entacapon und Tolcapon. Tolcapon wurde vorübergehend wegen Le-</p>	<p>Hinsichtlich der COMT-Inhibitoren Entacapon und Tolcapon ergibt sich aus der Zulassung ein vorrangiger Einsatz von Entacapon. Tolcapon</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Werner POEWE, im Namen der Autoren von BIPARK-I

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bertoxizität in der EU vom Markt genommen und ist zwischenzeitlich wieder als Zweitlinientherapie und unter engmaschigen Kontrollen der Leberfunktion zugelassen. Entacapon stellt zur Zeit den COMT-Hemmer der ersten Wahl in der genannten Behandlungsindikation dar, ist jedoch schwächer wirksam als Tolcapon (Stowe et al, 2011) und wegen seiner kurzen Halbwertszeit mit jeder einzelnen L-Dopa-Dosis zu geben. Eine orangene Urinfärbung ist die häufigste Nebenwirkung und zwischen 3% und 5% der Patienten müssen die Therapie wegen massiver Diarrhoen abbrechen.</p> <p>Es besteht zweifellos ein Bedarf an besser wirksamen und verträglichen COMT-Hemmern. Die vorliegende Bewertung des IQWiG unterschätzt meines Erachtens diesen Bedarf und insbesondere die Hinweise für einen möglichen Zusatznutzen von Opicapon im Vergleich zu Entacapon wie sie die vorliegenden klinischen Studiendaten zu Opicapon nahelegen.</p>	<p>kommt zum Einsatz bei Pati-enten, 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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Werner POEWE, im Namen der Autoren von BIPARK-I

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>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Kurzfassung der Nutzenbewertung auf Seite 4 und 5 unter Bezugnahme auf die Studie BIPARK-I aus <b>„die randomisierte Doppelblindphase der Studie ist mit einer Studiendauer von nur 14 – 15 Wochen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ausreichend lang. Die Parkinson-Krankheit ist eine chronische Erkrankung, die dauerhaft behandelt werden muß. Die Dauer einer Therapie mit Opicapon ist zeitlich nicht begrenzt. Daher ist es erforderlich, daß die Nutzenbewertung von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Langzeiteffekten basiert“</b>. Außerdem wird auf der gleichen Seite weiter unten festgehalten, daß die Studie BIPARK-I aufgrund ihrer Studiendauer für die Nutzenbewertung für die Indikation Parkinson-Krankheit ungeeignet ist. Schließlich wird auf Seite 8 angeführt, daß das IQWiG diese Einschätzung im Wissen um die anders lautende EMA-Leitlinie tue.</p> <p>Diese Feststellungen sind unseres Erachtens aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht nicht nachvollziehbar bzw. begründbar. Die für symptomatische Therapiestudien im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Krankheit, insbesondere Studien von Interventionen zur Behandlung von motorischen Komplikationen einer L-Dopa-</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanzwendung 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 Morbiditätspunkte 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Werner POEWE, im Namen der Autoren von BIPARK-I

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>Therapie, in der EMA-Leitlinie festgehaltene Mindestdauer von 3 Monaten, begründet sich durch die Tatsache, daß ein symptomatischer Effekt auf Wirkungsfluktuationen innerhalb der ersten Wochen nach Ende der Titration voll etabliert ist. Dementsprechend zeigen auch Studien mit dem Endpunkt einer Veränderung von „OFF“- oder „ON“-Zeit, die länger als 3 Monate dauerten, in der Regel keinen Unterschied in den Wirkparametern zwischen den Zeitpunkten nach 3-monatiger Therapie gegenüber dem Zeitpunkt einer 18- oder 24-wöchigen Therapie (Rascol et al, 2005; Rinne et al, 1998).</p> <p>Die Feststellung des IQWiG, daß eine erfolgreiche symptomatische Therapie von Wirkfluktuationen mit einem COMT-Hemmer „zeitlich nicht begrenzt“ sei, trifft ohne Zweifel zu. Ebenso scheint unzweifelhaft, daß es für die Nutzenbewertung einer jeden symptomatischen Therapie der Parkinson-Krankheit von Vorteil wäre „Langzeiteffekte zu dokumentieren“. Die implizite Argumentation des IQWiG, daß eine 24-wöchige Studiendauer diesem Anspruch der Beurteilung einer Langzeitwirkung genüge, eine 14–15-wöchige Studie aber nicht, ist wissenschaftlich unhaltbar. Es ist weder plausibel, noch jemals nachgewiesen worden, daß die Effekte einer symptomatischen Parkinson-Therapie nach 24 Wochen einen größeren Vorhersagewert für das Langzeitergebnis nach Dauerbehandlung über Jahre hätte, als die Ergebnisse nach 14 - 15 Wochen. Unter Langzeitergebnissen versteht man in der Parkinson-Therapie Zeiträume von Jahren (zumindest von einem Jahr). Die implizite IQWiG-</p>	<p>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 Morbiditätspunkte 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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Werner POEWE, im Namen der Autoren von BIPARK-I

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>Argumentation, daß eine 24-wöchige Studiendauer, wie sie für mehrere randomisierte, plazebokontrollierte Studien mit Entacapon in gleicher Indikation vorliegen, die Benchmark für Vergleiche zur Langzeiteffektivität seien, ist daher wissenschaftlich nicht nachvollziehbar.</p> <p>Relevanter sind aus klinischer Sicht 1-Jahres-Daten wie sie tatsächlich aus der Extensionsstudie von BIPARK-I für Opicapon vorliegen. Diese Daten demonstrieren eindeutig die Persistenz des in der Doppelblind-Phase beobachteten therapeutischen Effektes von Opicapon über einen 1-jährigen Behandlungszeitraum und unterstützen weiter die Sicherheitsdaten aus der Doppelblind-Phase von BIPARK-I.</p> <p>Das IQWiG hinterfragt auf Seite 17 die Validität von patientenbasierten, globalen Outcome-Parametern wie das PGIC. Hier handelt es sich um einen wichtigen Punkt, da in BIPARK-I eine signifikante Verbesserung von PGIC unter Opicapon-Behandlung im Vergleich zu Entacapon beobachtet wurde. Wir möchten darauf hinweisen, daß es eine solide Datenbasis für die Validität von patientenbasierten, globalen Einschätzungen der Krankheits schwere bei Parkinson-Patienten gibt (Martinez-Martin et al, 2016). Wir sind überzeugt, daß die PGIC-Veränderungen ein wichtiger Aspekt in der Betrachtung eines möglichen Zusatznutzens von Opicapon gegenüber dem Komparator Entacapon darstellt – zumal BIPARK-I im primären Endpunkt eine numerische Überlegenheit von Opicapon</p>	<p>Da die offene Extensionsphase keinen Kontrollarm beinhaltet, ist sie zur Beurteilung eines Zusatznutzens ungeeignet.</p> <p>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“.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Werner POEWE, im Namen der Autoren von BIPARK-I

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>im Ausmaß der Reduktion der täglichen OFF-Zeit gezeigt hat.</p> <p>Zusammenfassend möchten wir festhalten, daß die klinisch-pharmakologischen Daten von Opicapon eine stärkere und länger anhaltende Hemmung der COMT im Vergleich zu Entacapon belegen. Damit übereinstimmend, enthalten die Studienergebnisse von BIPARK-I sehr deutliche Hinweise auf eine größere klinische Wirksamkeit, ausgedrückt durch eine numerisch größere Reduktion der OFF-Zeit und eine statistisch signifikant größere Verbesserung in der globalen Patientenselbsteinschätzung. Schließlich belegt dazu die einjährige Extensionsphase von BIPARK-I die Persistenz dieses klinischen Effektes im Langzeitverlauf und darüberhinaus ein günstiges Sicherheitsprofil – insbesondere das Fehlen von Diarrhoen und damit einer Nebenwirkung, die unter Entacapon in der klinischen Praxis immer wieder zu Therapieabbrüchen zwingt.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

Ferreira J, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O and [Soares-da-Silva](#) P for the BIPARK-I investigators. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurology* 2016;15:154-65.

Stowe R, Ives N, Clarke CE et al. Meta-Analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2011;26:587-598.

Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F and Tolosa E for the LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjuvant therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-54.

Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J and the NOMECOMT Study Group. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998;51:1309-1314.

Martinez-Martin P, Rojo-Abuim JM, Rodriguez-Violante M et al. Analysis of four scales for global severity evaluation in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease* 2016;2:16007,1-6.

### 5.15 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	23. Januar 2017
Stellungnahme zu	Opicapon (Ongentys®), Parkinson Krankheit
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Opicapon ist als orale Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei Erwachsenen mit Parkinsonkrankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann, zugelassen (siehe Fachinformation Ongentys®).</p> <p>Als betroffener Hersteller mit der Therapie Duodopa® (Gel mit der Kombination Levodopa und Carbidopa-Monohydrat), die mittels Arzneimittelpumpe appliziert wird (siehe Fachinformation Duodopa®), möchte die AbbVie GmbH &amp; Co. KG zu der Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Opicapon durch das pharmazeutische Unternehmen (pU) von Patienten im Spätstadium der Parkinson-Krankheit Stellung nehmen. Im Dossier als auch im Bericht des IQWiG wird die Möglichkeit der Duodopa-Therapie als LCIG (L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (duodenales L-DOPA)) abgekürzt.</p> <p>Der pU trennt das Anwendungsgebiet von Opicapon in: A) Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe <u>noch nicht</u> in Frage kommen; B) Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen. Dieser Trennung kann auch das IQWiG in seinem Bericht folgen, obwohl der pU für letzteres keine Daten vorlegen kann.</p> <p>Für das konkrete Anwendungsgebiet B, Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-</p>	<p>Als nicht-medikamentöse Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Levodopa-sensitiven 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.<sup>15</sup> 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</p>

<sup>15</sup> Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Aktualisierung 2016.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen, wählt der pU die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (Arzneimittelpumpe) oder LCIG (Arzneimittelpumpe) (Modul 1, Seite 12).</p> <p>Der pU entspricht mit der Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) der deutschen S3-Leitlinie der DGN von 2016 (siehe Leitlinie: <a href="http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html">http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html</a>): <i>„für Patienten, die trotz ausgeschöpfter herkömmlicher Therapie weiterhin unter Symptomen und motorischen Komplikationen leiden, werden die tiefe Hirnstimulation als nicht-medikamentöse Behandlung, die Gabe des Dopaminagonisten Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe und das L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG), ebenfalls via Pumpe appliziert, gleichermaßen empfohlen“</i> (Modul 1, Seite 9).</p> <p>Der pU beschreibt im Modul 1 ab Seite 22ff seine Einschätzung zum Nutzen und Zusatznutzen von Opicapon im Vergleich zu der zVT. Aus unserer Sicht sind die dabei getroffenen Aussagen weniger evidenzbasiert als vielmehr geprägt von marketinglastigen Aussagen: Einerseits schreibt der pU, dass keine Daten zum direkten Vergleich von Opicapon mit der zVT vorlägen und somit der Zusatznutzen von Opicapon nicht quantifiziert werden könne, dennoch würde <i>„im Gegensatz zur zVT mit Opicapon eine sichere und wirksame Behandlungsalternative für PD-Patienten im Spätstadium“</i> vorliegen, <i>„die sehr einfach zu handhaben ist, da Opicapon lediglich einmal pro Tag oral eingenommen werden muss“</i>. Die tiefe Hirnstimulation stelle demgegenüber <i>„einen teuren chirurgischen Eingriff mit einem hohen Risikopotenzial dar“</i> und Apomorphin und LCIG benötigten <i>„eine aufwendige Applikation mittels einer Arzneimittelpumpe, die im Falle von LCIG chirurgisch mittels einer Sonde in den Darm eingeführt und anschließend zuverlässig bedient</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>L-Dopa/Carbidopa-Intestinalgel kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht, da es laut Fachinformation erst dann zur Anwendung kommt, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt haben.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>und überwacht werden“ müsse. Ferner könne „die Anwendung einer Arzneimittelpumpe für die in der Regel älteren Patienten somit eine große Hürde darstellen“.</i></p> <p>Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen würde sich laut pU <i>„aus der einfachen und äußerst sicheren Anwendung, die den komplizierten, risikoreichen und kostspieligen Einsatz der alternativen Methoden der tiefen Hirnstimulation und der Arzneimittelpumpe mit Apomorphin oder LCIG verzögern oder gar verhindern könnte“</i> ergeben.</p> <p>Dies sind nach unserer Sicht pauschalisierte Aussagen, die hinsichtlich der Nutzenbewertung keinerlei Gewicht haben sollten, ohne dass dazu entsprechende Daten oder Referenzen vorgelegt werden. Ebenso möchten wir uns gegen die einseitige Darstellung der Risiken von o.g. Therapien in Modul 4B ab Seite 12 aussprechen.</p> <p>Die aufgeführten Therapien werden ausschließlich in späten Erkrankungsstadien verordnet, wenn alle oralen Therapien versagt haben. LCIG ist beispielsweise Therapie der Wahl bei Patienten, die unter einer Gastroparese leiden oder Schwierigkeiten beim Schlucken haben und deswegen nicht für eine orale Tablettengabe geeignet sind. Aus diesem Grund ist die Aussage des pU zum Vorteil der oralen Therapie in diesem Anwendungsgebiet fraglich. Denn gerade für die genannten Patienten ist die rein orale Therapie mit weiteren Risiken behaftet. Zu nennen ist hier nicht nur das Risiko des Verschluckens oder der Nichteinnahme der Tabletten aus Angst vor Verschlucken. Es ergibt sich auch das Risiko der unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen und der damit verbundenen Konsequenzen (Krankheitszeichen wie Akinese und weitere wie Rigor, Ruhetremor, posturale Instabilität etc.), aufgrund der durch die Gastroparese ausgelösten unregelmäßigen Magenentleerung.</p>	<p>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.</p> <p>Es wurden keine Daten gegenüber weiteren Alternativen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

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

Datum	23.01.2017
Stellungnahme zu	Opicapon (Ongentys®)
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>Hintergrund</b></p> <p>Opicapon 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.</p> <p>Als zVT hat der G-BA die Zusatztherapie mit einem Non-Ergot Dopaminagonisten, Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer oder Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer festgelegt. Bei insuffizienter Symptomkontrolle unter medikamentöser Behandlung, ist gemäß G-BA eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.</p> <p>Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Daten wurden als ungeeignet abgelehnt. Eine direktvergleichende Studie wurde aufgrund „nicht ausreichender Studiendauer“ aus der Bewertung ausgeschlossen. Die randomisierte Doppelblindphase der Studie betrug 14 bis 15 Wochen. Mit Blick auf die Notwendigkeit einer dauerhaften Behandlung der Parkinsonkrankheit wären solche Daten unzureichend für Aussagen zum Zusatznutzen. Aus Sicht des IQWiG wurden damit keine relevanten Daten vorgelegt.</p>	<p>Als nicht-medikamentöse Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Levodopa-sensitiven 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.<sup>16</sup> 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.</p>

<sup>16</sup> Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Aktualisierung 2016.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Ausschluss von Studie höchster Evidenzstufe aufgrund nicht adäquater Festlegung der Mindeststudiendauer</b></p> <p>Das IQWiG schließt die direktvergleichende Studie (BIPARK-I) aus der Nutzenbewertung aus und begründet dies mit unzureichender Studiendauer. Nach Einschätzung des IQWiG wären nur Studienergebnisse mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen aussagekräftig.</p> <p>Die ausgeschlossene Studie BIPARK-I ist eine <b>doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie (RCT)</b>, in die Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und End-of-Dose-Fluktuationen eingeschlossen wurden und in der Opicapon <b>mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> (Entacapon), jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Präparaten, <b>verglichen wurde</b>. Die Studiendauer der Doppelblindphase betrug 14 bis 15 Wochen.</p> <p>Das IQWiG versucht seinen Standpunkt der fehlenden Eignung der Studie mit dem Verweis zu festigen, dass der G-BA in der Vergangenheit einer ähnlichen Mindestanforderung seitens des IQWiG offenbar gefolgt sei. So sei die vorgelegte Studie BIPARK-I bereits in einer anderen Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet Parkinsonkrankheit diskutiert worden, und zwar im Rahmen eines indirekten Vergleichs zum Wirkstoff Safinamid. Der G-BA wäre hier dem Ausschluss der Studie seitens des IQWiG gefolgt.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG, die Studie nicht zu berücksichtigen, ist nicht adäquat.</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer 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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Medikamenten zur symptomatischen Behandlung von motorischen Fluktuationen ist ein kurzer Zeitraum von 3 Monaten (12 Wochen) ausreichend.</p> <p>Opicapon ist zur Behandlung von Motor-Symptomen unter bestehender L-DOPA-Therapie mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen zugelassen. Für entsprechende Studien empfiehlt die <b>EMA</b> eine Dauer von mindestens <b>drei Monaten</b> stabiler L-DOPA-Dosis abzüglich einer L-DOPA-Titrationsphase [1]. Gemäß EMA-Guideline ist also zur Untersuchung neuer Wirkstoffe zur symptomatischen Behandlung von PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen eine Studiendauer von 3 Monaten ausreichend. Eine <b>sinnvolle und adäquate Mindeststudiendauer</b> ist demnach <b>12 Wochen</b>.</p> <p>Die vorliegende Studie BIPARK-I hat damit mit 14 bis 15 Wochen eine hinreichende Studiendauer und muss in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Konträr zu den Behauptungen des IQWiG, ist zudem die Studiendauer auch geeignet, um <b>aussagekräftige Ergebnisse</b> zu relevanten Endpunkten zu liefern. Dies zeigt sich bereits damit, dass sich beim <b>globalen Gesundheitszustand</b>, erhoben über den für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkt Patient's Global Impression of Change (PGI-C), ein <b>deutlicher Zusatznutzen</b> zeigt [2]. Die Responderanalyse zeigt dabei einen Effekt (RR [95%-KI]) von 1,38 [1,12;1,68] mit</p>	<p>Beim Erhebungsinstrument <i>Patient's Global Impression of Change</i> (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,<sup>17</sup> ergibt keine statistische Signifikanz.</p>

<sup>17</sup> European Medicines Agency, 2016: Assessment report Ongentys (EMA/343011/2016).

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>p=0,0021. Diese Vorteile einer Behandlung mit dem neuen Wirkstoff dürfen nicht ignoriert werden. Es ist nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die Studie und entsprechende Daten nicht ausführlich in der Nutzenbewertung beschreibt und bewertet. Immerhin handelt es sich hierbei um eine <b>Studie der höchsten Evidenzstufe</b>.</p> <p>Abschließend muss das Argument des IQWiG ausdrücklich hinterfragt werden, die Studie nicht zu berücksichtigen, weil man in der <b>Vergangenheit</b> ein <b>anderes Vorgehen</b> für sinnvoll erachtet habe. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass auch im zurückliegenden Verfahren zu Safinamid eine kürzere Studiendauer ebenso adäquat gewesen sein könnte. Zum anderen wäre auch der Kontext zu berücksichtigen, der im zurückliegenden Verfahren anders war: während damals indirekte Vergleiche vorgelegt wurden, liegt hier nun eine Studie höchster Evidenzstufe vor. Eine Studie höchster Evidenzstufe nicht zu berücksichtigen, weil in der Vergangenheit unter anderen Umständen ein anderes Vorgehen als sinnvoll erachtet wurde, wäre <b>unverhältnismäßig</b>.</p>	<p>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“.</p> <p>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.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

[1] CHMP (2012) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2

[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)

[2] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Opicapon (Ongentys®) Modul 4A

### 5.17 Stellungnahme Professor Weitalla

Datum	22.Jauar.2017
Stellungnahme zu	Opicapone
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Dirk Weitalla, Katholische Kliniken der Ruhrhalbinsel, Essen-Kupferdreh</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dirk Woitalla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Aussage: „Die randomisierte Doppelblindphase der Studie ist mit einer Studiendauer von nur 14 bis 15 Wochen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ausreichend lang“, ist aus klinischer Sicht nicht zu rechtfertigen. Off-Phasen sind, genau wie andere Begleitsymptome, z.B. Halluzinationen, in Ihrer Response auf eine therapeutische Intervention bereits nach wenigen Wochen, manchmal auch Tagen zu beurteilen. Die Beobachtungsdauer über mehrere Monate ist nur gerechtfertigt bei Studien die den Progress der Krankheit untersuchen, dies ist hier jedoch nicht der Fall.</p> <p>Die zeitliche Befristung einer Therapie kann unter diesem Gesichtspunkt ebenfalls nicht genutzt werden.</p> <p>Zudem ist dieses Statement auch vor dem Hintergrund der internationalen Studienlage zu motorischen Fluktuationen nicht zu rechtfertigen.</p>	
<p>Die Aussage: „Der G-BA hat, der Dossierbewertung des IQWiG zu Safinamid einschließlich des zugehörigen Addendums folgend, in den Tragenden Gründen zu seinem Beschluss [7] entschieden, dass die Studie BIPARK-I aufgrund einer Studiendauer von 14 bis 15 Wochen für die Nutzenbewertung in der Indikation Parkinsonkrankheit ungeeignet ist. Diese Entscheidung wurde getroffen im Wissen um die zu der Zeit bereits gültigen European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie“, war das Eingeständnis, daß das IQWiG eine Vergleichsstudie für Safinamide herangezogen hat, die auf-</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer 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 Morbiditätspunkte die kürzere Studiendauer ausreichend sein kann. Um diesen Sachverhalt einschätzen zu können, wurde eine detaillierte Auswertung der Studie unternommen. Die Aus-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dirk Voitalla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>grund der Zeitdauer nicht als <u>Vergleichsstudie</u> geeignet war. Daraus kann aber nicht abgeleitet werden, daß hiermit gleichzeitig eine Mindestdauer für Studien definiert worden ist. Dies wäre auch für die Zukunft für alle weiteren Studien, die sich umschriebenen Begleitsymptomen und Problemen chronischer Krankheiten zuwenden, geradezu fatal.</p> <p>Die Einschätzung zeigt keinen klinischen Bezug und deutet auf geringe klinische Erfahrung im Umgang mit Patienten, die an motorischen Fluktuationen leiden und deshalb eine spezielle Behandlungspopulation der Parkinson Erkrankten darstellen.</p> <p>Der Hinweis, daß die Entscheidung in Kenntnis der EMA-Leitlinie erfolgt, impliziert, daß niemand diese gelesen hat, oder daß diese als insuffizient erachtet werden. Dort heißt es: „<i>Study duration of 3 months is recommended.</i>“ Mit welcher wissenschaftlich fundierten Begründung wird hiervon abgewichen, welche Studie zeigt, daß zur Beurteilung der Frage 6 Monate benötigt werden ?</p>	<p>sagekraft der Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens muss dennoch insgesamt als eingeschränkt eingestuft werden.</p>
<p>Die Aussage: „<i>Unabhängig davon leitet der pU den Zusatznutzen aufgrund eines Vorteils von Opicapon im Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mit dem Patient’s Global Impression of Change [PGIC]) ab. Allerdings legt der pU keine Unterlagen zur Validität des PGIC im Anwendungsgebiet Parkinsonkrankheit vor.</i>“</p> <p>Die Parkinson Erkrankung ist eine Erkrankung mit vielen Facetten. Nichtmotorische Symptome prägen die Lebensqualität der Patienten in größerem Maß, als die motorischen Symptome. Nebenwirkungen, wie das Auftreten von Suchtverhalten nach Do-</p>	<p>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“.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Dirk Voitalla

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>paminagonisten, wurden erst in den letzten Jahren Aufmerksamkeit zuteil. 200 Jahre nach der Erstbeschreibung haben wir immer noch nicht alle Facetten der Erkrankung erkannt. Es ist aus diesem Grund unmöglich, heute mit Gewissheit zu sagen, welche Symptombesserung nach Einnahme einer Medikation, dazu führt, daß der Patient sich besser fühlt, die Besserung der motorischen Situation ist nur ein einzelner Gesichtspunkt, der bislang im Fokus der Therapie steht, da er leicht zu messen ist. Wir wissen aber aus anderen Studien, daß beispielsweise die Besserung des Schlaf oder gastrointestinaler Beschwerden nach Umstellung auf Rotigotin die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflusst. Diesen Aspekten ist man allerdings erst auf die Spur gekommen, nachdem in der klinischen Anwendung entsprechende Beobachtungen gemacht wurden und zu Phase IV Studien führten.</p> <p>Jeder Arzt fragt seine Patienten nach der Änderung der Befindlichkeit nach Verordnung eines neuen Wirkstoffes. Die Patienten geben hierbei häufig nur eine globale Einschätzung und sind nicht in der Lage diese zu präzisieren. Im klinischen Alltag ist diese Selbsteinschätzung jedoch maßgeblich für jede Therapie. Weshalb soll sie in einer Studie nicht bewertet werden ?</p>	<p>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.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## 5.18 Stellungnahme PD Dr. Wolz

Datum	18.Januar 2017
Stellungnahme zu	Opicapone (Ongentys)
Stellungnahme von	PD Dr. M. Wolz, Elblandklinikum Meißen Facharzt für Neurologie und Geriatrie

Der COMT-Hemmer Opicapone ist zugelassen in der 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. Alternativ verfügbar sind die COMT-Hemmer Entacapone und Tolcapone. Entacapone verfügt über ein gutes Wirkungs-/Nebenwirkungsspektrum, in der Kombinationstherapie mit L-Dopa kann durch Einsatz dieses Präparates eine gute Symptomkontrolle insbesondere bei Wirkfluktuationen und Wearing-off-Phänomen im Tagesverlauf erreicht werden. Einschränkend ist die kurze Halbwertszeit des Präparates, so dass insbesondere nachts bestehende motorische Probleme nur unzureichend behandelt werden können. Die Alternative, Tolcapone, verfügt zwar über eine längere Halbwertszeit jedoch ist ebenfalls eine 3xtägliche Einnahme notwendig. Auch damit kann keine vollständige Wirksamkeit nachts erreicht werden. Problematisch bei diesem Präparat ist zudem das Nebenwirkungsspektrum mit der potenziellen Gefahr toxischer Leberschädigungen, so dass dieses Medikament grundsätzlich nur als Präparat der 2. Wahl eingesetzt wird. Hier sind zudem regelmäßige Kontrollen der Leberwertenzyme notwendig. Opicapone verfügt bei 1xtäglicher Einnahme über eine sehr lange Halbwertszeit, so dass eine suffiziente Hemmung der COMT (insbesondere bei abendlicher Einnahme) in den Nachtstunden erreicht werden kann. Dies ist ein relevanter Vorteil dieses Präparates, da insbesondere nächtliche Bewegungseinschränkungen medikamentös schwierig zu therapieren sind. Vor diesem Hintergrund besteht aus meiner Sicht bei dieser Indikation ein klarer und nicht durch alternative Präparate zu erreichender Zusatznutzen von Opicapone.

### Ergebnis nach Prüfung (G-BA):

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

Tolcapone 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. Tolcapone kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

### 5.19 Stellungnahme Professor Witt

Datum	21.1.2017
Stellungnahme zu	Opicapon
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. Karsten Witt</i> Ltd. OA der Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel Rosalind Franklin Strasse 10 24105 Kiel Tel.: 0431 500 23810 e-mail: k.witt@neurologie.uni-kiel.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Karsten Witt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Patients Global Impression of Change, der PGIC, ist für die Parkinson Erkrankte nicht validiert. In einer Studie von Dashtipour et al. konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Änderung des motorischen Status gemessen an der Änderung im UPDRS mit dem PGIC korreliert werden<sup>1</sup>. Somit ist der PGIC mit dem Goldstandard einer motorischen Messung validiert.</p>	<p>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“.</p>
<p>Das 6 Monatsintervall für den Wirkungsnachweis eines Medikamentes bei einer chronischen Erkrankung ist ein nicht hinreichend begründetes Argument für die Nachhaltigkeit einer Medikamentenwirkung und folgt somit nicht wissenschaftlichen Kriterien. Dieses Argument wird jedoch als Basisargumentation für die Bewertung von Opipacon herangezogen.</p>	<p>Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Daher ist von einer dauerhaften Arzneimittelanwendung auszugehen, für die eine Studien-dauer 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.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Opicapon**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Februar 2017  
von 10.00 Uhr bis 11.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Bial-Portela & Ca, S.A.**

Herr Dr. Fulda  
Frau Dr. Helk  
Herr Leist  
Herr Rocha

Angemeldeter Teilnehmer der **Alexianer St. Joseph Berlin-Weißensee GmbH:**

Herr Prof. Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Herr Prof. Dr. Groß  
Herr Dr. Walter

Angemeldeter Teilnehmer für die **Katholischen Kliniken Ruhrhalbinsel gGmbH, Essen:**

Herr Prof. Dr. Woitalla

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum Bremerhaven, Deutschland,**  
und für die **Universität Lund, Schweden:**

Herr Prof. Dr. Odin

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Universität Innsbruck/Tiroler Krankenanstalten**  
**für BIPARK-Investigators:**

Herr Prof. Dr. Poewe

Angemeldeter Teilnehmer für die **Parkinsonspezialklinik der Klinik am Tharandter Wald/Reha-**  
**bilitationsklinik** und für die **Klinik für Neurologie des Diakoniewerks Zschadraß gGmbH:**

Herr Dr. Themann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Würzburg:**

Herr Prof. Dr. Gerlach

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

Herr Levin  
Herr Dr. Rasch

Angemeldete **Dolmetscher:**

Frau Bentin  
Frau Beilfuß

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen heute Morgen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Heute geht es konkret um Opicapon, einem Wirkstoff zur Zusatztherapie bei Parkinson-Krankheit. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2016, die für den Wirkstoff einen Zusatznutzen als nicht belegt angesehen hat.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen und protokollieren lassen, wer Stellungnahmen abgegeben hat. Zunächst die Stellungnehmer: Das ist einmal der pharmazeutische Unternehmer Bial-Portela; dann die AkdÄ, dann die Deutsche Parkinson-Gesellschaft; dann Herr Professor Guy Arnold vom Klinikum Sindelfingen-Böblingen; dann Herr Professor Manfred Gerlach aus Würzburg; dann Herr Professor Wolfgang Jost von der Parkinson-Klinik Ortenau; dann Herr Professor Thomas Müller vom St. Joseph-Krankenhaus Weißensee, Berlin; dann Herr Professor Per Odin vom Klinikum Bremerhaven; dann Herr Professor Werner Poewe von der Medizinischen Universität Innsbruck; dann Herr Professor Reichmann vom Universitätsklinikum in Dresden; dann Herr Professor Johannes Schwarz von den Kliniken Mühldorf am Inn, TU München; dann Herr Professor Jörn Peter Sieb von der Geriatrie in Stralsund; dann Herr Dr. Themann vom Klinikum am Tharandter Wald; dann Herr Dr. Sven Thonke vom Klinikum Hanau; Herr Professor Karsten Witt vom Universitätsklinikum Kiel; Herr Professor Woitalla von den Katholischen Kliniken Ruhrhalbinsel Essen; dann Herr Professor Martin Wolz vom Elblandklinikum Meißen und dann AbbVie Deutschland GmbH und der vfa.

Heute müssten anwesend sein – die Anwesenheit muss ich jetzt prüfen – zum einen Herr Dr. Fulda von Bial-Portela, dann Frau Dr. Helk, ebenfalls vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Herr Leist, ebenfalls vom pharmazeutischen Unternehmer, und Herr Rocha auch, ja-wohl, dann zwei Dolmetscher, Frau Bentin und Frau Beilfuß; beide sind da. Dann müssten da sein Herr Professor Dr. Müller, ist da, ja, dann Herr Professor Dr. Groß und Herr Dr. Walter von der AkdÄ, ja; dann Herr Professor Dr. Woitalla, ja; dann Herr Professor Dr. Odin; dann Herr Professor Dr. Poewe; dann Herr Dr. Themann, ja; dann Herr Professor Dr. Gerlach; dann Herr Levin und Herr Dr. Rasch, beide sind da. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Alle da, jawohl. Damit haben wir die Formalia erledigt.

Ein Hinweis zur Geschäftsführung: Wir führen Wortprotokoll. Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, kurz auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG zu replizieren. Anschließend werden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde über die einzelnen Punkte eintreten. Bitte benutzen Sie jeweils das Mikrofon. Nennen Sie Ihre Namen, entsendende Institution oder das Unternehmen.

Wichtig sollte heute auf alle Fälle die Frage sein, die sich ja auch durch verschiedene Stellungnahmen zieht, nämlich die Frage, ob die Studiendauer von 14 bis 15 Wochen ausreichend ist, um einen Zusatznutzen einer Symptomverbesserung darzustellen.

Dann sollten wir uns unterhalten über die Validität und Patientenrelevanz der Instrumente zur Erhebung des Gesundheitszustandes PGI-C und CGI-C. Dann ist für uns sehr interessant die Frage, ob Patienten, für die eine tiefe Hirnstimulation infrage kommt, eine separate

Gruppe im Anwendungsgebiet darzustellen geeignet sind; das ist also auch eine wichtige Fragestellung. Dann werden wir uns sicherlich damit beschäftigen müssen, ob in der einmal täglichen Einnahme ein versorgungsrelevanter Vorteil liegt. Das ist aber selbstverständlich nicht abschließend. Ich will der guten Ordnung halber noch sagen, dass der pharmazeutische Unternehmer in der Stellungnahme noch eine aktualisierte Übersicht über die Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgereicht hat.

Zunächst geht das Wort an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer macht das? – Herr Leist, bitte schön.

**Herr Leist (Bial-Portela):** Danke. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, an dieser Stelle ein einleitendes Statement abzugeben und darin Bial sowie unser Produkt Opicapon kurz vorzustellen.

Zuerst möchte ich aber kurz die anwesenden Kollegen von Bial noch vorstellen: Herr Rocha an meiner ganz rechten Seite ist Head of Clinical Research in Portugal, Herr Dr. Fulda links neben ihm ist der Medical Manager der Bial Deutschland GmbH, und Frau Dr. Helk neben mir hat das Dossier erstellt. – Mein Name ist Jürgen Leist. Ich bin einer der Geschäftsführer der Bial Deutschland GmbH.

Da Herr Rocha weder deutsch versteht noch spricht, haben wir zwei Dolmetscherinnen mitgebracht, die das Ganze mit Englisch regeln.

Bial-Portela ist der Zulassungsinhaber von Opicapon und wird durch Bial Deutschland GmbH in Deutschland vertreten. Bial-Portela ist das größte portugiesische Pharmaunternehmen und das einzige mit einer eigenen Forschungsabteilung. Es besitzt den zweithöchsten Forschungsetat aller portugiesischen Wirtschaftsunternehmen und hat dementsprechend eine sehr hohe Bedeutung für die portugiesische Wirtschaft. Opicapon ist die zweite zugelassene Substanz aus der Bial-Forschung nach Eslicarbazepinacetat, dem Zebinix.

Es handelt es sich bei Opicapon um ein Produkt zur symptomatischen Behandlung der Parkinson-Krankheit. Parkinson-Patienten leiden zum einen unter motorischen Symptomen, also Bewegungseinschränkungen, zum anderen aber in der Regel auch an einer Vielzahl von nicht motorischen Symptomen, unter anderem an Depressionen, gastrointestinalen Störungen, Schluckbeschwerden und Angstzuständen.

Parkinson ist eine chronische und progressive Erkrankung, und es gibt bisher nur symptomatische Behandlungsansätze. Bei der Therapie werden zwei Ziele verfolgt: eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung der Symptomatik und dabei eine möglichst geringe Inzidenz an Nebenwirkungen.

Das am besten wirksame Medikament zur Parkinson-Therapie, der Goldstandard, ist Levodopa; allerdings lässt seine Wirkung mit der Zeit nach, und es treten nach immer kürzer werdenden Abständen nach Einnahme einer Dosis L-Dopa wieder Symptome auf.

Hier setzt Opicapon als COMT-Hemmer an, denn es verlängert die Halbwertszeit und somit auch die Wirkungszeit von L-Dopa und unterstützt so die Behandlung der Symptome der Erkrankung. So ist Opicapon laut Anwendungsgebiet nur für diejenigen Patienten zugelassen, die bereits L-Dopa erhalten und dennoch unter Motorfluktuationen leiden. Das heißt, es handelt sich um Patienten in einem mittleren bis fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung.

Die Komplexität der Symptomatik, motorisch und nicht motorisch, bedarf oft einer Vielzahl an Medikamenten, die wiederum Nebenwirkungen aufweisen, denen entgegengewirkt werden

muss. Trotz der Behandlung der Symptomatik führt die Parkinson-Krankheit über die Zeit meist zum Verlust der Selbstständigkeit der Patienten und schlussendlich auch zur Pflegebedürftigkeit.

Ein Patient im Anwendungsgebiet von Opicapon nimmt also bereits eine Vielzahl von Medikamenten ein und leidet in der Regel auch unter deren Nebenwirkungen. Obwohl die Parkinson-Therapie möglichst auf den einzelnen Patienten abgestimmt wird, gibt es dennoch Patienten, die medikamentös nicht mehr ausreichend unter Vermeidung von Nebenwirkungen therapiert werden können und daher gemäß der aktuellen S3-Leitlinie für invasive und teure Behandlungen wie der Gabe von Apomorphin oder intestinalem L-Dopa über eine Arzneimittelpumpe oder eben der tiefen Hirnstimulation gleichermaßen, infrage kommen. Insgesamt liegt also ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen in der Parkinson-Therapie vor, die wenige Nebenwirkungen bei einer hohen Wirksamkeit aufweisen sollten; diese Voraussetzungen erfüllt Opicapon.

Wir sind der Meinung, dass es heute insbesondere um zwei Punkte gehen sollte, erstens um die Studienlänge für die symptomatische Behandlung der Parkinson-Patienten und zweitens um die Validität des Endpunkts Patient Global Impression of Change.

Zu Punkt 1 muss ich sagen, dass es für Bial nicht nachvollziehbar ist, dass die europäischen Vorgaben der EMA und deren Länge im Anwendungsgebiet Parkinson vom IQWiG nicht akzeptiert wurden. Bial hat sich jedoch bei Opicapon streng an diese europäischen Vorgaben speziell für Präparate zur symptomatischen Therapie unter bestehender L-Dopa-Behandlung gehalten. Diese EMA-Vorgaben betragen hinsichtlich der Studienlänge mindestens drei Monate. Sechs Monate Mindeststudienlänge werden hingegen von der EMA nur bei krankheitsmodifizierenden Präparaten vorgegeben, was aber bei Opicapon nicht der Fall ist.

Nationale und europäische Meinungsbildner bestätigen zudem, dass eine dreimonatige Studienlänge für Opicapon zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu Entacapon vollkommen ausreichend ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass bei einzelnen Wirkstoffen zur symptomatischen Behandlung des Parkinson relevante Nebenwirkungen nach einem Zeitraum von drei Monaten aufgetreten sind. Wir haben mittels der Verlängerungsphase der Studie über ein Jahr eindeutig gezeigt, dass keine neuen unerwünschten Ereignisse nach den ersten drei Monaten der Behandlung aufgetreten sind. Es kommt auch zu keiner Akkumulation der Nebenwirkungen durch die Langzeitbehandlung. Insgesamt ist also auf Basis der evidenzbasierten Medizin eine Studienlänge von drei Monaten für den Nachweis eines Zusatznutzens von Opicapon ausreichend.

Zum zweiten Punkt, der hier wichtig ist, möchte ich noch kurz festhalten, dass die in der BIPARK-I verwendete Skala zur Messung der Patientenzufriedenheit, Patient Global Impression of Change oder auch PGI-C bei Parkinson-Patienten valide und daher aussagekräftig ist wie auch die Studienleiter der BIPARK-I bestätigen. Letztendlich geht es ja in der Fragestellung der Nutzenbewertung gerade um das Patientenbefinden, das laut dem Ergebnis der BIPARK-I-Studie unter Opicapon signifikant besser ist als im Vergleich zu Entacapon. Deshalb sehen wir hier zweifellos einen Zusatznutzen für Opicapon im Vergleich zu Entacapon.

Opicapon überzeugt schon in den ersten vier Monaten der praktischen Anwendung in Deutschland. Inzwischen sind mehr als 1.000 Patienten darauf eingestellt. Die deutsche Ärzteschaft, Patienten und deren Angehörige berichten von seiner guten Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit. Besonders wichtig war hierbei die sehr geringe Anzahl von Nebenwirkungen, weitaus weniger Durchfall als bei Patienten unter Entacapon. Eine Umstellung von

Entacapon auf Opicapon zahlt sich in der Regel aus. Ein Patient berichtete, dass er durch die Umstellung seinen Job behalten hat. Er hat am Band gearbeitet und musste unter Entacapon alle paar Minuten auf die Toilette; unter Opicapon konnte er seinen Job behalten.

Es gibt keine Urinverfärbung und dadurch auch keine Reinigungsprobleme. Die einmal tägliche Gabe von Opicapon, unabhängig von der täglichen L-Dopa-Basistherapie, ist für Parkinson-Patienten wichtig, gerade weil Entacapon im Vergleich vier- bis achtmal täglich gegeben wird, was zu Problemen bei der Therapietreue führen kann und das Therapieschema für Parkinson-Patienten komplexer gestaltet. Die tägliche L-Dopa-Menge kann in Teilen der Patienten unter Opicapon reduziert werden.

Insofern freue ich mich über die Anwesenheit der hier anwesenden Kliniker, die sicher gerne ihren Eindruck bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon im Vergleich zu Entacapon darlegen werden.

Damit möchte ich meine einleitenden Worte an dieser Stelle beenden und freue mich auf eine konstruktive und rege Diskussion über den Zusatznutzen von Opicapon.

Herzlichen Dank, Herr Vorsitzender, für die Gelegenheit, unseren Standpunkt noch einmal darzulegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einleitung, Herr Leist. – Gibt es Fragen? – Herr Dr. Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ebenfalls vielen Dank für die Einleitung. Ich würde gerne zunächst auf den Punkt Studiendauer kommen. Er ist ja in großem Umfang diskutiert worden, allerdings heute nicht zum ersten Mal oder auch nicht in unserer Bewertung zum ersten Mal. Das andere ist: Ich würde gleich gerne auch auf den PGI kommen, weil das unabhängig von der Studiendauer für die Fragestellung bei der Bewertung von Arzneimitteln in dieser Indikation natürlich eine große Rolle spielt.

Zur Studiendauer: Sie haben gesagt, dass es Sie überrascht hätte, dass das IQWiG der EMA-Vorgabe nicht gefolgt wäre. Dazu nur zur Information: Hier geht es um Nutzenbewertung und nicht um Zulassung. Es gibt also keine EMA-Vorgabe für ein IQWiG oder den G-BA, sondern man kann sich überlegen, ob die Begründung, die dort genannt ist, eine Orientierung ermöglicht oder sinnvoll erscheinen lässt; aber es ist keine Vorgabe. Da würde ich Sie einfach bitten, genau zu differenzieren.

Für die Nutzenbewertung gibt es einen Beschluss innerhalb dieses Anwendungsgebietes. Es ist ja auch nicht so, dass Sie zum ersten Mal hier sind; vielmehr sind Sie, obwohl Sie das Arzneimittel zum ersten Mal bewertet haben, zum zweiten Mal hier, da die Studie, die Sie jetzt angeführt haben, hier eine gewisse Berühmtheit erlangt hat. Warum hat sie eine gewisse Berühmtheit erlangt? Sie hatten im Studienregister einen Fehleintrag zu dieser Studie. Im Studienregister wurde nämlich beschrieben, dass diese Studie eben nicht 14 Wochen, sondern sechs Monate gedauert hätte. Deswegen war im Safinamid-Verfahren eine Unvollständigkeit des Dossiers zu Safinamid festgestellt worden. Sie haben das in der Anhörung dann korrigiert, und auch hier in der Anhörung ist dann schon über die Studiendauer diskutiert worden.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme jetzt einige der G-BA-Beschlüsse zu verschiedenen Wirkstoffen zitiert. Interessanterweise haben Sie im Zusammenhang mit der Studiendauer aber

nicht genau den Beschluss zitiert, der eigentlich zu diesem Indikationsgebiet vom G-BA schon gefällt worden ist.

Ich kann Ihnen gerne einmal vorlesen, was der G-BA hier an der Stelle dazu gesagt hat. Der G-BA hat nämlich ganz klar geschrieben, dass der Sponsor der Studie BIA-301 – das ist nämlich diejenige – in der schriftlichen Stellungnahme eingeräumt hat, dass der Registereintrag falsch war; anschließend wurde der Eintrag im Studienregister korrigiert.

Somit sind die Ergebnisse dieser Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, um Aussagen für die Bewertung von Arzneimitteln abzuleiten,

– nicht für Safinamid, sondern für Arzneimittel in dieser Indikation –,

da eine Studiendauer von 14 bis 15 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet als zu kurz angesehen wird.

Sie haben eine dementsprechende Beratung vom G-BA bekommen, in der Sie auch entsprechende Informationen erhalten haben. Insofern, sage ich einmal, wundert es mich, dass es Sie gewundert hat. Und ich hätte an Ihrer Stelle, denke ich, diese G-BA-Beschlüsse vollständig zitiert. Das vielleicht erst einmal dazu.

Man könnte sich dem nichtsdestotrotz noch einmal, weil Sie von evidenzbasierter Studiendauer gesprochen haben, vielleicht auf eine andere Art und Weise nähern. Es gibt ja verschiedene Studien, die auch über 14 Wochen in diesem Indikationsgebiet durchgeführt worden sind. Zum Beispiel in Safinamid sind ja entsprechende Studien vom Hersteller präsentiert worden. Man könnte sich anschauen – das haben Sie in Ihrem Dossier aber nicht gemacht –, ob sich die Effekte in einer aktiven Therapie – insbesondere wäre es natürlich wichtig, einer aktiven Therapie –, im direkten Vergleich zwischen einer Dreimonatstherapie und einer Sechsmonatstherapie unterscheiden. Dazu ist Ihre Extensionsstudie natürlich nicht geeignet, weil Sie da nämlich einarmig in eine offene Behandlung gehen. Das heißt, die Daten sind möglicherweise vorhanden, um über die Studiendauer mehr Informationen zu bekommen. Sie haben sie aber nicht aufbereitet, weil Sie trotz der klaren Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses und trotz der Beratung gesagt haben: Nein, wir halten die 14 Wochen doch für richtig.

Ich würde jetzt gerne zu dem PIG-C kommen, weil die Bedeutung des PIG-C, jetzt unabhängig von der Frage der Studiendauer, natürlich auch für diese Indikation relevant ist.

Selbstverständlich ist das, was Sie eben gesagt haben, dass das Empfinden der Patienten besonders relevant ist, vollkommen richtig; da sind wir vollkommen einer Meinung. Sie haben ja deswegen auch verschiedene Endpunkte innerhalb Ihrer Studie erhoben, die gerade von den Patienten berichtet werden: verschiedene Skalen, Lebensqualität etc. – Gibt es dazu eine Zwischenfrage? Ach so, okay. –Bei all diesen Skalen haben Sie in dieser kurzen Studie, die Sie durchgeführt haben, keinerlei Unterschied zu Entacapon gesehen.

Jetzt haben Sie hier einen Unterschied in dem PGI-C, und es geht jetzt um die Frage, ob der PGI-C in dieser Situation etwas Relevantes misst und was er misst. Im Grunde genommen haben Sie in Ihrer Studie selber eine Falsifizierung des PIG-C, bezogen auf Parkinson-Symptomatik, dadurch vorgenommen, dass Sie folgendes Phänomen hier haben: Sie haben sowohl für Entacapon als auch für Opicapon einen Vorteil in diesen Symptomen gegenüber Placebo. Das ist ja unbestritten; sonst hätten Sie auch keine Zulassung bekommen; aber bei Entacapon haben Sie das eben auch. Sie haben für Opicapon, aber nicht für Entacapon einen Unterschied im PGI-C. Das heißt also, in dem einen Fall haben Sie einen Vorteil im PGI-

C gemessen bei vorhandenem Vorteil von bestimmten Symptomen wie On/Off-Zeit; im anderen Fall haben Sie keinen Vorteil gemessen im PGI-C, obwohl Sie einen Unterschied in der On/Off-Zeit gesehen haben. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist: Sie haben hier mehrere Skalen untersucht, parkinsonspezifische Skalen, und übrigens auch vorrangige Endpunkte gegenüber dem PGI-C, den Sie weder in der Fachinformation noch in Ihrem Studienregister erwähnt haben, was nur jetzt plötzlich eine Bedeutung bekommen hat. Wenn man sich diese Skalen anschaut, dann haben Sie weder für Opicapon noch für Entacapon dort einen Vorteil gegenüber Placebo, sehen aber im PGI-C jetzt einen Unterschied von Opicapon gegenüber Placebo. Das heißt, Sie haben hier in Ihrer Studie bezogen auf Parkinson-Symptome sowohl ein falsch positives Ergebnis von PGI-C als auch ein falsch negatives Ergebnis von PGI-C. Das ist auch nicht ganz verwunderlich; denn Sie haben ja eine Studie beigelegt, in der Sie beschreiben, dass der PGI-C herangezogen worden ist, um eine bestimmte Parkinson-Skala zu validieren bzw. die Minimal Important Difference danach abzuleiten. Die haben Sie jetzt auch noch einmal in der Stellungnahme als Nachweis dafür vorgelegt, dass der PGI-C ja relevant sei.

Was man in dieser Studie sieht, ist, dass Sie praktisch keine Korrelation des PGI-C mit dieser dortigen Skala haben. Dass das angewandt worden ist in dieser Studie, ist ja kein Nachweis dafür, dass es relevant ist, sondern man muss sich natürlich die Ergebnisse anschauen. Sie haben hier Korrelationskoeffizienten von 0,19 bis 0,5. Das ist praktisch keine Korrelation. Das Phänomen, das Sie hier ableiten, ist, dass Sie je nach Arzneimittel völlig unterschiedliche Minimal Important Differences ableiten, was auch verständlich ist, weil der PGI-C offensichtlich durch ganz andere Dinge überlagert worden ist.

Also das, was Sie in dieser Validierungspublikation sehen, entspricht auch dem, was Sie in Ihrer Studie sehen: ein unklares Bild, was genau der PGI-C misst. Parkinson-Symptome misst er jedenfalls nicht. Das bleibt also unklar.

Ich habe eine Frage zum PGI-C, weil sie ihn auf eine bestimmte Art und Weise ausgewertet haben. Sie haben nämlich den PGI-C so ausgewertet, dass Sie die ersten drei Antworten zur Verbesserung, also minimale, mittlere und starke Verbesserung, zusammengefasst haben und dann einen Vergleich gemacht haben. Meine Frage dazu wäre: Auf Basis welcher Literatur haben Sie diese Zusammenfassung vorgenommen? Wo ist also der Nachweis dafür, dass das die richtige Responderanalyse für den PGI-C ist?

Meine zweite Frage: Die EMA geht ja in Ihrem Bewertungsbericht hin und macht zwei verschiedene Auswertungen, nämlich einmal die, die Sie gemacht haben, aber sie macht auch eine Auswertung, in der nur die beiden höchsten Kategorien zusammengefasst werden, was auch nachvollziehbar ist, weil möglicherweise die Differenzierung zwischen einer sehr kleinen und keiner Verbesserung für Patienten relativ schwierig ist. Insofern einfach einmal die Frage: Was ist die wissenschaftliche Begründung – am besten Literatur – dafür, dass Sie diese drei Kategorien zusammengefasst haben? Und vielleicht kommentieren Sie auch noch die Zusammenfassung der beiden obersten Kategorien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kaiser. – Wer möchte darauf replizieren? Ich gucke zunächst zu dem pU; sonst würde ich Herrn Professor Poewe bitten.

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Ich würde gerne etwas zu der Diskussion über die Studiendauer sagen, und zwar jetzt unabhängig von den EMA-Richtlinien, die angesprochen wurden. Ich tue das auch vor dem Hintergrund einer sehr lang-

jährigen aktiven Teilnahme an Parkinson-Studien in den jeweiligen Boards. Ich habe mich hier angemeldet, weil ich einer der Autoren von BIPARK-I bin.

Es ist in der Parkinson-Welt, wenn ich das so bezeichnen darf, völlig außer Streit, dass die symptomatische Wirkung von Interventionen, die Wirkungsfluktuationen als Zielsymptom haben, innerhalb von drei Monaten etabliert ist. Es ist auch, wenn man alle Studien berücksichtigt, die hierzu vorgelegt wurden, sei es mit Dopamin-Agonisten, mit den MAO-B-Hemmern oder mit den anderen COMT-Hemmern so, dass es beim Dreimonatsergebnis in den Studien, die länger waren – die Rasagilin-Studie mit 18 Wochen zum Beispiel oder Entacapon-Studien mit 24 Wochen – keine Änderung gibt. Es ist also aus wissenschaftlicher Sicht vollkommen unhaltbar, zu sagen, man könne diesen symptomatischen Effekt einer Intervention, die auf das Zielkriterium Wirkungsfluktuation oder Off-Zeit abhebt, in drei Monaten nicht beurteilen. Dem möchte ich dezidiert widersprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Poewe. – Das war zum ersten Teil, Studiendauer zwölf Wochen. Jetzt zum PGI-C, Frau Helk.

**Frau Dr. Helk (Bial-Portela):** Danke. – Ich würde gerne noch etwas zur Studienlänge hinzufügen, und zwar möchte ich sagen, dass wir nicht direkt überrascht waren, dass die Entscheidung so gefallen ist, sondern es nicht nachvollziehen können, und dass wir die Safinamid-Studie in der Stellungnahme durchaus erwähnt haben und eben den Entschluss nicht nachvollziehen können. Das haben wir ja nicht unterschlagen oder so.

Wir haben die Daten der Open-Label-Studie auch extra im Dossier dargestellt, um auch längere Daten zu zeigen. Warum wir jetzt unsere 14- bis 15-Wochen-Studie nicht in Bezug zu anderen, zum Beispiel Sechsmonatsstudien, gesetzt haben, hat einfach den formalen Grund, dass man so eine Art historischen Vergleich, um quasi keinen Unterschied nachweisen zu können, nicht machen kann. Dann hätten wir einen dramatischen Unterschied gebraucht, um da irgendetwas in einem historischen Vergleich zeigen zu können. Deswegen haben wir das quasi gar nicht versucht. – Genau so viel zur Studienlänge.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Professor Groß. Dann brauche ich aber vom pharmazeutischen Unternehmer auch noch eine Aussage zu dem PGI-C und zu den beiden Fragen von Herrn Kaiser. – Herr Professor Groß.

**Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ):** Ich möchte auch zur Studiendauer Stellung nehmen. Ich glaube, hier muss man unterscheiden zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkung. Was die Wirksamkeit anbetrifft, kann ich die Aussage von Herrn Poewe nur unterstreichen. Es handelt sich ja hier pharmakologisch um eine Interaktion von Opicapon mit einer Basismedikation; dieses Gleichgewicht stellt sich innerhalb von Tagen ein. Das heißt, eine Dauer von drei Monaten zur Beurteilung der Wirksamkeit ist völlig ausreichend. Die EMA geht ja auch davon aus, dass das eine Dauerbehandlung ist, und expressis verbis sind dort drei Monate genannt.

Es ist etwas anders, wenn es um die Nutzenbewertung und die Nebenwirkungen geht. Da sind drei Monate möglicherweise zu kurz. In der Extensionsphase ist leider keine Vergleichsmedikation, also kein Entacapon, mehr vorhanden. Aufgrund dieser Tatsache würde ich sagen, dass ein Zusatznutzen in dieser Hinsicht nicht belegt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Groß. – Jetzt PGI-C. Wer möchte dazu vom pharmazeutischen Unternehmer? Da waren ja zwei konkrete Fragen von Herrn Kaiser. – Herr Rocha, bitte.

**Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela):** Die eine von uns verwendete Skala in der Studie ist die weltweit akzeptierte Skala PGI-C. Das ist eine Skala, die nicht nur bei Parkinson eingesetzt wird, sondern auch bei anderen Indikationen. Bei dieser Skala bewertet der Patient den globalen Gesamteindruck seines eigenen Gesundheitszustandes, wie gesagt, nicht nur in Bezug auf sehr spezifische Parkinson-Symptome, sondern der Patient kann hier bewerten, welchen Nutzen ein bestimmtes Arzneimittel für die Entwicklung seiner eigenen Symptome hat. Das ist gerade in Bezug auf die Parkinson-Symptome ein sehr nützlicher Ansatz.

Wir halten diese Skala für sehr valide und für sehr robust. Außerdem haben wir in der Studie gesehen, dass die Aussagen der Patienten über sich selbst, verglichen mit den Aussagen der Kliniker über die Patienten, durchaus konsistent sind. Abgesehen davon reden wir hier auch nicht von einer unbedeutenden Verbesserung; sondern es ist bei diesen Ergebnissen so, dass mehr als 70 Prozent der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Kaiser, Herr Groß, dann noch einmal Herr Professor Poewe, dann Herr Hälbig und Frau Teupen.

**Herr Dr. Kaiser:** Meine Nachfrage ist: Sie haben meine Frage nicht beantwortet. Meine Frage hat sich darauf gerichtet, warum Sie das Response-Kriterium gewählt haben, alle drei Kategorien einer kleinen, mittleren und größeren Veränderung/Verbesserung zusammenzufassen. Das ist die Auswertung, die Sie gemacht haben. Sie sprechen jetzt gerade auch von 70 Prozent. Das ist genau diese Zusammenfassung.

Die EMA hat in ihrem Bewertungsbericht auch eine Auswertung vorgelegt, die nur die besten beiden Kategorien, nämlich eine sehr große und eine mittlere Veränderung, zusammenfasst. Dort haben Sie dann einen Wert von etwa 30 Prozent. Wenn Sie beschreiben, dass sich hier eine Verbesserung bei 70 Prozent der Patienten ergeben hat, dann müssen Sie das natürlich auch ins Verhältnis von Entacapon setzen. Dort hat sich eine Verbesserung bei etwa 60 Prozent ergeben. Jetzt ist meine Frage: Was ist die wissenschaftliche Begründung – ich möchte gern, deswegen hatte ich danach gefragt, ein Literaturzitat haben – für die Zusammenfassung der drei Kategorien zu einem Response-Kriterium?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zunächst der pU, dann – – Oder möchten Sie, Herr Professor?

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Wenn ich darf, Herr Vorsitzender, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann machen Sie.

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Dann möchte ich nur erwidern, dass das nach meinem Kenntnisstand in den allermeisten Studien so gemacht wird; es ist Standard. Wenn Sie an die Rivastigmin-Zulassungsstudie für die Alzheimer-Demenz denken, wo ein ähnliches Kriterium verwendet wurde, ist die Zusammenfassung der drei Kriterien das, was man üblicherweise macht.

Ich möchte auch wiederholen, was Sie schon angesprochen haben in der Wortmeldung, dass das Kriterium des Minimally Improved dasjenige ist, was man als Anker für die Festlegung der Minimal Clinically Relevant Difference im UPDRS-Score, dem Instrument schlechthin für die Bewertung motorischer Wirksamkeit, verwendet hat. Die erste Studie, die das gemacht hat – an ihr war ich selber beteiligt –, basierte auf Ropinirol-Daten, Ropinirol-Zulassungsstudien, wo auch diese Skala der Clinical Global Impression angewendet worden war und die Möglichkeit bestand, die UPDRS-Verbesserungen der Motorik mit den verschiedenen Kategorien zu korrelieren. Und es ist unhinterfragt in der Studienwelt zum Thema Parkinson, dass man den Anker bei Minimally Clinical Improved setzt. Wie gesagt, die Zusammenfassung aller drei Kriterien ist das, was meines Wissens in den allermeisten Studien auch außerhalb der Indikation Parkinson der Standard ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Dr. Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Wir wollten hier ja wissenschaftlich konstruktiv diskutieren. Deswegen versuche ich es noch einmal: Die EMA, wie gesagt, hat auch eine andere Auswertung vorgelegt, nämlich mit den beiden obersten Kategorien. Sie, Herr Poewe, haben auch eine Analyse vorgelegt, die jetzt nicht auf den PGI-C, sondern auf vier verschiedene Instrumente geht, die auch unter ganz unterschiedlichen Zusammenfassungen bestimmte Kategorien eben zusammenfassen. Das ist auch nicht jedes Mal so, dass die ersten drei Kategorien zusammengefasst werden.

Meine Frage war schlicht und einfach: Welche wissenschaftlichen Belege gibt es dafür, dass die PGI-C-Zusammenfassung der obersten drei Kategorien eine korrekte ist und nicht eine der obersten zwei? Noch einmal: Die EMA macht auch eine Auswertung der obersten zwei. Das ist also offensichtlich auch nicht unüblich; denn man kann sich ja vorstellen – wie gesagt, ich frage das, ich habe hier gar keine Richtung –, dass die Abgrenzung zwischen einer sehr kleinen Veränderung/Verbesserung und keiner Verbesserung eben relativ schwierig für die Patienten ist, weswegen es hier ja um Minimal Important Difference geht. Daher ist eine Zusammenfassung von zwei Kategorien, die eine moderate und eine große Verbesserung zusammenfasst, natürlich viel sicherer in einem Response-Kriterium als eine Zusammenfassung, die auch eine sehr kleine Veränderung hinzuzieht. Also noch einmal die Frage: Welche wissenschaftliche Literatur gibt es über die Feststellung hinaus, dass das alle machen? Dann nur noch einmal zu dem Kommentar zu dem UPDRS; das habe ich eben genau formuliert: Die entsprechenden Analysen zeigen praktisch keine Korrelation des PGI-C mit diesem Instrument bei der Durchführung von Studien zur Ermittlung der MID. Es führt sogar dazu, dass Sie für unterschiedliche Präparate daraus unterschiedliche MID ableiten, was natürlich absurd ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Poewe bitte noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Vielleicht darf ich noch einmal auf den Punkt UPDRS-Korrelation hinweisen. Zumindest in der einen Meta-Analyse, die ich meiner Stellungnahme beigelegt habe, wird sehr wohl dokumentiert, dass diese Korrelationen bestehen. Was die Patienten anbelangt: Das Wesen einer patientenbasierten Beurteilung ist ja nun einmal, dass man das Patientenurteil akzeptiert und nicht sagt, Patienten können nicht unterscheiden zwischen den verschiedenen Schweregraden. Diese Argumentation erschließt sich mir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Groß, Herr Rocha, und dann gehen wir weiter in den Fragen.

**Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ):** Es gibt durchaus Hinweise dafür, dass eine Korrelation besteht. Das ist zuletzt berichtet worden auf dem Neurologie-Kongress in den USA 2015. Also da besteht eine Korrelation zwischen UPDRS, motorischer Teil und allgemeiner Teil und den entsprechenden Skalen. Es ist allerdings nur in Abstract-Form berichtet worden. Was natürlich stutzig machen muss, ist, dass hier ein isolierter Effekt ist, auf den dann der Zusatznutzen begründet wird.

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

**Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela):** Ja, es gibt schon einen Grund für die Zusammenfassung der Kategorien. Das hat natürlich auch mit dieser konkreten Patientenpopulation zu tun und mit der Tatsache, dass wir alle Verbesserungen betrachten wollen. Das ist auch der Grund dafür, dass wir die zusammengefasst haben. Wir wollen auf der einen Seite alle Verbesserungen sehen, genauso wie wir auch alle Verschlechterungen sehen wollen. Wir halten es für wichtig für die Patientinnen und Patienten. Da es für die wichtig ist, sollte es auch für uns wichtig sein, und deshalb sollte es auch wissenschaftlich wichtig sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzung, Herr Leist, dann Herr Professor Woitalla und Herr Professor Müller. Dann weiter in den Fragen.

**Herr Leist (Bial-Portela):** Ich möchte einfach noch einmal dazu anmerken – das habe ich auch in meinem Eingangsstatement gemacht –, dass viele Verbesserungen ja darüber hinaus von Opicapon in der Praxis erzielt werden, da in der Doppelblindphase Opicapon ja mehrmals täglich gegeben werden musste; in der Realität ist es einmal täglich abends vor dem Zubettgehen. Zudem musste in der Doppelblindphase das Opicapon ebenso mit Verfärbungen im Urin behandelt werden, also die Placebos, sodass auch dieser Vorteil in der Studie, in der Doppelblindstudie, gar nicht zum Tragen kommt, sondern in der Praxis. Dazu kann bestimmt auch die Patientenvertretung etwas sagen. Das sind riesige Vorteile für die Angehörigen oder für Krankenhäuser, was die Wäsche von Urinverfärbungen angeht, die bei Opicapon nicht mehr vorhanden sind. Also das möchte ich hier gerne noch ergänzen.

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

**Herr Prof. Dr. Woitalla (Katholische Kliniken):** Ich möchte nur einmal darauf hinweisen: Die Diskussion kreist jetzt ein bisschen über die Korrelation zwischen dem klinischen globalen Eindruck und der Motorik, der Korrelation zwischen diesen beiden Parametern. Was dabei aber immer wieder unterschlagen wird, ist, dass der Parkinson eine mehrdimensionale Krankheit ist, die eben nicht nur die Motorik umfasst. Diese Mehrdimensionalität ist heute in den Studien im Grunde überhaupt nicht abgebildet, sondern findet sich eigentlich in der Folge dann in klinischen Unterstudien, wobei beispielsweise das Kriterium Schmerz nachuntersucht wird. Aus dem klinischen Alltag wissen wir aber, dass unsere Patienten eben nicht nur motorische Beeinträchtigungen haben, sondern dass sie eine Vielzahl von Beeinträchtigungen haben, die in ihrem Leben eine wesentliche Behinderung darstellen; dazu gehört der Schmerz, dazu gehören kognitive Beeinträchtigungen und die Tatsache, dass diese Beeinträchtigungen zum Teil durch die Medikamentengabe noch verstärkt werden. Insofern erklärt

es sich auch, wenn man die Patienten von einem Präparat auf ein anderes umstellt, dass sich sehr wohl motorische Parameter gar nicht signifikant verändern müssen und sich trotzdem der Globaleindruck für den Arzt und auch den Patienten zum Positiven wie zum Negativen massiv verändert. Darin werden auch individuelle Vorteile einzelner Substanzen deutlich, ohne dass wir sie heute erfassen können.

Wenn wir nur die Literatur der letzten zehn Jahre zum Thema Parkinson berücksichtigen und die Zunahme des Blicks in die sogenannten nicht motorischen Bereiche, dann erkennt man, dass diese Bereiche für die Lebensqualität der Patienten viel entscheidender sind – auch dazu gibt es valide Studien – als die motorischen Symptome allein. Das als Zielkriterium aber aufzuarbeiten und in eine Studie zu nehmen, ist natürlich für jedes Medikament, für jeden pharmazeutischen Hersteller sehr schwierig, weil man diese Zielsymptome zum Teil nicht gut fassen kann und weil sie für den Patienten im Gesamteindruck der Beweglichkeit dessen, was vielleicht den Alltag eines Menschen abbildet, auch schwer zu quantifizieren sind. Insofern kann so ein globales Messinstrument sehr wohl einen hohen Wert für den Patienten darstellen, auch wenn keine Korrelation mit der Motorik vorhanden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Woitalla. – Herr Professor Müller, dann noch einmal Herr Fulda für den pU, und dann kommen wir zu den Fragen. Sie sind also nicht vergessen; aber wir müssen den Punkt ja abhaken. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Müller (Alexianer St. Joseph):** Ich kann mich nur Herrn Woitalla anschließen. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass Parkinson eine sehr heterogene Krankheit mit einem heterogenen Krankheitsverlauf ist. Vor diesem Hintergrund ist es sowieso sehr fragwürdig, wenn man zu standardisiert bei der Beurteilung eines neuen Medikaments vorgeht. Das unterscheidet den Morbus Parkinson ähnlich wie die Multiple Sklerose von anderen Erkrankungen. Und deswegen ist es auch wirklich so, dass man auch berücksichtigen muss, insbesondere bei der Betrachtung der Studiendauer, dass gerade in diesem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung durch die unterschiedliche Progredienz der Erkrankung eine Studiendauer von drei Monaten suffizient ist.

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

**Herr Dr. Fulda (Bial-Portela):** Ich würde gerne einen Analogieschluss ziehen bzw. ein Beispiel aus einer anderen Patientenskala bringen, um die Relevanz, die Validität und auch die Korrektheit des PGI-C herauszustellen. Wenn wir an die VAS, die Visuelle Analogskala, denken, dann wird auf einem methodisch extrem simplen und damit bestechend einfach, auch für den einfachsten Patienten, zu bedienenden Werkzeug klargemacht, ob der Patient Schmerzen hat oder nicht, und wenn ja, in welcher Ausprägung. Ich glaube, dass auch ein kleiner Unterschied auf einer VAS natürlich ernst genommen werden muss vom Arzt; wenn der Patient nun einmal sagt, dass er Schmerzen hat, dann hat er die, und wenn er keine hat, dann hat er die nicht. Das heißt, auch die geringste Stufe dieser siebenstufigen Skala, also von der Mitte aus die Stufe 1, ist aussagekräftig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu eine Nachfrage, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Einmal nur direkt dazu: Es ist schön, dass Sie das erwähnen. Es gibt ja ein Analogon mit einer VAS-Skala zum Gesundheitszustand, der innerhalb des EQ-5D erhoben wird, und selbstverständlich gibt es auch dort eine Minimal Important Difference. Genau da-

nach habe ich gefragt. Es geht hier um die Frage, welche wissenschaftlichen Belege es für ein bestimmtes Response-Kriterium gibt. Sie haben gerade die VAS erwähnt. Das ist völlig üblich, dass man da eine Minimal Important Difference ableitet, eben nicht nur einen Millimeter als Important Transit oder als „auch spürbar“, sondern dass man dort eben eine Minimal Important Difference einführt. Vielen Dank für das Beispiel. Das bestätigt nur noch einmal meine Frage, die ich eben gestellt habe, und die leider unbeantwortet geblieben ist.

Zu den Ausführungen von Herrn Weitalla und Herrn Müller: Völlig richtig. Es geht hier nicht nur um motorische Symptome. Nur in dieser konkreten Studie sind ja eben auch nichtmotorische Symptome im großen Umfang untersucht worden. Sie haben ja vier weitere Skalen. Sie haben Lebensqualität, nichtmotorische Symptome, Sie haben die Schlafskala. In allen diesen Skalen gibt es keinen Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon. Jetzt kann man sagen: Diese Skalen sind alle falsch gewählt worden oder es ist alles nur Behauptung; aber das ist erst einmal der Stand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt die letzte Replik darauf von Herrn Müller, und dann würde ich die weiteren Fragesteller zu Wort kommen lassen.

**Herr Prof. Dr. Müller (Alexianer St. Joseph):** Ich glaube, Sie sollten sich einmal die Pharmakologie von L-Dopa angucken. L-Dopa zielt hauptsächlich auf die Motorik. So können Sie wirklich nicht argumentieren. Es ist richtig, dass die Manifestation von motorischen Symptomen eng auch mit der Manifestation von nichtmotorischen Symptomen verknüpft ist; aber bei einem Medikament, welches hauptsächlich auf die Motorik zielt, dann noch zu verlangen, dass es speziell irgendwelche Verbesserungen bei nichtmotorischen Symptomen, die schlecht definiert sind, zeigt, das ist sehr fragwürdig. Da müssten Sie dann vielleicht Vergleiche zu Antidepressiva heranziehen, wenn Sie insbesondere bei Parkinson-Patienten Depression etc. beurteilen wollen. Es geht wirklich darum, dass sich durch die Verbesserung der Motorik auch nichtmotorische Symptome bei Parkinson-Patienten verbessern; das gehört zum Gesamtbild der parkinsonschen Erkrankung, und die Patienten haben so geurteilt.

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

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank. – Vielleicht eine Frage: Wir haben jetzt viel über die verschiedenen Instrumente gesprochen, aber auch noch einmal zu dem, was Herr Kaiser sagte: Ich meine, es gibt einen validierten Fragebogen, den Sie in der doppelblinden Studie erfreulicherweise eingesetzt haben. Aber vielleicht noch einmal Ihre Rationale dahinter: Wieso zeigen sich da keine signifikanten Unterschiede?

Wir haben ja ein validiertes Instrument, wir haben MIDs, die hier entscheidend sind. Es ist ein sehr guter Fragebogen, der umfassend ist; er umfasst eben ganz viele Aspekte der Erkrankung, vor allem auch die Motorik. Können Sie einmal erläutern, wieso sich da keine signifikanten Unterschiede zeigen?

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

**Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela):** Vielleicht kann ich noch etwas klären: Die Patientenpopulation, über die wir hier sprechen, ist ja auf L-Dopa eingestellt, im besten Falle optimiert auf L-Dopa eingestellt. Und alle Verbesserungen, die sich dann ergeben, können natürlich ganz subtil sein. Vielleicht haben wir auch hier deshalb so eine Art Flow-

Effekt bei der Skala, sprich, die Skala ist einfach nicht sensitiv oder sensibel genug, um die Unterschiede in den verschiedenen Armen zu erfassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Müller, dann Herr Dr. Hälbig.

**Frau Dr. Müller:** Ich würde gerne ein kleines Stück zurückgehen, weg von der Skala und noch einmal zu der Frage der Studiendauer; denn wenn wir die Studie gar nicht angucken, weil sie zu kurz ist, dann brauchen wir uns auch nicht über die Skalen zu unterhalten.

Ich wollte an Herrn Professor Groß von der AkdÄ, weil er sich ja dazu geäußert hat, folgende Frage richten: Sie haben eben klargemacht, dass Sie in dieser speziellen Konstellation trotz chronischer Erkrankung eigentlich drei Monate für ausreichend halten, um die Wirksamkeit zu beurteilen – korrigieren Sie mich, wenn ich Sie falsch zitiere –, dass aber bezüglich der Safety-Ergebnisse unter Umständen drei Monate nicht lang genug sind, dass Sie da längere Daten haben möchten. Jetzt ist meine Frage: Bezieht sich diese Einschränkung wegen der Safety speziell auf eine chronische Erkrankung, oder würden Sie es ohnehin immer so sehen, dass Dreimonatsdaten in der Safety nicht ausreichend sind?

**Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ):** Nein, ich meine schon eine chronische Behandlung. Hier bei der Behandlung von Motorfluktuation ist es praktisch immer eine chronische Behandlung. Anders ist es eben wirklich bei der Wirksamkeit. Da kann ich nur der EMA zustimmen.

Es ist auch in der Dossierbewertung des MAO-B, des Safinamid, auf die EMA-Guideline verwiesen worden. Auch im Methodenpapier von IQWiG ist expressis verbis erwähnt worden, dass man in Bezug auf die Wirksamkeit zunächst auf die Guidelines von Zulassungsbehörden zurückgreifen sollte.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte kurz nachfragen, weil Sie in Ihrer Stellungnahme eigentlich gesagt haben, Sie würden die Daten gerne sehen, wenn ich das richtig verstanden habe. Das heißt, Sie bewerten das so: Wirksamkeit ist gut beurteilt. Sicherheit ist sozusagen eingeschränkt beurteilbar in dieser kurzen Zeit, aber trotzdem lohnt es, die Daten anzusehen. Kann man das so zusammenfassen? Man kann ja mit dieser Unsicherheit umgehen. Habe ich Sie da richtig verstanden, oder?

**Herr Prof. Dr. Groß (AkdÄ):** Nein, was die Nebenwirkung anbetrifft, kann man Entacapon und Opicapon nicht mehr vergleichen; denn da entfällt ja die Verblindung in dieser offenen Extensionsphase, also da ist eine sichere Bewertung meiner Meinung nach nicht mehr möglich.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Nur weil wir gerade noch einmal bei dem Thema Studiendauer sind, Herr Poewe: Sie haben eben in einer Ihrer Äußerungen, ich glaube, in Ihrer letzten Äußerung, einen Punkt angesprochen, bei dem ich beim Hersteller nachgefragt respektive darauf hingewiesen hatte, dass man das im Dossier hätte aufbereiten können. Sie haben gesagt, dass man in den Entacapon-Studien, die über mehr als sechs Monate gedauert haben oder sechs

Monate und länger gedauert haben, keinen Unterschied zwischen einer Wirksamkeit auf die motorischen Symptome nach drei respektive sechs respektive, wenn es noch längere Beobachtungen gibt, danach sieht. Für mich ist es immer wichtig innerhalb einer tatsächlich kontrollierten Situation, nicht innerhalb einer Open-Label-Extensionsphase usw.; denn dann ist man wieder in völlig anderen Situationen.

Meine konkrete Frage ist: Haben Sie ein Literaturzitat zu dieser Untersuchung?

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Ich habe meiner Stellungnahme zwei Beispiele beigelegt, das der LARGO-Studie, einer über-18-Wochen-Studie, die zur Zulassung von Rasagilin führte, dem MAO-B-Hemmer zur Behandlung von Wirkungsfluktuation bei der Parkinson-Krankheit, gleiche Zielgruppe, gleiches Outcome-Kriterium. Da gibt es ab der, wenn ich es jetzt richtig im Kopf habe, sechsten Woche den volltablierten Effekt in der Studie, und der ändert sich auch nicht mehr auf das Outcome, Off-Zeit-Veränderung. Das ist ähnlich bei einer der Studien, eine habe ich zitiert; es gilt für alle Studien mit Entacapon, Nomecomt, Seesaw und wie sie alle hießen. Das ist auch plausibel.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Kurze Nachfrage dazu. Das heißt, es sind Einzelstudien. Es gibt aber keine zusammenfassende Untersuchung dazu?

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Man müsste die Metaanalyse von Stowe anschauen. Ich weiß nicht, ob sie alle Studien, alle COMT-Hemmer-Studien, hinsichtlich des Wirkeffektes analysiert, ob sie auf Zeitpunkte innerhalb der einzelnen Studien abhebt, aber ich glaube, mit wirklich aller Plausibilität, die überhaupt möglich ist aufgrund der publizierten Studien von COMT-Hemmern oder anderen Interventionen, die Off-Zeit-Reduktion machen, ist es, glaube ich, mehr als gesichert, dass sich die Effekte innerhalb der ersten Wochen zeigen und sich auch nicht mehr verändern bis zu – – Länger als sechs Monate doppelblinde Studien gibt es nicht. Wie gesagt, das Spektrum ist zwischen 14, 15 Wochen, 18 Wochen, 24 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Professor Gerlach.

**Herr Prof. Dr. Gerlach (Universitätsklinikum Würzburg):** Ich habe mich wegen dieser Studiendauer und zum anderen wegen dieser angewandten Skalen gemeldet. Das IQWiG beruft sich ja bei seiner Ablehnung dieser Studie genau auf die EMA, und die EMA sagt explizit, dass drei Monate genügend sind. Was man wissen muss, ist, dass es bei der COMT-Hemmer-Therapie letztendlich um eine L-Dopa-modifizierende Therapie geht. Die Pharmakokinetik von L-Dopa und damit dessen Wirkdauer wird verändert. Außerdem ist die Frage, ob man mit diesen Skalen überhaupt den Unterschied zwischen Entacapon und Opicapon herausarbeiten kann, weil, wie gesagt, die L-Dopa-Therapie beurteilt wird.

Was Sie tun können und was Sie tun müssen, ist, letztendlich die Wirkungsdauer von L-Dopa zu beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Hälbig, Frage.

**Herr Dr. Hälbig:** Es wurde jetzt wiederholt mit gutem Grund darauf hingewiesen, dass das IPS eine Multisystemerkrankung ist, die hinsichtlich der Patientenperspektive wesentlich auch durch die nichtmotorischen Aspekte bestimmt ist. Nun möchte ich noch einmal auf den PGI-C zu sprechen kommen, und zwar nicht aus der methodischen Perspektive der Validierung, sondern mit Blick auf die Frage, warum wir hier keinerlei Korrelat haben bei den anderen untersuchten Endpunkten. In der Tat haben wir hier ja manchmal Dossiers vorliegen, wo Lebensqualität und nicht Fokussymptome, – also in diesem Sinne hier wäre das die nichtmotorische Problematik, gar nicht abgebildet sind. Aber wir haben im UPDRS alle Skalen, die sind nicht komplett berichtet, aber zumindest einmal im Wesentlichen untersucht. Wir haben den NMSS und wir haben die PDQ-39. An keiner Stelle haben wir irgendwelche Unterschiede. Das würde für mich die Frage aufwerfen, inwieweit wir jetzt wirklich davon ausgehen können und sollen, dass uns der PGI-C hier valide und patientenrelevante Auskünfte gibt.

Das Zweite wäre noch ein Aspekt zum UPDRS IV, möglicherweise haben wir es nicht gefunden, weil das nicht leicht zugänglich ist; aber der scheint uns nicht vollständig berichtet. Da ist nur der Dyskinesiepart für uns einsehbar gewesen. Ich wäre dankbar, wenn Sie da vielleicht noch Hinweise geben könnten, wo wir das finden.

Ein dritter Punkt betrifft die Nebenwirkungen, und zwar die CK-Erhöhungen. Darauf ist auch die EMA eingegangen. Da wären wir dankbar, wenn Sie dazu vielleicht kurz Stellung nehmen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ja, bitte schön, noch einmal Herr Professor Poewe.

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Ich möchte nur einen Teil herausgreifen. Mir kommt es so vor, als wenn unsere Diskussion den Kern dieser Studie irgendwie aus dem Fokus verliert. Hier ging es um Patienten, die Wirkungsfluktuationen einer laufenden L-Dopa-Therapie hatten, und darum, deren Off-Zeit zu verkürzen und die On-Zeit zu verlängern. Ich finde, die Ergebnisse, die man gesehen hat, sind sehr konsistent mit den patientenglobalen Einschätzungen. Es ist die Off-Zeit-Reduktion größer, das war statistisch nicht signifikant, es waren satte 20 Minuten im 50-Milligramm-Arm verglichen mit Entacapon. Es war die Responder-Rate größer, gemessen an den Patienten, die mindestens eine Stunde Off-Zeit-Reduktion hatten, und die Patienten fanden es auch besser. Das kann man natürlich zerreden. Aber ich möchte noch einmal auf dieses Feld zurück. Da ist diese Studie angesiedelt, und da hat sie ihre Wirksamkeit gezeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Der pU zu den konkreten Fragen, die Herr Hälbig gestellt hat. Das Wort „zerreden“ kommentiere ich nicht, Herr Professor. Die Frage, ob man etwas „zerredet“ oder ob etwas „signifikant“ oder „nicht signifikant“ ist, ist – –

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Ich entschuldige mich für das Wort, möchte aber trotzdem betonen: Bitte nicht aus dem Fokus verlieren, um was es geht, welches Krankheitssymptom im Fokus dieser Studie steht; das ist nicht die Schlafskala.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir „zerreden“ es aber nicht, sondern wir besprechen die Signifikanz oder Nichtsignifikanz.

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Herr Vorsitzender, ich entschuldige mich für diesen Ausdruck. Das ist meinem Engagement in dieser Studie geschuldet. Ich bitte mir das nachzusehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wollte nur, dass es sauber im Protokoll steht. – Wer möchte die Fragen beantworten? – Bitte schön, Herr Rocha.

**Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela):** Sie haben, wenn ich das richtig verstanden habe, gesagt, dass wir nur über die Dyskinesien berichtet haben in Bezug auf die UPDRS-Skala. Wir haben aber das nicht nur berichtet als unerwünschte Ereignisse, sondern wir haben auch die Patiententagebücher ausgewertet. Das heißt, wir haben die Dyskinesien über die ganze Studie hinweg betrachtet, auch in der Open-Label-Extension.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Herr Hälbig, dann Herr Rieks.

**Herr Dr. Hälbig:** Vielen Dank für die Antwort. Die anderen Items des Teils IV des UPDRS, die interessierten uns. Die Dyskinesie-Items haben Sie ja berichtet, das haben wir auch nachvollziehen können, aber die übrigen Items im Teil IV nicht.

**Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela):** Also wenn wir das jetzt doch nicht ad hoc klären können, dann würden wir das gerne nachreichen. Das ist vielleicht am einfachsten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Ihre nächste Frage, Herr Rieks, bitte.

**Herr Rieks:** Ich habe eine Frage zum Studiendesign, und zwar ist es so, dass, wenn ich es richtig verstanden habe, die Patienten in der Extensionsphase zunächst mit 25 Milligramm Opicapon behandelt wurden, und falls es angezeigt war, eine Dosisänderung vorgenommen wurde. Meine Frage ist, warum da nicht direkt mit 50 Milligramm Opicapon therapiert wurde.

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

**Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela):** Wir hatten ja in der Studie die verschiedenen Dosierungen 5 Milligramm, 25 Milligramm und 50 Milligramm, und zu Beginn der Open-Label-Phase waren wir für manche Patienten einfach noch nicht ganz sicher, welche für sie die wirksamste Dosis sein würde. Das war der erste Grund. Der zweite Grund war, dass wir natürlich auch Patienten hatten, die zuvor in der Studie Entacapon erhalten hatten oder Placebo erhalten hatten; mit denen wollten wir nicht direkt mit 50 Milligramm einsteigen. Ein weiterer Grund dafür war auch, dass in der Extensionsphase die Besuche, also die Arztbesuche, die Überprüfungen oder die Besuche in den Studienzentren seltener waren. Deshalb haben wir entschieden, erst einmal eine 5-Milligramm- und eine 25-Milligramm-Gruppe zu haben, und haben es dann den jeweiligen Ärzten überlassen, die entsprechende oder die passende L-Dopa-Dosis und die entsprechende Opicapon-Dosis festzustellen und dann anzupassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hälbig, dann noch einmal Herr Rieks.

**Herr Dr. Hälbig:** Wir haben noch keine Antwort auf die Frage nach den CK-Erhöhungen bekommen. Die EMA merkt ja an mit dem Grund, dass in den Phase-III-Studien 5 Prozent der Patienten CK-Erhöhungen über dem Dreifachen des oberen Referenzbereichs hatten. Da wäre unsere Frage, wie Sie das einschätzen. Das ist insbesondere natürlich ein interessanter Punkt angesichts der Tatsache, dass wir hier nur Dreimonatsdaten haben. Könnten Sie das bitte kommentieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das mit den CK-Erhöhungen.

**Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela):** Wir hatten nicht nur die Daten der Studienphase selbst, die drei Monate, sondern auch die Einjahresdaten aus der Extension. Diese CK-Erhöpfung hat vielleicht mit den Dyskinesien zu tun, vielleicht auch mit der Verstärkung des L-Dopa durch Opicapon, das heißt, durch die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von L-Dopa. Wir haben uns die wichtigsten unerwünschten Ereignisse angeschaut. Das waren die Dyskinesien und, wie gesagt, das hängt wahrscheinlich zusammen mit dieser CK-Entwicklung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen das, Herr Hälbig? – Herr Rieks noch einmal, bitte.

**Herr Rieks:** Das hat sich jetzt auch erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Leist.

**Herr Leist (Bial-Portela):** Zum Abschluss zu diesem Thema: Die Dyskinesien zeigen ja gerade die Wirksamkeit von dem Opicapon, weil das L-Dopa verstärkt in das Gehirn kommt. Das gibt ja den Spielraum, den ich auch im Eingangsstatement erwähnt habe, dass möglicherweise die L-Dopa-Dosierung oder -Frequenz über den Tag durch das Opicapon sogar reduziert werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Eine kurze letzte Frage an die Kliniker oder an den Unternehmer: Sind diese CK-Erhöhungen, die beobachtet wurden, in irgendeiner Art und Weise symptomatisch geworden? Können Sie dazu etwas sagen? Erst einmal ist es ja ein reiner Laborwert.

**Herr Dr. Fulda (Bial-Portela):** Es handelt sich tatsächlich um Laborwertabweichungen, nicht mehr. Symptomatisch sind sie nicht geworden.

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

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe noch eine Frage zum PGI. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben wir in einer Responseanalyse einen signifikanten Effekt. Wir haben bei keiner der Lebensqualitätsskalen irgendeinen Unterschied. Diese Lebensqualitätsskalen erfassen sehr viele Aspekte, die mit Parkinson einhergehen, nicht nur die motorischen Symptome.

Was ist die Erklärung dafür, dass es kein Zufallstreffer ist, dass wir bei der einen Responseanalyse für PGI-C einen signifikanten Effekt haben? Das ist, glaube ich, die Frage, die für mich noch nicht beantwortet ist. Worin liegt der Unterschied, der mir das erklärt? Das habe ich noch nicht verstanden. Was ist die Plausibilisierung dafür, dass das kein Zufallstreffer ist?

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

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Bei den Parkinson-Studien, durch alle Indikationen, ist es sehr, sehr schwierig mit PDQ-39 oder anderen Instrumenten, Effekte zu sehen. Es gibt viele Beispiele. Ein berühmtes ist Pramipexol. Pramipexol-Zulassungsstudien, CALM-PD konnte keine Lebensqualitätsunterschiede erfassen. Es ist wenig sensitiv, offensichtlich. Ich glaube nicht, dass die Lebensqualität oder das Konstrukt, was mit Lebensqualitätsskala PDQ-39 erfasst wird, dasjenige ist, das die Patientenbeurteilung in die Richtung getrieben hat, die wir jetzt diskutieren, sondern ich glaube, dass das ein Reflex der numerisch größeren Off-Zeit-Reduktion ist, dass es ein Reflex ist der stärkeren dopaminergen Wirkung, also der stärkeren Verstärkung der L-Dopa-Wirkung; das hat man jetzt, wie erwähnt wurde, auch an den Dyskinesien gesehen. Es geht ja alles in die gleiche Richtung. Insofern glaube ich, ist das, was Patient Global Assessment hier reflektiert, im Sinne der Hauptwirkung des primären Endpunktes zu sehen.

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

**Herr Dr. Eyding:** Das habe ich ja auch bei Entacapon gesehen. Ich verstehe den Unterschied zwischen Entacapon und Opicapon nicht. Dass es der Placebo ist, das leuchtet mir ein. Aber es gibt ja genau den fehlenden Unterschied zu Entacapon, aber den Unterschied bei PGI-C. Diesen Unterschied müssen Sie mir erläutern.

**Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck):** Ich würde nicht zustimmen, dass es keinen Unterschied gab in dieser Studie zwischen 50 Milligramm Opicapon und Entacapon. Ich gebe Ihnen natürlich recht, dass der Unterschied von 118 zu etwas über 90 Minuten Off-Zeit-Reduktion nicht signifikant war in dieser Studie. Ich gebe Ihnen auch gerne zu, dass der Unterschied von unter 60 Prozent verbesserter Patienten mit mehr als einer Stunde Off-Zeit-Reduktion versus 70 Prozent in Opicapon, 50 Milligramm, nicht signifikant war. Aber ich wiederhole, diese Wirkparameter plus mehr Dyskinesien sprechen für mich eine eindeutige Sprache, dass Opicapon stärker wirksam ist. Das wäre auch konsistent mit all den präklinischen Daten, die man dazu hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, Herr Hälbig und Herr Heckemann.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich lasse die Signifikanz jetzt einmal außen vor. Worauf Herr Eyding, glaube ich, auch hinweisen wollte, ist, dass Sie für Entacapon im Vergleich zu Placebo einen deutlichen Unterschied in diesem primären Endpunkt sehen, von dem Sie jetzt gerade gesagt haben, das wird sich im PGI-C widerspiegeln, aber bei Entacapon im Vergleich zu Placebo überhaupt keinen Unterschied im PGI-C sehen. Das ist das, was ich ganz am Anfang meinte: Sie haben sowohl falsch positive als auch falsch negative Ergebnisse mit dem PGI-C in dieser Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hälbig, dann Herr Heckemann, und dann würde ich gerne Schluss machen, weil auch ich auch das Gefühl habe, dass wir langsam in eine Wiederkäuphase kommen. – Danach Herr Leist noch einmal. – Ja, ganz entspannt bleiben. Wir brauchen uns nicht aufzuregen; sondern wir arbeiten die Fragen ab, und dann können Sie die beantworten. – Als Nächster Herr Hälbig, bitte schön.

**Herr Dr. Hälbig:** Herr Hecken hat ja in seinem Eingangsstatement auch auf den Bezug zur Deep Brain Stimulation verwiesen. Der Aspekt ist bisher noch nicht beleuchtet worden. Wir können natürlich nachvollziehen, in welcher Weise die Tiefe Hirnstimulation im Dossier adressiert worden ist, obwohl keine Daten vorgelegt worden sind. Wir haben die Deep Brain Stimulation nicht als ZVT bestimmt. Insofern würden wir doch gerne seitens des pU und darüber hinaus, natürlich auch durch die neurologischen Fachgutachter hier eine Stellungnahme erbitten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Hirnstimulation. Wer macht das? – pU, bitte schön. Frau Helk. Sehen Sie, da sind Sie schon dran. Da können Sie auch das andere sofort abfackeln, damit wir hier konzentriert vorankommen. Dann kann man sich vielleicht verständigen, wer von den Klinikern was sagt, und dann machen wir weiter. – Bitte.

**Frau Dr. Helk (Bial-Portela):** Danke schön. – Zum PGI-C wollte ich nur noch sagen, dass die Kliniker unabhängig vom Patienten das Bild ebenfalls beurteilt haben und dass es komplett das gleiche Ergebnis zeigt. Das nur als zweiten Punkt, dass es nicht nur die Patientenskala selbst war.

Zur Tiefen Hirnstimulation: Die Tiefe Hirnstimulation wird in der ZVT des G-BA genannt. Dementsprechend haben wir auch versucht, sie darzustellen. Sie haben recht: Wir hatten keine Daten, haben es entsprechend in der Kostendarstellung mit aufgenommen. Auch wenn sie nur als Ultima ratio infrage kommt, liegt sie dennoch im Anwendungsgebiet von Opicapon. Das ist quasi analog zum Beispiel zur LDL-Apherese in Hypercholesterinämien, würde ich behaupten wollen. Dementsprechend ist sie hier auch dargestellt. Das müsste der Verfahrensordnung entsprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Kliniker, wer möchte? – Herr Hälbig, bitte.

**Herr Dr. Hälbig:** Wir würden das auch nachvollziehen, soweit die Tiefe Hirnstimulation auf beiden Seiten zur Darstellung kommt; denn selbstverständlich ist die Tiefe Hirnstimulation keine Alternative und in dem Sinne keine ZVT zu einem COMT-Inhibitor. Insofern würden wir Ihren Ausführungen folgen können unter der Voraussetzung der Abbildung auf beiden Seiten als therapeutische Alternative, die im weiteren Sinne im Anwendungsgebiet angesiedelt ist, aber jenseits der einführenden Behandlung durch einen COMT-Inhibitor zu verstehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Helk.

**Frau Dr. Helk (Bial-Portela):** Da gebe ich Ihnen zum Teil sicherlich recht. Die Tiefe Hirnstimulation kann sicherlich gleichzeitig mit Opicapon angewandt werden. Es ist allerdings auch die Möglichkeit, dass die Patienten natürlich zunächst alle medikamentösen Optionen, wie Sie ja selbst sagen, bekommen. Das schließt dann auch Opicapon mit ein. Entsprechend wäre die Tiefe Hirnstimulation einen Schritt später und dann schon eine entsprechende Alternative für ein Teil der Patienten.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich denke, man sollte von der theoretischen dann auch zu einer praktischen Alternative kommen. Sie haben entsprechende Beratung bekommen. Die Beratung hieß, es steht Ihnen frei, direkt vergleichende Daten vorzulegen. Wenn Sie direkt vergleichende Da-

ten vorlegen, dann macht es Sinn, die Kosten darzustellen. Sie haben keine direkt vergleichenden Daten vorgelegt und die Kosten trotzdem dargestellt, um also einmal ein bisschen von der Theorie auch zu der Praxis kommen. So war die Beratung des G-BA, die Ihnen vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Helk, bitte.

**Frau Dr. Helk (Bial-Portela):** Ja, im Beratungsgespräch wurde gesagt, dass es uns freisteht, das darzustellen und entsprechend die Kosten darzustellen. Aber letztlich sind vergleichende Daten ja nicht die Voraussetzung für eine Darstellung der Kosten im Dossier. Also das steht, glaube ich, hier nicht zur Debatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Die Frage ist nur, was man mit einer vergleichenden Kostendarstellung macht, wenn man keinen Vergleich hat, der zugrunde liegt. Das war der Einwurf von Herrn Kaiser, jetzt einmal untechnisch ins Juristische übertragen. – Herr Dr. Heckemann, und dann würde ich zur Zusammenfassung bitten.

**Herr Dr. Heckemann:** Sie hatten als einen Vorteil gegenüber Entacapon bezeichnet, die Urinverfärbung des Entacapons. Nun ist sie aber auch beim Opicapon in der Fachinformation Chromurie zumindest angegeben. Können Sie zu den Häufigkeiten etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wer macht das?

**Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela):** Es gibt bei Opicapon keine Urinverfärbungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, so hatte ich es auch gelesen; so war es ja auch durchgängig von allen dargestellt worden. – Weitere Fragen sehe ich keine. Wer macht die Zusammenfassung, wenn Sie möchten? – Noch einmal Herr Leist, bitte.

**Herr Leist (Bial-Portela):** Gerade nach dieser interessanten Diskussion sind wir weiter bestärkt darin, dass Opicapon einen Zusatznutzen gegenüber Entacapon in der symptomatischen Therapie des Morbus Parkinson besitzt.

Die von der EMA für symptomatische Therapien vorgegebene Studienlänge ist für die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Opicapon absolut ausreichend, wie die Praxis und auch unsere Experten heute bestätigen. Hier liegt zudem auch eine andere Studiensituation vor als beispielsweise bei Safinamid. Die Ergebnisse des PGI-C-Fragebogens aus der BIPARK-Studie, gerade vonseiten der Patienten, zeigen einen deutlichen und für die Patienten relevanten Zusatznutzen für Opicapon. Ich lasse jetzt einmal die Urinverfärbung außen vor. Aber einen Mehrnutzen auf alle Fälle hat auch noch die Einmalgabe, die in der Studie gar nicht dargestellt werden konnte, auf Basis der Doppelblindphase.

Vielen Dank für das Statement und vielen Dank für die Möglichkeit, hier unsere Meinung zu äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank. Dann können wir diese Anhörung beenden. Danke an alle, die da waren. Wir werden das entsprechend zu werten haben, was hier vorgetragen und diskutiert worden ist.

Damit ist diese Anhörung geschlossen. Wir machen in drei Minuten weiter mit dem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Danke, dass Sie da waren, und nun eine kurze Pause.

Schluss der Anhörung: 11.20 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: 2016-10-01-D-258 Opicapon**

Stand: März 2016

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

### Opicapon 2016-B-001 Behandlung der Parkinson-Krankheit (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-sensitive 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 Stufe 1
- Levodopa + Benserazid, Gruppe 2 in Stufe 1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1 in Stufe 1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 2 in Stufe 1
- Levodopa + Carbidopa, Gruppe 3 in Stufe 1
- 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

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:  
Safinamid: Beschluss vom 5. November 2015

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:	
Opicapon ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag:  Ongentys ist indiziert als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-Dose-Motorfluktuationen, die mit diesen Kombinationen nicht stabilisiert werden können.
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	Idiopathische Parkinson-Krankheit, insbesondere zur Verkürzung der „Off“-Phase bei Patienten, die zuvor mit schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmern oder nur mit Levodopa behandelt wurden und motorische Fluktuationen aufwiesen.  <u>Hinweis</u> Die Erfahrungen mit Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten bei zuvor nicht mit Levodopa behandelten Patienten sind begrenzt.  (FI Levodopa/Carbidopa-CT, Stand Januar 2014)
Levodopa in Kombination mit Benserazid N04BA11 generisch	Behandlung von Parkinson-Syndromen  <u>Hinweis</u> nicht indiziert bei medikamentös induziertem Parkinson-Syndrom. (FI Levodopa/Benserazid-ratiopharm®, November 2014)
L-Dopa Infusionpumpe N04BA02 (Kombination mit Carbidopa)	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. Ein positiver Test der klinischen Reaktion auf Duodopa®, verabreicht über eine temporäre Nasoduodenalsonde, ist erforderlich, bevor eine Dauersonde gelegt wird. (FI Duodopa®, Stand Juli 2015)

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-CT, Stand November 2014)
Pergolid N04BC02 generisch	Pergolid-neuraxpharm <sup>®</sup> ist als Therapie der zweiten Wahl angezeigt zur Behandlung des Morbus Parkinson - als Monotherapie (ohne Levodopa/Decarboxylasehemmer) - 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. (FI Pergolid-neuraxpharm <sup>®</sup> , Stand April 2015)
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-Cripa <sup>®</sup> , 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 - als Monotherapie oder - 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. (FI Cabergolin-Teva <sup>®</sup> , Stand Februar 2015)
Lisurid N04BC10 Dopergin <sup>®</sup>	Dopergin <sup>®</sup> ist ein Arzneimittel zur Kombinationsbehandlung mit Levodopa bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (mit Ausnahme der medikamentös bedingten Form). (FI Dopergin <sup>®</sup> , 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 Ropinirol Heumann, Stand März 2014)
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 Pramipexol Heumann, Stand April 2015)
Apomorphin N04BC07 APO-Go®	Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson’scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind. (FI APO-go®, Stand Mai 2015)
Piribedil N04BC08 Clarium®	Behandlung der Parkinsonschen Krankheit: entweder in Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit L-Dopa vom Behandlungsbeginn an oder sekundär. (FI Clarium®, Stand Oktober 2015)
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 Februar 2015)
Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer	
Safinamid N04BD03 Xadago	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. (FI Xadago, Februar 2015)
Selegilin N04BD01 generisch	Selegilin ist zur Behandlung der Parkinson-Krankheit indiziert. Es kann bei erstmalig diagnostizierter Erkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa mit und ohne peripheren Decarboxylase-Hemmer angewendet werden. (FI Xilopar®, Stand Juni 2013)
Rasagilin N04BD02 AZILECT®	AZILECT® 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®, Stand November 2013)
Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer	
Tolcapon N04BX01 Tasmar	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 Oktober 2015)
Entacapon N04BX02 Comtess	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 2015)
<b>Kombinationen</b>	
Levodopa/ Entacapone/ (Carbidopa) N04BA03	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. (FI Levodopa/Carbidopa/Entacapon-ratiopharm <sup>®</sup> , Stand Mai 2014)
<b>NMDA-Antagonisten (Glutamatantagonisten)</b>	
Amantadin N04BB01 generisch	Parkinson-Syndrome - zur Behandlung von Symptomen der Parkinson'schen Krankheit, wie z. B. Rigor, Tremor und Hypo- bzw. Akinesie - zur Behandlung der durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidale Symptome wie Frühdyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid (FI Amantadin-ratiopharm <sup>®</sup> , Stand März 2014)
<b>Anticholinergika</b>	
Trihexyphenidyl- hydrochlorid N04AA01	- bei Parkinson-Syndromen - bei durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingten extrapyramidalen Symptomen wie Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonoid (FI Artane, Stand Juni 2015)
Biperiden N04AA02 generisch	- Alle Formen des Parkinsonismus - medikamentös bedingte extrapyramidale Symptome wie exzitomotorische Phänomene, Parkinsonoid, Akinesie, Rigidität, Akathisie, akute Dystonien (FI Akineton <sup>®</sup> , Stand Juli 2014)
Metixen N04AA03 Tremarit <sup>®</sup> ,	- zur unterstützenden Behandlung des Tremors bei Parkinson-Syndrom - (...) (FI Tremarit <sup>®</sup> , Stand Mai 2013)
Procyclidin N04AA04 Osnervan <sup>®</sup> ,	- (...) - Tremor bei Parkinson-Syndrom (FI Osnervan <sup>®</sup> , Stand März 2014)
Bornaprin N04AA11	- tremordominante Parkinsonsyndrome - (...) (FI Sormodren <sup>®</sup> , Stand April 2015)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

---

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Opicapon (Ongentys®):.....	7
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	7
Systematische Recherche: .....	7
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	10
Cochrane Reviews .....	12
Systematische Reviews.....	12
Leitlinien .....	21
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	30
Literatur: .....	31
Anhang .....	32

## Indikation für die Recherche bei Opicapon (Ongentys®):

Ongentys® ist indiziert als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-Dose-Motorfluktuationen, die mit diesen Kombinationen nicht stabilisiert werden können.

## Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Siehe Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

## **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Parkinson-Syndrome“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.01.2016 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), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 815 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Abkürzungen

AAN	American Academy of Neurology
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
ADL	Activities of daily living
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BDN	Bund Deutscher Neurologen
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BVDN	Bundesverband Deutscher Nervenärzte
CBA	Controlled before and after trial
CCO	Cancer Care Ontario
CI	Confidence interval
COMTI	Catechol-O-methyl transferase Inhibitor
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DBS	Deep brain stimulation
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DPG	Deutsche Parkinson Gesellschaft
dPV	Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.
EFNS	European Federation of Neurological Societies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GPI	Globus pallidus interna
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
KNP	Kompetenznetzwerk Parkinson
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MOA-B	Monoamine Oxidase B
MAOBI	Monoaminoxidase B Inhibitor
MDS-ES	Movement Disorder Society-European Section
NCI	U.S. <b>National Cancer Institute</b>
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PD	Parkinson's disease
PDQ	Parkinsons' disease questionnaire
QoL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
SF	Short form
SMD	Standard mean difference
STN	Subthalamic nucleus
TRIP	Turn Research into Practice Database
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2015 [6] Safinamid – Nutzenbe- wertung gemäß § 35a SGB V; Dossier- bewertung; Auftrag A15- 18</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b> Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen 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). Der G-BA hat für die vorliegende Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Die Zusatztherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• einem Non-Ergot Dopaminagonisten</li></ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer)</li></ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer).</li></ul> <p>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.</p> <p><b>Population:</b> erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen, die bereits mit einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) therapiert werden.</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gesamtmortalität</li><li>• Veränderung der „on“-Zeit</li><li>• Veränderung der „off“-Zeit</li><li>• UPDRS Teil I (kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)</li><li>• UPDRS Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens)</li><li>• UPDRS Teil III (Motorik)</li><li>• UPDRS Teil I bis III</li><li>• Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</li><li>• Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</li><li>• Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis</li><li>• Spezifische unerwünschtes Ereignis</li></ul> <p><b>Direkter Vergleich</b> Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.</p> <p><b>Indirekter Vergleich</b> Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] von Safinamid gegenüber Entacapon mit Placebo als Brückenkomparator durch. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit</p>
---	--

	<p>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>[3] Bucher et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.  [4] Bial - Portela C. Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov 06.01.2015 [Zugriff: 22.06.2015]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01568073">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01568073</a>.</p> <p><b>Ergebnis /Fazit</b></p> <p>Tabelle 4: Safinamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="475 607 1382 920"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer 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</td> <td>Zusatztherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einem Non-Ergot Dopaminagonisten</li> <li>oder</li> <li>▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer<sup>b</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer)</li> </ul> </td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.  b: Der pU wählt den COMT-Hemmer Entacapon als Vergleichstherapie.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer 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	Zusatztherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einem Non-Ergot Dopaminagonisten</li> <li>oder</li> <li>▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer<sup>b</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer 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	Zusatztherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einem Non-Ergot Dopaminagonisten</li> <li>oder</li> <li>▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer<sup>b</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>G-BA, 2015 [4]</p> <p>Tragende Gründe 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 - Safinamid</p>	<p><b>Fazit:</b></p> <p>„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.“</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>						

## Cochrane Reviews

Es wurden keine für die Indikation relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

<p>Fox S et al., 2011 [3]</p> <p>The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease</p>	<p><b>Fragestellung</b></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> <hr/> <p><b>Methodik</b></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          Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (nur DBS): 5 RCTs          Qualitätsbewertung der Studien beschrieben in Goetz et al.          Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. <i>Mov Disord</i> 2002;17(Suppl 4): S1–S166</p> <hr/> <p><b>Ergebnisdarstellung</b></p> <p>“Eight level I studies<sup>68-75</sup> 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>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</p>
--	---

	<p>and motor fluctuations.”</p> <p><sup>68</sup> Anderson et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. Arch Neurol 2005;62:554–560.</p> <p><sup>69</sup> Follett et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. N Engl J Med 2010;362:2077–2091.</p> <p><sup>70</sup> Esselink et al. Long-term superiority of subthalamic nucleus stimulation over pallidotomy in Parkinson disease. Neurology 2009;73:151–153.</p> <p><sup>71</sup> Esselink et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease: one year follow-up of a randomised observer-blind multicentre trial. Acta Neurochir (Wien) 2006;148:1247–1255; discussion 1255.</p> <p><sup>72</sup> Deuschl et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. N Engl J Med 2006;355:896–908.</p> <p><sup>73</sup> Schupbach et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? Neurology 2006;66:1811–1816.</p> <p><sup>74</sup> Williams et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson’s disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol 2010;9:581–591.</p> <p><sup>75</sup> Weaver et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301: 63-73.</p> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren ./.</p>
<p>Stowe R et al., 2011 [9]</p> <p>Meta-Analysis of the Comparative Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment to Levodopa in Later Parkinson’s Disease</p>	<p>Fragestellung</p> <p>To compare the effectiveness and safety of these drug classes and to investigate whether one class of drug provides better symptomatic control and/or with fewer side effects than another, we undertook a meta-analysis of data from all published randomized trials involving a dopamine agonist, COMTI, or MAOBI in patients with later PD (i.e. patients established on L-dopa and suffering from motor complications). The detailed results of this comprehensive meta-analysis are published in the Cochrane Library<sup>6</sup> with the main results (which now also include rotigotine) summarized here.</p> <p>6. Stowe R, Ives N, Clarke CE, et al. 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.</p> <p>Methodik</p> <p>Population: any randomized trials (including the first phase of crossover trials) in later PD. ... Trials involved PD patients of any age, receiving L-dopa (all durations) and who had developed motor complications.</p> <p>Intervention: orally administered dopamine agonist, COMTI, or MAOBI (adjuvant to L-dopa therapy (with all other aspects of planned treatment being the same in both arms))</p> <p>Komparator: Placebo (adjuvant to L-dopa therapy (with all other aspects of planned treatment being the same in both arms))</p> <p>Endpunkt: Outcome data extracted included off-time reduction, L-dopa dose reduction, changes in clinician-rated disability scales, e.g., Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) in the “on” state, dyskinesia, dystonia, and other adverse events and treatment compliance and withdrawals.</p>

Suchzeitraum der systematischen Recherche von 1998 bis Juni 2010  
 Anzahl der eingeschlossenen Studien/Patienten (Gesamt): 45 trials contributed data to 48 comparisons (8,034 participants analyzed) within the three adjuvant drug classes  
 Qualitätsbewertung: k. A.

**Ergebnisdarstellung**

**Off-time reduction**

Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	mean difference hours/day (95% CI;p)	Heterogenität
All + LD	33 (n=6.158)	-1.08 (-1.22 to -0.93; p < 0.001)	I <sup>2</sup> =55% Sign. Heterogenität
Dopamine agonist + LD	18 (n=3.210)	-1.57 (-1.83 to -1.31 p < 0.001)	I <sup>2</sup> =29%
COMTI + LD	12 (n=2.060)	-0.83 (-1.04 to -0.62; p < 0.001)	I <sup>2</sup> =54% Sign. Heterogenität
MAOBI + LD	3 (n=888)	-0.93 (-1.25 to -0.62; p < 0.001)	I <sup>2</sup> =28%

Intraclass comparisons of the different drugs used found no evidence of a difference between the different dopamine agonists (P = 0.2) or MAOBIs (P = 0.1). However, there was evidence of a difference between the two COMTIs (P < 0.001), with participants randomized to tolcapone getting an extra hour of on-time (-1.6 hours/day, CI -2.0 to -1.2; P < 0.001) compared with those randomized to entacapone (-0.6 hours/day, CI -0.9 to -0.4; P < 0.001; ....

**Levodopa dose reduction**

Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	mean dose of levodopa mg/day (95% CI;p)	Heterogenität
All + LD	28 (n=4.929)	-55.62 (-60,60 to -48.65; p < 0.001)	I <sup>2</sup> =84% Sign. Heterogenität
Dopamine agonist + LD	10 (n=1.927)	-110.7 (-128.37 to -93.12 p < 0.001)	I <sup>2</sup> =71% Sign. Heterogenität
COMTI + LD	15 (n=2.216)	-52.07 (-61.09 to -43.05; p < 0.001)	I <sup>2</sup> =82% Sign. Heterogenität
MAOBI + LD	3 (n=786)	-29.11 (-43.18 to -15.04; p < 0.001)	I <sup>2</sup> =62% Sign. Heterogenität

Intraclass comparisons suggested possible differences in efficacy between the various dopamine agonists used (P = 0.03). The largest reductions in L-dopa dose were with pergolide and cabergoline, although these were based on data from just one trial each<sup>19,21</sup> (Supporting Information Table 1). There was also evidence of a possible difference in efficacy between the two MAOBIs rasagiline and selegiline (P = 0.02), with a greater reduction in L-dopa dose with selegiline— though the selegiline data were from just one trial,<sup>53</sup> and the two trials of rasagiline only allowed the L-dopa dose to be adjusted

in the first 6 weeks of the trial.<sup>39,52</sup> There was, however, a marked difference in efficacy between tolcapone and entacapone ( $P < 0.001$ ), with greater reductions in L-dopa dose with tolcapone (-116.5 mg/day, CI -140.6 to -92.3;  $P < 0.001$ ) than with entacapone (-41.6 mg/day, CI -51.4 to -31.9;  $P < 0.001$ ). For both COMTIs, there was, however, significant heterogeneity between trials ( $P \leq 0.002$ ), which was not obviously explained by drug dose or treatment schedule.

### Clinician-Rated Disability Scales

Compared with placebo, adjuvant therapy improved symptom control as measured by the UPDRS, with a 1.4 point improvement (CI 1.1–1.7;  $P < 0.001$ ; Fig. 3) in **UPDRS ADL score**, a 2.9 point improvement (CI 2.4–3.4;  $P < 0.001$ ; Fig. 4) in **UPDRS motor score**, and a 3.3 point improvement (CI 2.0–4.5;  $P < 0.001$ ; ...) in **UPDRS total score**. For all three UPDRS scores, there was significant heterogeneity between the three drug classes ( $P < 0.001$ ).

### UPDRS activities of daily living score

Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	mean difference (95%CI;p)	Heterogenität
All + LD	17 (n=2.960)	-1.38 (-1.68 to -1.08; $p < 0.001$ )	$I^2=53\%$ Sign. Heterogenität
Dopamine agonist + LD	7 (n=1.319)	-2.08 (-2.56 to -1.60 $p < 0.001$ )	$I^2=20\%$
COMTI + LD	10 (n=1.641)	-0.91 (-1.30 to -0.52; $p < 0.001$ )	$I^2=29\%$

### UPDRS motor score

Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	mean difference (95%CI;p)	Heterogenität
All + LD	21 (n=4.205)	-2.93 (-3.43 to -2.43; $p < 0.001$ )	$I^2=62\%$ Sign. Heterogenität
Dopamine agonist + LD	8 (n=1.708)	-4.77 (-5.71 to -3.84 $p < 0.001$ )	$I^2=52\%$
COMTI + LD	12 (n=2.057)	-2.02 (-2.68 to -1.37; $p < 0.001$ )	$I^2=28\%$
MAOBI + LD	1 (n=440)	-2.90 (-4.29 to -1.51; $p < 0.001$ )	./.

### Overall incidence of side effects

The overall incidence of side effects was increased with adjuvant therapy (OR 1.6, CI 1.4–1.9;  $P < 0.001$ ; Fig. 5), with constipation, dizziness, dry mouth, hallucinations, hypotension, insomnia, nausea, somnolence, and vomiting all increased with adjuvant therapy (...). There was some evidence of a difference in the overall incidence of side effects between drug classes ( $P = 0.05$ ), with slightly more side effects seen with both dopamine agonists (OR 1.5, CI 1.2–1.8;  $P < 0.001$ ) and COMTI (OR 2.0, CI 1.6–2.5;  $P < 0.001$ ) than with

	<p>MAOBI (OR 1.3, CI 0.95–1.8; P = 0.1; Fig. 5). There was no evidence of any difference in the incidence of side effects between the different drugs used (dopamine agonists, P = 0.7; COMTI, P = 0.1; and MAOBI, P = 0.7; (...).</p> <table border="1" data-bbox="469 365 1390 680"> <thead> <tr> <th>Vergleich versus Placebo + LD</th> <th># trials (n=)</th> <th>Peto Odds ratio (95%CI;p)</th> <th>Heterogenität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All + LD</td> <td>29 (n=5.601)</td> <td>1.64, (1.43–1.87; p &lt; 0.001)</td> <td>I<sup>2</sup>=8%</td> </tr> <tr> <td>Dopamine agonist + LD</td> <td>14 (n=2.441)</td> <td>1.48 (1.21 to 1.81 p &lt; 0.001)</td> <td>I<sup>2</sup>= k. A.</td> </tr> <tr> <td>COMTI + LD</td> <td>11 (n=2.214)</td> <td>2.00 (1.62 to 2.47; p &lt; 0.001)</td> <td>I<sup>2</sup>= k. A.</td> </tr> <tr> <td>MAOBI + LD</td> <td>4 (n=946)</td> <td>1.32 (0.95 to 1.84; p =0.1)</td> <td>I<sup>2</sup>= k. A.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The review confirms reports from individual studies that adjuvant therapy with a dopamine agonist, COMTI, or MAOBI reduces patients' off-time, reduces the required L-dopa dose, and improves UPDRS motor and ADL scores in PD patients with motor complications on L-dopa. However, this is at the expense of increased dyskinesia and numerous other side effects including constipation, dizziness, hallucinations, hypotension, insomnia, nausea, somnolence, and vomiting.</li> <li>Whilst it is clear that adjuvant therapy is beneficial in the treatment of later PD, it is less clear which class of adjuvant drug therapy, if any, is more effective.</li> <li>In summary, dopamine agonist, COMTI, or MAOBI used as adjuvant therapy to L-dopa are all effective in the management of later PD. This review suggests that dopamine agonists may be more effective than COMTI and MAOBI therapy. However, these comparisons are based on inference from indirect comparisons. To clarify the long-term balance of benefits and risks of adjuvant therapy, further large well-designed head-to-head randomized controlled trials assessing the differential impact of these drugs on patient-rated quality of life and cost effectiveness are needed.</li> </ul> <p>Anmerkung FBMed: Diese Meta-Analyse basiert auf dem Cochrane Review Stowe et al 2010. Dort erfolgte die Qualitätsbewertung nach Cochrane Handbuch.</p>	Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	Peto Odds ratio (95%CI;p)	Heterogenität	All + LD	29 (n=5.601)	1.64, (1.43–1.87; p < 0.001)	I <sup>2</sup> =8%	Dopamine agonist + LD	14 (n=2.441)	1.48 (1.21 to 1.81 p < 0.001)	I <sup>2</sup> = k. A.	COMTI + LD	11 (n=2.214)	2.00 (1.62 to 2.47; p < 0.001)	I <sup>2</sup> = k. A.	MAOBI + LD	4 (n=946)	1.32 (0.95 to 1.84; p =0.1)	I <sup>2</sup> = k. A.
Vergleich versus Placebo + LD	# trials (n=)	Peto Odds ratio (95%CI;p)	Heterogenität																		
All + LD	29 (n=5.601)	1.64, (1.43–1.87; p < 0.001)	I <sup>2</sup> =8%																		
Dopamine agonist + LD	14 (n=2.441)	1.48 (1.21 to 1.81 p < 0.001)	I <sup>2</sup> = k. A.																		
COMTI + LD	11 (n=2.214)	2.00 (1.62 to 2.47; p < 0.001)	I <sup>2</sup> = k. A.																		
MAOBI + LD	4 (n=946)	1.32 (0.95 to 1.84; p =0.1)	I <sup>2</sup> = k. A.																		
<p>Jiang J-L et al., 2014 [7] A systematic review of the impact of subthalamic nucleus stimulation on the quality</p>	<p>Fragestellung "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 Population: Patienten mit idiopathischem M. Parkinson Intervention: STN-DBS Komparator: best medical treatment Endpunkt: QoL als primärer oder sekundärer Endpunkt, Follow-up mind. 6 Monate</p>																				

<p>of life of patients with Parkinson's disease</p>	<p>Suchzeitraum der syst. Recherche: 1993 bis Mai 2013  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  Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Checkliste mit 7 Items nach Melnyk &amp; Fineout-Overholt</li> <li>• nur Studien mit mind. 60% Erfüllungsquote berücksichtigt</li> </ul> <p>Melnyk &amp; Fineout-Overholt. Evidence-based practice in nursing &amp; healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams &amp; Wilkins Health; 2011</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. Two trials did not have details of the participants' ages or sexes. 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  There was a significant improvement in QoL (PDQ-39) up to 6 months following STN-DBS in three RCTs [10,15,18] and in one nonrandomized trial [28], and up to 12, 18, and 24 months postoperatively in one RCT each [11,14,27], 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 [10]. Another study showed significant improvements in mobility, ADLs, and bodily discomfort [28].</p> <p>3.6. Changes in QoL as measured by the SF-36  There was a 22% improvement in the physical summary score of the SF-36 questionnaire versus no change in the drug-only group [10].”</p> <p><sup>10</sup> Deuschl et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006;355:896e908.  <sup>11</sup> Williams et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurol 2010;9:581e91.  <sup>14</sup> Schuepbach et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. N Engl J Med 2013;368:610e22.  <sup>15</sup> Weaver et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:63e73.  <sup>18</sup> Daniels et al. Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? Mov Disord 2011;26:2516e21  <sup>27</sup> Schüpbach et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. Neurology 2007;68:267e71.  <sup>28</sup> Just &amp; Ostergaard. Health-related quality of life in patients with advanced Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nuclei. Mov Disord 2002;17:539e45.  <sup>29</sup> Hoehn &amp; Yahr. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427e42.</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>Anmerkung FBMed: Überschneidung mit Studienpool von Perestelo-Pérez et al., 2014 [8]: Deuschl et al. (2006), Williams et al. (2010), Schuepbach et al. (2013) und Weaver et al. (2009)</p>
<p>Perestelo-Pérez L et al., 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> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Population: Patienten mit PD Intervention: DBS plus Medikation Komparator: Medikation alleine oder Medikation plus Sham-DBS Endpunkt: “Outcome measures of interest were motor function (as assessed by the UPDRS-III), waking time on good functioning without troublesome dyskinesias, levodopaequivalent dose reduction, medication-induced complications, activities of daily living, health-related quality of life, and neurocognitive and psychiatric effects” Suchzeitraum der syst. Recherche: bis April 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs (n=1.184 Patienten) Qualitätsbewertung der Studien: gemäß Risk-of-bias-Tool der Cochrane Collaboration</p> <hr/> <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>: “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>)</li> <li>○ <i>on-medication phase</i>: “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>)</li> <li>○ <i>Waking time in good function without troublesome dyskinesias</i>: “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>)</li> </ul> </li> <li>• Reduction of medication and medication-induced complications <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduction of Levodopa medication: “statistically significant in</li> </ul> </li> </ul>

	<p>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> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ medication-induced complications: "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>)</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: "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>)</li> <li>○ on-medication phase: "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>)</li> <li>○ health-related quality of life by means of the PDQ-39 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</li> </ul> </li> <li>● Neurocognitive effects <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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</li> <li>○ 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</li> <li>○ ...</li> </ul> </li> <li>● Psychiatric effects <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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</li> <li>○ 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</li> </ul> </li> </ul>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>"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 improvement 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>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Überschneidung mit Studienpool von Jiang et al., 2014 [7]: Deuschl et al. (2006), Williams et al. (2010), Schuepbach et al. (2013) und Weaver et al. (2009)</li> </ul>												
<p>Zhou CQ et al., 2014 [10]</p> <p>Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease</p>	<p>Dieser SR enthält vier Studien<sup>21-24</sup> zu advanced stage of PD, davon sind drei Studien<sup>21,22,23</sup> in dem SR von Stowe et al. [9] enthalten. Nicht enthalten ist die Studie von Schapira et al. (2011)<sup>24</sup> mit insgesamt 343 Studienteilnehmern. Die Ergebnisse dieses SR zu UPDRS ADL score und UPDRS motor score sind konsistent zum SR von Stowe et al.</p> <table border="1" data-bbox="470 701 1385 891"> <thead> <tr> <th colspan="3">Vergleich long acting non-ergot dopamine agonists + LD vs. Placebo + LD</th> </tr> <tr> <th>Outcome</th> <th># trials (n=)</th> <th>mean difference (95%CI); I<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UPDRS ADL score</td> <td>4 (n=1.281)</td> <td>-2.08 (-2.63 to -1.53); I<sup>2</sup> = 35%</td> </tr> <tr> <td>UPDRS motor score</td> <td>4 (n=1.277)</td> <td>-4.34 (-5.45 to -3.21); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>21</sup> LeWitt et al. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system PREFER study. Neurology 2007;68:1262–7.  <sup>22</sup> Poewe et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2007;6:513–20.  <sup>23</sup> Pahwa et al. Ropinirole 24-hour prolonged release randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. Neurology 2007;68:1108–15.  <sup>24</sup> Schapira et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. Neurology 2011;77:767–74.</p>	Vergleich long acting non-ergot dopamine agonists + LD vs. Placebo + LD			Outcome	# trials (n=)	mean difference (95%CI); I <sup>2</sup>	UPDRS ADL score	4 (n=1.281)	-2.08 (-2.63 to -1.53); I <sup>2</sup> = 35%	UPDRS motor score	4 (n=1.277)	-4.34 (-5.45 to -3.21); I <sup>2</sup> = 0%
Vergleich long acting non-ergot dopamine agonists + LD vs. Placebo + LD													
Outcome	# trials (n=)	mean difference (95%CI); I <sup>2</sup>											
UPDRS ADL score	4 (n=1.281)	-2.08 (-2.63 to -1.53); I <sup>2</sup> = 35%											
UPDRS motor score	4 (n=1.277)	-4.34 (-5.45 to -3.21); I <sup>2</sup> = 0%											

## Leitlinien

<p>DGN, 2012 [1] 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. An Konsensusbildung beteiligt: Die Deutsche Parkinson-Gesellschaft (DPG), Patientenselbsthilfegruppe deutsche Parkinson- Vereinigung e.V. (dPV), Bund Deutscher Neurologen (BDN), Bundesverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) <u>S2k- Leitlinie:</u> 15.07.2015: Gültigkeit der Leitlinie auf Antrag des Leitliniensekretariates verlängert bis 29.09.2017</p>
	<p><b>Methodik</b> Grundlage der Leitlinie: andere LL und ältere Version (aus 2008). Die Literaturliste wurde ergänzt um die seit den Erscheinungsdaten publizierten kontrollierten Studien und Metaanalysen zur Diagnose und Therapie der Parkinson Syndrome. LoE und GoR: k. A.</p>
	<p><b>Empfehlungen</b> <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>• Parkinson-Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn 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 Therapiekomplicationen auftreten.</li> <li>• Parkinson-Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn 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> <li>• Es besteht keine Indikation für den Einsatz von COMT-Hemmern</li> </ul>

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 (Levine et al. 2003). L-Dopa verzögert nach heutigem Kenntnisstand nicht die Krankheitsprogression und trägt zur Entstehung von Therapiekomplikationen (insbesondere Dyskinesien) bei. Andererseits ist durch die Einführung der L-Dopa-Therapie die Lebenserwartung von Parkinson-Patienten infolge der Vermeidung krankheitsbedingter Komplikationen deutlich gestiegen.

Levine et al. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature. Evidence Report/Technology Assessment 2003; 57: 1–306

### **Bioverfügbarkeit**

90% Bioverfügbarkeit bei oraler Präparationen von L-Dopa als Kapseln oder Tabletten

70% Bioverfügbarkeit: von L-Dopa Retardpräparationen

### **L-Dopa-Infusionstherapie (Duodopa-Pumpe)**

Die intrajejunale Infusionstherapie ist zur Behandlung des Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium mit ausgeprägten Wirkungsfluktuationen zugelassen (Nyholm et al. 2005, Antonini et al. 2007). (...)

Die jejunale L-Dopa-Gabe wird in der Regel als Monotherapie empfohlen. Eine Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten ist aber im Einzelfall möglich. (...)

Formale Indikationskriterien für den Einsatz von L-Dopa-Infusionspumpen existieren nicht, jedoch empfehlen wir folgende Indikationsstellung (siehe auch Entscheidungskriterien in ► Tab. 9.6)

[siehe Anhang]

- a. Mit Tablettenform nicht mehr zu beherrschende Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien im fortgeschrittenen Stadium
- b. eine ausreichende soziale Versorgung für die Pflege der PEJ-(perkutan-endoskopisch-jejunalen-)Sonde muss gewährleistet sein.
- c. Indikationsstellung unter differenzialtherapeutischer Abwägung von tiefer Hirnstimulation und kontinuierlicher subkutaner Apomorphin-Gabe.

Antonini et al. Randomized duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Move Disord* 2007; 22: 1145–1149

Nyholm et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–223

### **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 Medikamentenreduktion 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 (Deuschl et al. 2006, Follett et al. 2010, Williams et al. 2010).

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.“

Deuschl et al. German Parkinson Study Group. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355: 896–908

Follett et al. CSP468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010; 362: 2077–2091

Williams et al. PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. Lancet Neurology 2010; 9: 581–591

### **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.

#### **Definition der Wirkungsfluktuationen**

- ***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.

	<p>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).</p> <p><b>Paroxysmale “On-Off“-Fluktuationen</b></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabe von Apomorphin subkutan injiziert (intermittierende Injektionen oder kontinuierliche Infusion)</li> <li>• Intrahepatische 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch als einzige deutsche Leitlinie ergänzend dargestellt.</li> <li>• Eine Differenzierung zwischen „label“ und „off label“-Gebrauch wird lt Autoren nicht vorgenommen.</li> </ul>												
<p>Grimes, 2012 [5] 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])</p> <p>Bewertung der LL mittels AGREE-Instrument</p> <p>Suchzeitraum der syst. Recherche: von 2000 bis 9/2008</p> <p>Empfehlungsgrade:</p> <table border="1" data-bbox="469 1675 1385 2013"> <thead> <tr> <th colspan="2">Table 2: Simplified Grading scheme from NICE, EFNS and AAN Guidelines</th> </tr> <tr> <th>Recommendation grade</th> <th>Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>A</b></td> <td>• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</td> </tr> <tr> <td><b>B</b></td> <td>• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</td> </tr> <tr> <td><b>C</b></td> <td>• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.</td> </tr> <tr> <td><b>D</b></td> <td>• Expert opinion, formal consensus.</td> </tr> </tbody> </table>	Table 2: Simplified Grading scheme from NICE, EFNS and AAN Guidelines		Recommendation grade	Evidence	<b>A</b>	• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.	<b>B</b>	• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.	<b>C</b>	• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.	<b>D</b>	• Expert opinion, formal consensus.
Table 2: Simplified Grading scheme from NICE, EFNS and AAN Guidelines													
Recommendation grade	Evidence												
<b>A</b>	• Established as effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.												
<b>B</b>	• Probably effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.												
<b>C</b>	• Possibly effective, ineffective, or harmful for the given condition in the specified population.												
<b>D</b>	• Expert opinion, formal consensus.												

<b>U</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Data inadequate or conflicting given current knowledge, treatment is unproven.</li> </ul>
<b>GPP</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Good practice point.</li> </ul>
<p>Empfehlungen</p> <p><b>C42</b> For patients with PD with motor fluctuations the available evidence suggests: Entacapone and rasagiline should be offered to reduce off time. AAN Motor Fluctuations pg 990 Level A</p> <p><b>C43</b> Pramipexole and ropinirole should be considered to reduce off time. ***Tolcapone (hepatotoxicity) has limited availability in Canada and pergolide is not available in Canada secondary to its association with valvular fibrosis. ***AAN Motor Fluctuations pg 990 Level B</p> <p><b>C44</b> Modified-release levodopa preparations may be used to reduce motor fluctuations in people with later PD but should not be drugs of first choice. NICE R38 Level B</p> <p><b>C45</b> Amantadine may be considered for patients with PD with motor fluctuations in reducing dyskinesias. AAN Motor Fluctuations pg 991 Level C</p> <p><b>C46</b> 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</p> <p><b>C47</b> Bilateral GPi stimulation may be used in people with PD who:</p> <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> <p>(...)</p> <p><b>C50</b> 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</p> <p>(...)</p> <p><b>C52</b> 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</p>	

<b>Table 7: Treatment options for motor complications</b>	
<b>Reduce Off Time</b>	
Treatment	Level of Evidence
<b>First Line</b>	
Entacapone	A
Rasagiline	A
Pramipexole	B
Ropinirole	B
<b>Other Options</b>	
Levodopa modified release	B
DBS STN	C
DBS GPi	D
<b>Reduce Dyskinesia</b>	
Amantadine	C
DBS STN	C
DBS GPi	D
Anmerkung FBMed: “The goal was not to create new recommendations, but to select from currently published, high quality guidelines whose recommendations were most clinically relevant for health care in Canada.”	
Ferreira JJ et al, 2013 [2] Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease	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>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, Meta-Analysen und anderen Leitlinien</li> <li>LoE + GoR: Classification of scientific evidence and the rating of recommendations were made according to the EFNS guidance [5]; 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.</li> </ul> <p>[5] Brainin et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. The Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Eur J Neurol 2004; 11:577–581.</p>

## 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

- *Deep brain stimulation (DBS) of the STN or the GPi* is effective against motor fluctuations and dyskinesia (**Level A**), 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
- *Subcutaneous apomorphine* as penject (**Level A**) or pump (**Level C**)
- *Intrajejunal levodopa/carbidopa enteric gel* administered through percutaneous gastrostomy (**Level C**)

### Unpredictable ON–OFF

- DBS of the STN is effective (**Level A**). 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
- The strategies described for dyskinesia and wearing-off should be considered (**GPP**)
- For delayed ON, dispersible levodopa and subcutaneous injections of apomorphine have some value (**Level C**).
- 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**)

### Freezing

- Options for OFF freezing are the same as for wearing-off

- Freezing during ON often does not respond to dopaminergic strategies
- Visual or auditory cues are empirically useful for facilitating the start of motor acts (**Level C**)

#### **Dyskinesias**

- *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 (**Level C**)
- *Discontinue/reduce MAO-B or COMT inhibitors (GPP)*, at the risk of worsening wearing-off
- Amantadine (**Level A**) (200–400 mg/day)
- *DBS of the STN* allows reduction in dopaminergic treatment (**Level A**). *GPi stimulation* may reduce severe dyskinesia (**Level A**)
- *Add atypical antipsychotics, clozapine (Level C) or quetiapine (Level C)*. *Clozapine* is associated with potential serious adverse events (agranulocytosis, myocarditis) (**GPP**)
- *Apomorphine continuous subcutaneous infusion* allows reduction of levodopa (**Level C**)
- *Intrajejunal levodopa infusion (Level C)*

#### **Biphasic dyskinesia**

- Biphasic dyskinesias can be very difficult to treat and have not been studied in specific Class I–III studies
- STN-DBS is effective (**Level A**)
- The strategies described for peak-dose dyskinesias can be considered (**GPP**)
- 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**)
- Apomorphine and intrajejunal levodopa infusion can be tried (**Level C**)

#### **Off-period and early-morning dystonias**

- *Strategies for wearing-off* can be applied (**GPP**)
- *Additional doses of levodopa or dopamine agonist at night* may be effective (**GPP**)
- *DBS of STN or GPi (Level A)*
- *Botulinum toxin* in OFF-period/early-morning dystonia (**GPP**)

Anmerkung FBMed:

Vorgängerversion zu Ferraira et al 2013: **Oertel et al. 2009** Late (complicated) Parkinson's disease. In: Gilhus et al. (Eds). European handbook of neurological management; 2nd ed., Vol.1. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. S. 217-236.).

Funding: Financial support was received from MDS-ES, EFNS and Stichting De Regenboog (The Netherlands – review 2006) and Competence Network Parkinson (Germany – review 2010).

## Detallierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 18.01.2016

#	Suchfrage
	MeSH descriptor: [Parkinson Disease] explode all trees
1	MeSH descriptor: [Parkinsonian Disorders] explode all trees
2	parkinson*:ti,ab,kw
3	lewy bod*:ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	#4 Publication Year from 2011 to 2016

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 18.01.2016

#	Suchfrage
1	Parkinsonian Disorders[MeSH]
2	Parkinson*[Title/Abstract]
3	lewy bod*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
6	(#4) AND ((((((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])))))
7	#5 OR #6
8	(#7) AND ("2011/001/01"[PDAT] : "2016/01/18"[PDAT])
9	(#8) AND ((((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*)[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 18.01.2016

#	Suchfrage
1	Parkinsonian Disorders[MeSH]
2	Parkinson*[Title/Abstract]
3	lewy bod*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
12	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
13	(#12) AND ("2011/001/01"[PDAT] : "2016/01/18"[PDAT])
14	(#13) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])
15	(#14) NOT(animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

## Literatur:

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DNG).** Parkinson-Syndrome, Diagnostik und Therapie [online]. Registernummer 030-010. 30.09.2012. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2011. [Zugriff: 15.01.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010l\\_S2k\\_Parkinson-Syndrome\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2012\\_verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome_Diagnostik_Therapie_2012_verlaengert.pdf).
2. **Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al.** 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.
3. **Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al.** 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.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe 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 - Safinamid [online]. 05.11.2015. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 15.01.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05\\_AM-RL-XII\\_Safinamid\\_2015-05-15-D-168\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05_AM-RL-XII_Safinamid_2015-05-15-D-168_TrG.pdf).
5. **Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, et al.** Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci* 2012;39(4 Suppl 4):S1-30.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Safinamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-18 [online]. 17.08.2015. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 15.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 319). URL: [https://www.iqwig.de/download/G14-01\\_Macitentan\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G14-01_Macitentan_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).
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(2):15-20.
8. **Perestelo-Perez 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. *Journal of Neurology* 2014;261(11):2051-2060.
9. **Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furnston A, Deane K, et al.** Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26(4):587-598.
10. **Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, Peng GG.** Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2014(2):1094-1101.

## Anhang

Tab. 9.6 Entscheidungskriterien für die Pumpentherapien und die tiefe Hirnstimulation.

Kriterium	Apomorphin s. c.- Pumpe	L-Dopa per Jejunalsonde	Tiefe Hirnstimulation
Alter < 70 Jahre	++	++	++
Alter > 70 Jahre	+	++	-
leichte bis mäßige Demenz	+	++*	-
schwere Demenz (MME < 10)	++	++	---
Tremor (pharmakoresistent)	-	-	+++
medikamentös induzierte Psychose	+	++	+
Testbarkeit des Verfahrens	+++	+	---
Unabhängigkeit des Patienten	++	+	+++
Bedienbarkeit durch Patienten	-	+	0
Betreuungsumfeld nicht vorhanden	--	--	+
Vermeidung chirurgischer Komplikationen	0	-	---
* bei Neigung zu Psychosen			
** Einzelfallentscheidung; cave bei Agitiertheit			
+++ sehr gut geeignet			
++ gut geeignet			
+ mäßig geeignet			
- nicht geeignet/unvorteilhaft			
-- sehr ungeeignet/relative Kontraindikation			
--- absolut ungeeignet/strenge Kontraindikation			
0 unzutreffend/keine Angabe			

Aus DGN [1], Seite 23