



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 18. März 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	2
1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	4
4. Verfahrensablauf.....	4
5. Anlage	6
6. Beschluss	25
7. Anhang	26
7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V.....	26
7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B. Bewertungsverfahren	28
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	29
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	30
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren.....	30
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung).....	30
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	30
2.1. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	31
2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)	32
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	47
D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation.....	56

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Levodopa + Carbidopa
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4:1
Darreichungsformen:	Tabletten, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigelegt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten die Wirkstoffe Levodopa und Carbidopa, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

Dass „Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“ für deren Dosierung und damit Aufbereitung in die anwendungsfertige Form eines gesonderten Dosiergeräts bedürfen, steht der Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe nicht entgegen. Die Vergleichbarkeit mit peroralen Darreichungsformen ohne Einsatz eines elektronischen Dosiergeräts ist grundsätzlich gegeben. Eine Begrenzung auf den Festbetrag greift jedoch dann nicht, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist (sog. atypischer Einzelfall). Voraussetzung ist die nachweisliche Beeinträchtigung, die über bloße Unannehmlichkeiten oder Befindlichkeitsstörungen hinausgeht und die Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit erreicht. Diese kann nach Würdigung der Einzelumstände bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium in Betracht gezogen werden, die z. B. aufgrund motorischer Komplikationen eine individualisierte Levodopa-Therapie benötigen und mit Levodopa-haltigen Arzneimitteln zur peroralen Anwendung auch in (freier) Kombination mit anderen Wirkstoffen nicht ausreichend behandelt werden können und bei denen auch eine (Kombinations-)Therapie mit anderen Wirkstoffen zur peroralen Anwendung außer Levodopa nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt hat.

Zu im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einwänden:

Der G-BA hat den von den Stellungnehmern vorgebrachten Aspekt, dass nur in bestimmten Konstellationen eine Behandlung mit Suades infrage kommen kann, in seiner Entscheidungsfindung, wie bereits ausgeführt, berücksichtigt. Diese atypischen Ausnahmefälle stehen daher einer Eingruppierung eines Arzneimittels in eine Festbetragsgruppe nicht entgegen.

Aus der von den Stellungnehmern vorgelegten Literatur ergibt sich keine andere Bewertung, die einer Eingruppierung des Arzneimittels Suades in die Festbetragsgruppe generell entgegensteht.

Dem Public Assessment Report¹ zu Flexilev (Vertrieb in Deutschland unter der Bezeichnung Suades) vom 20.03.2014 ist hinsichtlich der Bioäquivalenz zum Referenzarzneimittel zu entnehmen, dass diese für Levodopa, nicht jedoch für Carbidopa gezeigt werden konnte. Dies wurde jedoch als akzeptabel eingestuft, da Carbidopa nicht zur pharmakologischen Wirkung des Präparates beiträgt und sich der beabsichtigte pharmakokinetische Effekt von Carbidopa in den Plasmakonzentrationen von Levodopa widerspiegelt.

Ausgehend von dem Maßstab zur Beurteilung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten anhand des absoluten Ausmaß der Bioverfügbarkeit – abgesehen von atypischen Einzelfällen – kann kein genereller oder bezogen auf relevante Patientengruppen therapeutisch bedeutsamer Unterschied konstatiert werden.

1 Medical Product Agency, Sweden. Public Assessment report, Scientific Discussion Flexilev. https://docetp.mpa.se/LMF/Flexilev%205%20mg%20per%201.25%20mg%20dispersible%20tablet%20ENG%20P AR_09001be68068e801.pdf (2014), Download 19.08.2020

Insgesamt ist festzustellen, dass die Nachweise zur Pharmakokinetik von der Zulassungsbehörde als ausreichend für einen Vergleich zum Referenzarzneimittel im Hinblick auf die Erteilung einer Hybridzulassung von Flexilev bewertet wurden; dies lässt die Schlussfolgerung eines therapielevanten Unterschiedes nicht zu.

Davon unbenommen ist anhand der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Studien zu Wirksamkeit und Verträglichkeit keine Bewertung möglicher therapeutischer Vorteile des Präparates Suades in der Behandlung eines Morbus Parkinson anhand patientenrelevanter Endpunkte möglich, da die Studien auf diese Fragestellung nicht ausgerichtet waren und auch nicht als ausreichend valide eingestuft werden können.

Auf Basis der vorgelegten Studien kann auch nicht abgeleitet werden, dass für bestimmte Patientengruppen ein Alleinstellungsmerkmal des Arzneimittels Suades im Vergleich zu den anderen von der Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln oder auch im Vergleich zu Levodopa-Retardformen oder anderen Antiparkinsonmitteln zur oralen Anwendung außerhalb der betreffenden Festbetragsgruppe besteht.

Zusammenfassend sind die gesetzlichen Kriterien für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 erfüllt.

3. Bürokratiekostenermittlung

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 eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei der Aktualisierung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 16. März 2020, 27. April 2020 und 11. Mai 2020 über die Aktualisierung der betreffenden/einer Festbetragsgruppe beraten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 über die Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde am 8. Dezember 2020 durchgeführt.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	16.03.2020	Beratung zur Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe
	27.04.2020	
	11.05.2020	

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.06.2020	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	08.09.2020	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
AG Nutzenbewertung	12.10.2020	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	10.11.2020	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	08.12.2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG Nutzenbewertung	18.01.2021	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und Beratung der Beschlussvorlage
Unterausschuss Arzneimittel	09.02.2021	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	18.03.2021	Beschlussfassung

Berlin, den 18. März 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Levodopa + Carbidopa Gruppe: 1	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät	6,25 mg (w)	7500	SUADES	Sensidose

Anlage

Festbetragsgruppe:

Levodopa + Carbidopa

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4:1

Tabletten, **Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät ***

Wirkstoff	Levodopa + Carbidopa
Präparat	SUADES
Hersteller	Sensidose
Darreichungsform	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät
Einzelwirkstärke	6,25 mg
Packungsgröße	7500

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.04.2010**Stand 01.02.2020****Levodopa + Carbidopa****Gruppe: 1****Stufe 1****Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4:1

Tabletten

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
125	30	13,55	12,79
125	60	16,23	14,67
125	98	19,78	17,16
125	100	19,96	17,29
125	120	21,75	18,54
125	180	27,44	22,53
125	200	29,27	23,80
250	30	15,52	14,18
250	60	20,35	17,55
250	100	26,88	22,13
250	120	30,08	24,37
250	180	39,67	31,09
250	200	43,07	33,46

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.01.2020 geltenden Fassung

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
16082112	SUADES 5 mg/1,25 mg Tabl.z.Her.e.Sus.z.Einn.f.DS	Sensidose	Trinktabletten	10X750	+	1.498,90	1.537,40	1.894,58	-, -

1 Treffer insgesamt.

PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

SUADES 5 mg/1,25 mg Tabl.z.Her.e.Sus.z.Einn.f.DS P 16 082 112 Arzneimittel, Verschr.pflicht	10X750 St SENS	Taxe-EK: 1.537,40 Taxe-VK: 1.894,58
------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------	----------------------------------------

6 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Carbidopa-1-Wasser 1,35 mg
-  entspricht: Carbidopa 1,25 mg
-  Levodopa 5 mg
-  Maisstärke
-  Cellulose, mikrokristallin, silicisiert
-  Carboxymethylstärke, Natrium Typ A
-  Magnesium stearat

Bearbeitungsstand: 16.12.2019

ANBIETER

SUADES 5 mg/1,25 mg Tabl.z.Her.e.Sus.z.Einn.f.DS **10X750 St SENSI** **Taxe-EK: 1.537,40**
P 16 082 112 Arzneimittel, Verschr.pflicht **Taxe-VK: 1.894,58**

BASISDATEN

Anbieternummer: 8411
 Name: Sensidose AB
 Kurzbezeichnung (LF): SENSI
 Listen-/Etikettenbez (LF): Sensidose

HAUPTADRESSE

Straße: Vetenskapsvägen 10
 Ort: 19138 Sollentuna
 Land: Schweden (S)

WEITERE ADRESSEN

Telefon: 00 46/ 10/ 7 07 73 80
 Telefax: 00 46/ 10/ 7 07 73 89
 E-Mail: info@sensidose.se
 Internet: www.sensidose.se

BASISDATEN

Anbieternummer: 8411
 Name: Sensidose AB
 Kurzbezeichnung (LF): SENSI
 Listen-/Etikettenbez (LF): Sensidose

HAUPTADRESSE

Straße: Vetenskapsvägen 10
 Ort: 19138 Sollentuna
 Land: Schweden (S)

WEITERE ADRESSEN

Telefon: 00 46/ 10/ 7 07 73 80
 Telefax: 00 46/ 10/ 7 07 73 89
 E-Mail: info@sensidose.se
 Internet: www.sensidose.se

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suades 5 mg/1,25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für einen Dosierspender

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für einen Dosierspender enthält: 5 mg Levodopa und Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 1,25 mg Carbidopa).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Dispergierbare Tablette für Dosierspender

Weiß, kugelförmige Tabletten mit einem Durchmesser von rund 3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Suades ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Suades konzentriert sich primär auf eine individualisierte Therapie unter Anwendung des Dosierspenders MyFID. Die optimale Tagesdosis von Levodopa/Carbidopa muss bei jedem Patienten durch sorgfältige Titration ermittelt werden.

Suades ist als Tablette mit geringer Dosis, mit Carbidopa und Levodopa im Verhältnis 1:4, erhältlich, um die Feintitration der Dosis bei jedem Patienten zu erleichtern.

Allgemeine Erwägungen

Studien haben gezeigt, dass die periphere Dopa-Decarboxylase durch Carbidopa in Dosen zwischen 70 mg und 100 mg täglich vollständig gehemmt (gesättigt) wird. Bei Patienten, die eine geringere als die genannte Menge Carbidopa erhalten, treten mit höherer Wahrscheinlichkeit Übelkeit und Erbrechen auf.

Die Anwendung von Standard-Parkinsonarzneimitteln, außer Levodopa als Monotherapie, kann fortgesetzt werden, während Carbidopa/Levodopa angewendet wird; möglicherweise muss jedoch ihre Dosis angepasst werden.

Die Patienten sind während der Phase der Dosisanpassung sorgfältig zu überwachen. Unwillkürliche Bewegungen, insbesondere Blepharospasmus, sind bei einigen Patienten ein nützliches frühes Zeichen einer Überdosierung.

Die Dosierung wird am besten mit einer Dosis von 100 mg/25 mg dreimal täglich begonnen. Dieses Dosierungsschema ergibt 75 mg Carbidopa täglich. Die Dosis kann bei Bedarf jeden Tag oder jeden zweiten Tag um 50 mg/12,5 mg – 100 mg/25 mg erhöht werden, bis eine Dosis, die maximal 800 mg/200 mg äquivalent ist, erreicht ist.

Ein Ansprechen wurde nach einem Tag erreicht, manchmal bereits nach einer Dosis. Eine vollständige Wirkung wird üblicherweise innerhalb von sieben Tagen erreicht, mit Levodopa als Monotherapie hingegen erst nach Wochen oder Monaten.

Suades kann angewendet werden, um eine Dosistitration nach dem Bedarf des einzelnen Patienten zu erleichtern.

Erhaltungstherapie

Die Therapie mit Suades erfolgt individualisiert und wird schrittweise dem Ansprechen angepasst. Patienten, bei denen Fluktuationen im Ansprechen und End-of-dose-Erscheinungen (Wearing off) auftreten, kann geholfen werden, indem die Dosis in kleinere, häufigere Anwendungen aufgeteilt wird, ohne jedoch die Tagesgesamtdosis zu ändern.

Bei Bedarf kann die Dosis mit Suades auf maximal 2000 mg/500 mg täglich erhöht werden. Die Erfahrungen mit einer Tagesgesamtdosis von mehr als 200 mg Carbidopa sind begrenzt.

Patienten, die Levodopa zusammen mit einem anderen Decarboxylasehemmer erhalten

Suades wird mit einer Dosis begonnen, die die gleiche Menge Levodopa wie in der anderen Levodopa/Decarboxylasehemmer-Kombination ergibt.

Patienten, die andere Parkinsonarzneimittel erhalten

Aktuelle Daten zeigen, dass andere Parkinsonarzneimittel weiter angewendet werden können, wenn mit Carbidopa/Levodopa begonnen wird; gegebenenfalls muss jedoch deren Dosierung entsprechend den Empfehlungen der Hersteller angepasst werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es liegen umfangreiche Erfahrungen mit der Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei älteren Patienten vor. Die oben dargestellten Empfehlungen reflektieren die aus diesen Erfahrungen gewonnenen klinischen Daten.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Clearance von Levodopa/Carbidopa ist begrenzt. Suades ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorsichtig anzuwenden. Die Dosis muss individuell titriert werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Suades ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig anzuwenden. Die Dosis muss individuell titriert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Suades bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet idiopathische Parkinson-Krankheit keinen relevanten Nutzen von Suades bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Suades wird mit einem Dosierspender dosiert. Es darf nur der Dosierspender MyFID verwendet werden. Im Dosierspender befindet sich eine Patrone, die 750 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält. Der Dosierspender gibt die individualisierte Dosis auf der Basis einer Anzahl von Mikro-Tabletten ab (kleine Tabletten, mit jeweils einer geringen Dosis Levodopa / Carbidopa).

Die Tabletten sollten in einem halben Glas Wasser aufgelöst werden. In Wasser aufgelöst bildet sich innerhalb weniger Minuten eine weißliche Suspension. Die Einnahme sollte unmittelbar nach der Auflösung erfolgen. Der Dosierspender verfügt über eine Erinnerungsfunktion zur Erleichterung der Dosier-Compliance. Der Dosierspender ist außerdem mit einem System zur Aufzeichnung der Dosis und zur Symptombewertung ausgestattet, über das Daten an den behandelnden Arzt übertragen werden können. Bei täglichen Gesamtdosen von 300 mg-400 mg Levodopa reicht eine Patrone rund eineinhalb Wochen. Wenn die Patrone leer ist, kann sie problemlos vom Patienten ausgetauscht werden. Weitere Informationen können Sie dem Handbuch des Dosierspenders entnehmen.

Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken: Suades soll nach Möglichkeit 30 Minuten vor oder 1 Stunde nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme von Suades zusammen mit eiweißreichen Nahrungsmitteln kann die Wirkung des Arzneimittels verringern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Nicht selektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer sind für die gleichzeitige Anwendung mit Suades kontraindiziert.

Diese Hemmer müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Therapie mit Suades abgesetzt werden. Suades kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines selektiven Hemmers der MAO-B (z. B. Selegilinhydrochlorid) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Suades ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom kontraindiziert.

Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf es nicht bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautläsionen oder Melanom in der Anamnese angewendet werden.

Zustände, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suades wird zur Behandlung von arzneimittelinduzierten extrapyramidalen Reaktionen nicht empfohlen.

Suades ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, Bronchialasthma, Nieren-, Leber- oder endokrinen Erkrankungen oder Magengeschwüren in der Anamnese (aufgrund des Risikos einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt) mit Vorsicht anzuwenden.

Vorsicht ist geboten, wenn Suades bei Patienten mit Herzinfarkt in der Anamnese angewendet wird, die an residuellen Vorhof-, nodalen oder ventrikulären Arrhythmien leiden. Die Herzfunktion ist bei diesen Patienten während der Phase der anfänglichen Dosisanpassung mit besonderer Sorgfalt zu überwachen.

Suades kann eine orthostatische Hypotonie auslösen. Suades ist daher bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine orthostatische Hypotonie hervorrufen können, mit Vorsicht zu anzuwenden.

Alle Patienten sind sorgfältig hinsichtlich einer Entwicklung von psychischen Veränderungen, Depression mit suizidalen Tendenzen und anderen schweren antisozialen Verhaltensweisen zu überwachen. Patienten mit bestehenden Psychosen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Wie Levodopa kann Suades unwillkürliche Bewegungen und psychische Störungen verursachen. Patienten mit anamnestisch bekannten, ausgeprägten unwillkürlichen Bewegungen oder psychotischen Episoden unter Levodopa als Monotherapie sind sorgfältig zu beobachten, wenn Suades substituiert wird. Diese Reaktionen werden vermutlich durch erhöhte Dopaminspiegel im Gehirn nach Levodopa-Anwendung verursacht und die Anwendung von Suades kann zu einem Rezidiv führen.

Bei abruptem Absetzen von Arzneimitteln zur Behandlung von Parkinson (insbesondere bei der gleichzeitigen Behandlung mit Neuroleptika) wurde von einem malignen neuroleptischen Syndrom mit Muskelstarre, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen und erhöhten Serum-Kreatinin-Phosphokinase-Werten berichtet.

Levodopa wurde mit Somnolenz und Episoden plötzlicher Schlafattacken in Verbindung gebracht. Sehr selten wurde von plötzlichem Einschlafen während täglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne Wahrnehmung oder Warnzeichen, berichtet.

Die Patienten müssen darüber informiert und angewiesen werden, während der Behandlung mit Levodopa beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen es zu Somnolenz und/oder einer Episode von plötzlichem Einschlafen gekommen ist, dürfen kein Fahrzeug führen oder keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

Störungen der Impulskontrolle

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich Suades, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-hemmenden Eigenschaften, insbesondere D2-Rezeptor-Antagonisten, muss mit Vorsicht erfolgen und der Patient muss sorgfältig auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung oder Verschlechterung der Parkinson-Symptome überwacht werden.

Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sind mit Vorsicht zu behandeln.

Wie bei Levodopa wird bei längerer Therapie eine regelmäßige Evaluation der Leber-, hämatopoetischen, kardiovaskulären und Nierenfunktion empfohlen.

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Suades behandelt werden, sofern der intraokulare Druck gut eingestellt ist und der Patient während der Behandlung sorgfältig auf Veränderungen des Augeninnendrucks überwacht wird.

Wenn eine Allgemeinanästhesie notwendig ist, kann die Therapie mit Suades fortgesetzt werden, solange der Patient Flüssigkeiten und Arzneimittel über den Mund einnehmen kann. Wenn die Therapie vorübergehend ausgesetzt werden muss, kann die Behandlung mit Carbidopa/Levodopa mit der gleichen Dosis wie zuvor wieder aufgenommen werden, sobald orale Arzneimittel eingenommen werden können.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Parkinsonpatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko (ca. 2- bis 6-fach) für die Entwicklung von Melanomen haben. Es ist nicht geklärt, ob das beobachtete erhöhte Risiko auf die Parkinson-Krankheit oder auf andere Faktoren, wie die für die Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzten Arzneimittel zurückzuführen war. Patienten und verordnenden Ärzten wird deshalb geraten, unter Anwendung von Suades bei jeglicher Indikation die Haut regelmäßig auf Melanome zu untersuchen. Idealerweise sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch entsprechend qualifizierte Personen (z. B. Dermatologen) erfolgen.

Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Carbidopa/Levodopa ein Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Wirkung auf Labortests

Häufig sind die Spiegel von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin und Harnsäure unter Anwendung von Carbidopa/Levodopa niedriger als unter Levodopa. Vorübergehende Anomalien sind erhöhte Spiegel von Harnstoff im Blut, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, Bilirubin und alkalischer Phosphatase.

Es wurde über eine Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit und eine Zunahme von Serumglucose, weißen Blutkörperchen, Bakterien und Blut im Urin berichtet.

Positive Coombs-Tests wurden sowohl unter Carbidopa/Levodopa als auch unter Levodopa allein gemeldet.

Suades kann zu einem falsch positiven Ergebnis für Ketone im Harn führen, wenn Teststreifen verwendet werden; diese Reaktion ändert sich nicht, wenn der Harn abgekocht wird. Bei Anwendung von Glucose-Oxidase-Methoden können falsch negative Ergebnisse für Glucosurie entstehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Suades durchgeführt. Die folgenden Wechselwirkungen sind aufgrund der generischen Kombination aus Levodopa/Carbidopa bekannt.

Die folgende Kombination ist kontraindiziert:

Nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer dürfen nicht gleichzeitig mit Suades angewendet werden und müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung abgesetzt werden, siehe Abschnitt 4.3.

Die folgenden Kombinationen mit Suades erfordern u. U. eine Dosisanpassung:

Butyrophenon-Derivate: Butyrophenon-Derivate hemmen die Wirkung von Levodopa, indem sie Dopaminrezeptoren im Gehirn blockieren.

Durch eine Dimethylaminopropyl-Verbindung bzw. einen Piperazinring ersetzte Phenothiazine: Phenothiazine hemmen die Wirkung von Levodopa, indem sie Dopaminrezeptoren im Gehirn blockieren. Phenothiazine mit Piperidinkette (Thioridazin und Periciazin) weisen verhältnismäßig schwache Dopaminrezeptor-Blockadeeigenschaften auf.

Eisen, orale Arzneimittel: Gleichzeitige Anwendung von Einzeldosen von Eisensulfat und Levodopa bei gesunden Freiwilligen verringert die Bioverfügbarkeit von Levodopa um 50 %, wahrscheinlich aufgrund von Chelatbildung. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa wird ebenfalls verringert (um 75 %). Die Arzneimittel sollten mit den längst möglichen Zeitintervallen angewendet werden.

Pimozid: Pimozid hemmt die Wirkung von Levodopa, indem es Dopaminrezeptoren im Gehirn blockiert.

Risperidon und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa verringern.

Eine gleichzeitige Therapie mit *Selegilin* und Carbidopa/Levodopa wird mit schwerer orthostatischer Hypotension in Verbindung gebracht, die nicht nur Carbidopa/Levodopa zugerechnet wird.

Selten wurden bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva Reaktionen wie Hypertonie und Dyskinesie berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Mengen an Daten zur Anwendung von Carbidopa/Levodopa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Suades wird während der Schwangerschaft oder bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht empfohlen, sofern der Nutzen für die Mutter nicht die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Carbidopa oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Carbidopa in die Brustmilch gezeigt. Levodopa und möglicherweise die Metaboliten von Levodopa werden beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirkungen von Carbidopa/Levodopa oder ihre Metaboliten auf Neugeborene/Säuglinge vor. Vor der Behandlung mit Suades soll abgestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Carbidopa/Levodopa auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden unter Levodopa allein keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien an Tieren mit der Kombination von Carbidopa und Levodopa wurden nicht durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Suades kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Das individuelle Ansprechen auf das Arzneimittel kann unterschiedlich sein und bestimmte Nebenwirkungen, die unter Carbidopa/Levodopa berichtet wurden, können die Fähigkeit mancher Patienten zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Mit Levodopa behandelte Patienten, die über Schläfrigkeit und/oder plötzliche Schlafepisoden klagen, müssen angewiesen werden, auf das Führen von Fahrzeugen oder Tätigkeiten (z. B. Bedienen von Maschinen), die sie oder andere aufgrund beeinträchtigter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder Tod aussetzen können, zu verzichten, bis diese wiederkehrenden Episoden und die Schläfrigkeit abgeklungen sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die häufig unter Carbidopa/Levodopa auftreten, beruhen auf der zentralen neuropharmakologischen Wirkung von Dopamin. Diese Reaktionen können normalerweise durch eine Dosisreduktion abgeschwächt werden. Am häufigsten sind Dyskinesien, darunter choreiforme und dystonische, und andere unwillkürliche Bewegungen und Übelkeit. Muskelzuckungen und Blepharospasmus können als frühe Zeichen verwendet werden, um eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Impulskontrollstörungen

Pathologisches Glücksspiel, gesteigerte Libido und Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufrausch, Binge Eating und Esssucht können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten und/oder dopaminergen Arzneimitteln, die Levodopa enthalten, wie Carbidopa/Levodopa, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Durch die MedDRA-Konvention eingestufte Nebenwirkungen und Häufigkeit;
Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, nicht-hämolytische und hämolytische Anämie, Thrombozytopenie	Agranulozytose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme			
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Alpträume, Schläfrigkeit, Fatigue, Insomnie, Depression, sehr selten mit Suizidversuchen, Euphorie, Demenz, Gefühl der Stimulation, abnorme Träume		Agitiertheit, Angst, verminderte Denkkapazität, Desorientiertheit, Kopfschmerzen, verstärkte Libido, Taubheitsgefühl und Krampfanfälle, psychotische Episoden einschl. Wahnvorstellungen und paranoides Denken		Dopamin-Dysregulations-syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Dyskinesie, Chorea, Dystonie, extrapyramidale und Bewegungsstörungen, bradykinetische Episoden („On-Off“-Phänomen) können einige Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung mit Levodopa auftreten und stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit. Die Anpassung des Dosierungsschemas und der Dosierungsintervalle	Ataxie, verstärkter Tremor der Hände	Malignes neuroleptisches Syndrom, Parästhesien, Stürze, Gehstörungen, Trismus	Levodopa/Carbidopa ist mit Somnolenz assoziiert; sehr selten traten übermäßige Somnolenz tagsüber und plötzliche Schlafattacken auf.	Muskelzuckungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	le kann notwendig sein.				
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Doppelbilder, Pupillenerweiterung, okulogyre Krise. Blepharospasmus kann ein frühes Zeichen einer Überdosierung sein.		
Herzkrankungen	Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag				
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie, Ohnmachtsneigung, Synkope	Hypertonie	Phlebitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Heiserkeit, Schmerzen im Brustkorb	Dyspnoe, anormales Atmungsmuster		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack	Verstopfung, Diarrhoe, Hypersalivation, Dysphagie, Blähungen	Dyspepsie, gastrointestinaler Schmerz, dunkler Speichel, Bruxismus, Schluckauf, gastrointestinale Blutungen, brennendes Gefühl an der Zunge, Ulcus duodeni		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ödeme	Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Gesichtsrötung, Haarausfall, Exanthem, verstärktes Schwitzen, dunkler Schweiß, Purpura Schönlein-Henoch		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe			

MedDRA-Systemorganklassen	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dunkler Urin	Harnverhalt, Harninkontinenz, Priapismus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Schwäche, Unwohlsein, Hitzewallungen			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Carbidopa/Levodopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch des dopaminergen Arzneimittels bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien (siehe auch Abschnitt 4.4) führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität: 100 mg bei einem 2-Jährigen ergab nach Anwendung von Aktivkohle keine Symptome. 5 g bei einem Erwachsenen führte zu einer mittelschweren Intoxikation.

Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, unwillkürliche Bewegungen, Agitiertheit, Dyskinesie, choreiforme Bewegungen. Möglicherweise Halluzinationen, Krampfanfälle, Sinustachykardie, Hypertonie, möglicherweise gefolgt von posturaler Hypotonie. Möglicherweise Elektrolytstörungen. Rhabdomyolyse und Nierenversagen in seltenen Fällen.

Eine EKG-Überwachung sollte eingerichtet werden, und der Patient sollte sorgfältig auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine Therapie gegen Herzrhythmusstörungen angewendet werden.

Behandlung:

Die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Suades ist grundsätzlich die gleiche wie die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Levodopa; allerdings ist Pyridoxin nicht wirksam bezüglich der Aufhebung der Wirkungen von Suades. Eine EKG-Überwachung sollte erfolgen und der Patient ist sorgfältig auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien zu überwachen; bei Bedarf muss mit entsprechenden Antiarrhythmika behandelt werden. Die Möglichkeit, dass der Patient noch andere Arzneimittel zusammen mit Suades eingenommen hat, ist in Betracht zu ziehen. Bisher sind keine Erfahrungen mit Dialyse berichtet worden; daher ist ihr Wert bei der Behandlung einer Überdosierung nicht bekannt. Die terminale Halbwertszeit von Levodopa beträgt etwa zwei Stunden beim Vorhandensein von Carbidopa.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, dopaminerge Mittel, ATC-Code: N04BA02

Wirkmechanismus

Levodopa ist eine Vorstufe von Dopamin und wird als Substitutionstherapie bei der Parkinson-Krankheit angewendet. Carbidopa ist ein peripherer Dopa-Decarboxylasehemmer.

Es verhindert die Metabolisierung von Levodopa zu Dopamin im peripheren Kreislauf und sorgt dafür, dass ein größerer Teil der Dosis ins Gehirn gelangt, wo Dopamin wirkt. Somit kann eine niedrigere Dosis Levodopa angewendet werden; dadurch verringern sich Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Carbidopa/Levodopa ist nützlich bei der Linderung vieler Symptome des Parkinson-Syndroms, insbesondere Rigidität und Bradykinesie. Es ist häufig hilfreich bei der Behandlung von Tremor, Dysphagie, Hypersalivation und posturaler Instabilität im Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit und dem Parkinson-Syndrom.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wenn das Ansprechen auf Levodopa allein unregelmäßig erfolgt und die Zeichen und Symptome der Parkinson-Krankheit nicht gleichmäßig über den ganzen Tag unter Kontrolle sind, vermindert eine Substitution mit Carbidopa/Levodopa üblicherweise die Fluktuationen beim Ansprechen. Durch die Verringerung einiger der unerwünschten Reaktionen, die unter Levodopa allein auftreten, ermöglicht Carbidopa/Levodopa mehr Patienten eine adäquate Linderung der Symptome der Parkinson-Krankheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levodopa wird rasch und vollständig resorbiert, durchläuft aber einen umfassenden First-Pass-Metabolismus. Die Bioverfügbarkeit von Levodopa ohne gleichzeitige Anwendung von Carbidopa beträgt rund 30 %. Levodopa wird zusammen mit Carbidopa angewendet, einem Decarboxylase-Hemmer, der die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance von Levodopa verringert. Nach Anwendung einer Einzeldosis Suades tritt die maximale Plasmakonzentration von Levodopa nach ca. 30 Minuten auf.

Eine klinische Studie hat ergeben, dass eine in Intervallen von 2,5 Stunden angewendete Dosis von 45 mg (nach einer Bolusdosis von 75 mg, insgesamt 6 Dosen) eine einheitlichere Plasmakonzentration von Levodopa ergab als Tabletten mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon, 100 mg Levodopa, alle sechs Stunden angewendet (insgesamt 3 Dosen).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Levodopa beträgt 0,9–1,6 l/kg, wenn es zusammen mit einem Decarboxylase-Hemmer angewendet wird. Das Verteilungsverhältnis von Levodopa zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt etwa 1. Die Proteinbindung von Levodopa im Plasma ist vernachlässigbar (etwa 10–30 %). Levodopa wird durch einen Carrier-Mechanismus für große neutrale Aminosäuren ins Gehirn transportiert.

Carbidopa wird zu etwa 36 % an Plasmaproteine gebunden. Carbidopa überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Biotransformation und Elimination

Levodopa wird vollständig durch Metabolisierung eliminiert, und die gebildeten Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Es sind vier Stoffwechselwege bekannt, aber Levodopa wird hauptsächlich durch Metabolisierung durch zwei Enzyme, die aromatische Aminosäuredecarboxylase (AAAD) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), eliminiert. Andere Metabolismuswege sind Transaminierung und Oxidation. Die Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin durch AAAD ist der enzymatische Hauptweg, wenn kein Enzyminhibitor gleichzeitig angewendet wird.

Wenn Levodopa zusammen mit Carbidopa angewendet wird, wird das Enzym Decarboxylase gehemmt, so dass die Metabolisierung über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) der vorherrschende Stoffwechselweg wird. Bei der O-Methylierung von Levodopa durch COMT wird 3-O-Methyldopa gebildet. Bei Anwendung mit Carbidopa beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Levodopa ca. 1,5 Stunden.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten (α -Methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionsäure und α -Methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionsäure) metabolisiert. Diese zwei Metaboliten werden primär unverändert oder als Glukuronidkonjugate im Urin eliminiert. Unverändertes Carbidopa macht 30 % der gesamten Urinausscheidung aus. Die Eliminationshalbwertszeit von Carbidopa beträgt ungefähr 2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Reproduktionstoxizität haben sowohl Levodopa als auch die Kombination von Carbidopa und Levodopa viszerale und skelettale Fehlbildungen bei Kaninchen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Nach Anbruch des Beutels: Haltbarkeit 2 Monate, nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Patrone für einen Dosierspender aus Polypropylen enthält 750 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für einen Dosierspender.
Jede Patrone ist in einem Beutel aus Aluminiumfolie/Polyethylen-/Polyester (neu, orientiert, grundiert) verpackt.
Verpackungsgröße: 10x750 Tabletten.

Suades sollte mit einem Dosierspender angewendet werden. Es sollte nur der Dosierspender MyFID verwendet werden. Der Dosierspender wird getrennt von den Suades-Tabletten geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sensidose AB
Vetenskapsvägen 10
S-191 38 Sollentuna
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

96672.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2016-11-14

10. STAND DER INFORMATION

2017-11-20

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 18. März 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 19.04.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Levodopa + Carbidopa
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4:1
Darreichungsformen:	Tabletten, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anhang

7.1 Prüfung nach § 94 Absatz 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 13. April 2021
AZ 213 - 21432 - 01

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 18. März 2021
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) -
Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 18. März 2021 über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

7.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 3. Mai 2021
BAnz AT 03.05.2021 B4
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1**

Vom 18. März 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 19.04.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe: 1
Wirkstoff: Levodopa + Carbidopa
Festbetragsgruppe Nr.: 1
Status: verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung: orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4 : 1
Darreichungsformen: Tabletten, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Levodopa+Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 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 in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Organisation	Strasse	Ort
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 02.07.2020 B4).

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)

Mit Datum vom 17. November 2020 wurden die pharmazeutischen Unternehmer/Organisationen, die berechtigt sind, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, zu der mündlichen Anhörung eingeladen.

Danach war die Deutsche Parkinson Vereinigung e. V. nicht einzuladen, da sie als Patientenorganisation nicht zu den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Absatz 3a und § 35 Absatz 2 SGB V gehört.

(siehe D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation)

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sensidose AB	29.07.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	14.07.2020
Deutsche Parkinson Vereinigung e. V. (dPV)	15.07.2020

2.2. Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Sensidose AB	Jack Spira Dr. Philipp Bloching
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Prof. Dr. Wolfgang Jost Karin Lohmüller

2.2.1. Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sensidose AB Hr. Spira	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sensidose AB Hr. Dr. Bloching	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BPI Hr. Prof. Dr. Jost	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
BPI Fr. Lohmüller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

3. Auswertung der Stellungnahmen (schriftlich und mündlich)

1. Einwand:

Sensidose

Stellenwert von Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten in der Therapie von Fluktuationen

[...] Das zugelassene Indikationsgebiet für die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* ist die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit. Dieses Indikationsgebiet ist sehr breit und umfasst alle Parkinsonpatienten für die eine Therapie mit Levodopa in Frage kommt. Es ist allerdings in der Praxis davon auszugehen, dass frühe Parkinsonpatienten ohne Komplikationen mit den herkömmlichen Levodopa-Tabletten ausreichend versorgt sind und die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* bei denjenigen Patienten eingesetzt werden, die unter beeinträchtigenden Spätkomplikationen leiden und mit der bisherigen oralen Kombinationstherapie nicht ausreichend behandelt werden können.

Dies sind nach Jost W.H. et al. 2020²

- 1) Patienten mit beeinträchtigenden Nebenwirkungen oder mit beeinträchtigenden motorischen Komplikationen unter der herkömmlichen oralen Levodopa-(Kombinations)-Therapie, die eine individualisierte Levodopa-Therapie benötigen.
- 2) Fortgeschrittene Patienten mit einer Kontraindikation für eine invasive Therapie, die mit der herkömmlichen oralen Levodopa-(Kombinations)-Therapie nicht mehr behandelbar sind.
- 3) Patienten, mit erheblichen Compliance- oder Kognitions-Problemen, die von der Gabe von *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* profitieren.

[...]

Therapie von Fluktuationen gemäß aktueller Leitlinie³:

Bezogen auf orale Levodopa-Therapie:

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie soll eine möglichst niedrige, aber ausreichend wirksame Dosis an Levodopa eingesetzt werden, um das Auftreten motorischer Komplikationen zu verzögern. Die Modifikation der Einnahmeintervalle und der Einsatz unterschiedlicher Levodopa-Dosen und -formulierungen im Tagesverlauf können zur Besserung von OFF-Phasen beitragen. Die individuell unterschiedliche Verträglichkeit und Wirksamkeit ist hier der entscheidende Faktor für die Vorgehensweise.

Bezogen auf andere Antiparkinson-Mittel:

Dopaminagonisten und COMT-Hemmer können eingesetzt werden, um motorische Fluktuationen bei Patienten mit fortgeschrittenem IPS zu reduzieren. Amantadin sollte zur Reduktion von Dyskinesien bei IPS-Patienten mit Levodopa-induzierten motorischen Komplikationen unter Berücksichtigung anticholinergischer und halluzinogener Nebenwirkungen eingesetzt werden. Die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion, die kontinuierliche Levodopa/Carbidopa intestinales Gel (LCIG)-Infusion und die Tiefehirnstimulation können

2 Jost, W.H., et al. Neue Therapieoption zur individualisierten Titration von Levodopa. Fortschr Neurol Psychiatr, 2020

3 DGN, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Entwicklungsstufe S3. Stand: 01.01.2016. http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2016/PDFs_Download/030010_LL_langfassung_g_ips_2016.pdf (abgerufen am: 30.06.2016).

eingesetzt werden, um OFF-Dauer und Dyskinesien bei Patienten mit schweren motorischen Komplikationen zu bessern. Diese invasiven Methoden sind nur von spezialisierten Zentren durchzuführen und mit besonderen Risiken für die Patienten verbunden (Kurzversion der Leitlinie).

Experten Meinung Professor Jost aus Wolfach⁴:

Wenn das therapeutische Fenster enger wird und die orale Einstellung nicht mehr ausreichend ist, bieten wir den Patienten invasive Therapie wie Pumpe und THS an. Für viele Patienten sind diese Therapie aber nicht einsetzbar, z.B. kontraindiziert wegen des Alters (THS, Apomorphin), Antikoagulation, Impulskontrollstörung und Halluzinationen (Apomorphin), Übergewicht (Duodopa) etc. Etliche Patienten wünschen auch keine invasive Therapie.

Bei manchen Patienten ist auch keine invasive Therapie indiziert und es ist lediglich eine genauere Dosis erforderlich, und die orale Medikation bietet das nicht an.

Weitere Therapien:

A) Levodopa/Carbidopa intestinales Gel

Obwohl Levodopa/Carbidopa intestinales Gel (LCIG) eine zugelassene Alternative für Patienten mit Parkinson-Krankheit ist, die trotz optimierter oraler Behandlung keine zufriedenstellende Kontrolle über motorische Fluktuationen und Hyper- / Dyskinesien haben, ist dies aufgrund der Invasivität der Behandlung für viele Patienten keine geeignete Alternative. [...]

Levodopa/Carbidopa intestinales Gel ist nicht für alle Patienten eine Alternative. Das Nebenwirkungsprofil ist beachtlich und die meisten Patienten haben sowohl medikamentöse als auch Device- und prozeduralbedingte Komplikationen.[...]

Bei der Bewertung der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* und den Behandlungsalternativen muss daher nicht nur die „Krankheitslast“, sondern auch die „Behandlungslast“ berücksichtigt werden.[...]

B) Apomorphin kontinuierliche subkutane Infusion

Die kontinuierliche subkutane Apomorphininfusion (CSAI) ist eine übliche und für einige Patienten geeignete Methode. Aufgrund der vorliegenden Wirksamkeit und unerwünschter Ereignisse ist es jedoch sehr schwierig, Patienten über einen längeren Zeitraum zu behandeln.[...]

Aufgrund der Kosten der kontinuierlichen subkutanen Apomorphininfusion, der Komplexität der Behandlung, der hohen Rate unerwünschter Ereignisse und der hohen Abbruchrate sind die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für einen Dosierspender* für einen erheblichen Anteil dieser Patienten eine bessere Alternative.

C) Tiefe Hirnstimulation (in Kombination mit Levodopa-Therapie)

Eine weitere Behandlung für die Dyskinesie der Parkinson-Krankheit ist die Tiefenhirnstimulation (THS). Nach THS können die Dosen der Pharmakotherapie sehr stark reduziert werden, aber die Patienten reagieren empfindlicher auf die Dosis. Auch hier ist Levodopa die wirksamste Behandlung. Um ein gutes Ergebnis der THS zu erzielen, ist es

⁴ Jost, W., Experten Meinung 2020. Persönliche Mitteilung 2020

wichtig, das Levodopa auf einem sehr spezifischen Niveau zu retitrieren, um Nebenwirkungen zu vermeiden und die Wirkung der THS aufrechtzuerhalten.[...]

Wenn man Levodopa nach THS fein titrieren kann, kann man Dopaminagonisten vollständig reduzieren oder entfernen und dadurch die damit verbundenen sehr schwierigen Impulskontrollstörungen beseitigen. Eine solche Feintitration ist nur mit den *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für einen Dosierspender* möglich.[...]

Levodopa-Behandlung und die Entwicklung von Dyskinesien:

Es wurde lange diskutiert, dass der Grund dafür, dass ein so großer Anteil der mit Levodopa behandelten Patienten eine Dyskinesie entwickelt, die intermittierende Levodopa-Behandlung ist⁵. Eine intermittierende Behandlung mit Standarddosen von 100-200 mg Levodopa, die drei- bis viermal täglich verabreicht wird, führt dazu, dass die Patienten zwischen jeder Dosis zwischen hohen Peaks und niedrigen minimalen Plasmawerten von Levodopa wechseln. Dies wurde in pharmakokinetischen (PK)-Studien und auch in der Literatur dargelegt. Studien haben gezeigt, dass nicht die hohen Plasmaspiegel als solche, sondern höchstwahrscheinlich die intermittierende Behandlung der Grund für Dyskinesien sind⁶. Eine retrospektive Studie zeigte in Übereinstimmung mit dem oben Gesagten, dass eine weniger pulsatile Levodopa-Behandlung, vorzugsweise 6 Mal pro Tag, mit einer verringerten Inzidenz von Dyskinesien verbunden ist⁷.

Kürzlich hat eine wissenschaftliche Veröffentlichung aus Japan das Risiko für die Entwicklung von Dyskinesien weiter untersucht⁸. In dieser Studie zeigten die Autoren, dass eine Dyskinesieentwicklung assoziiert war mit:

- 1) der Levodopa-Dosis
- 2) dem maximalen Plasmaspiegel (cmax) von Levodopa und
- 3) teilweise abhängig vom verwendeten Decarboxylase-Inhibitor (Benserazid / Carbidopa).

Alle diese Daten zusammengenommen weisen darauf hin, dass die Behandlung mit der niedrigstmöglichen Dosis und nicht pulsatil durchgeführt werden sollte, beispielsweise 6 Mal pro Tag, wodurch die niedrigen Talspiegel vermieden werden und die einzelnen Dosen während des Tages gesenkt werden können.

Um dies zu erreichen, werden die 5mg/1,25mg Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Suades[®]) benötigt.

1) Sie sind nicht auf Standarddosen von 100 oder 50 mg beschränkt. Daher wird die Dosis bei jeder Dosierung am Tag an die Bedürfnisse des Patienten angepasst (in Schritten von 5 mg) und nicht an die verfügbare Standarddosisstärke von 100/50 mg. Dies ermöglicht es, jede Dosis zu senken, aber den Plasmaspiegel dennoch stabil auf einem wirksamen Niveau zu halten.

5 Thanvi, B., N. Lo, and T. Robinson. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J*, 2007. 83(980): p. 384-8.

6 Lee, C.S. Levodopa-induced dyskinesia: Mechanisms and management. *British Columbia Medical Journal*, 2001. 43(4): p. 206-209

7 Lin, M.M. and R. Lauren. Less Pulsatile Levodopa Therapy (6 Doses Daily) Is Associated with a Reduced Incidence of Dyskinesia. *J Mov Disord*, 2019. 12(1): p. 37-42

8 Shiraishi, T., et al. High levodopa plasma concentration after oral administration predicts levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism. Relat Disord*, 2020. 75: p. 80-84

2) Suades hat Carbidopa als Decarboxylase-Inhibitor (DCI). Dieser Inhibitor bewirkt ein niedrigeres Cmax von Levodopa und verringert somit das Risiko für die Entwicklung einer Dyskinesie.

3) Um eine pulsatile Behandlung zu vermeiden (oder zumindest eine weniger pulsatile Behandlung zu erreichen), sollte Levodopa 6-mal täglich verabreicht werden. Im Allgemeinen verstößt dies gegen alle Medikationsprinzipien, da bekannt ist, dass bei mehr Einnahmezeitpunkten die Compliance geringer ist. Suades hat in klinischen Studien jedoch gezeigt, dass bei Verwendung des Dosiergeräts MyFID die Compliance bei Einnahmen bis zu 8 Mal pro Tag sehr gut ist. Im Allgemeinen nehmen Patienten 90% der Dosen und 90% der Dosen zum vorgesehenen Zeitpunkt ein. Von Bedeutung ist auch, dass die am häufigsten versäumte Dosis die abendliche vor dem Schlafengehen ist. Dies hat keinen Einfluss auf die täglichen Schwankungen.

4) Das Aufteilen von Tabletten ist keine empfohlene Vorgehensweise. Die Dosis ist nicht genau und die Aufteilung wird hauptsächlich empfohlen, um das Schlucken der Tabletten zu erleichtern.

5) Suades ist immer als Suspension zu betrachten. Dies ist ein wichtiges Merkmal von Suades. Es stellt sicher, dass der Wirkstoff in Lösung ist und man daher nicht davon abhängig ist, dass Tabletten im Magen aufgelöst werden. Es ist bekannt, dass die Motilität des Magen-Darm-Trakts bei Parkinson-Patienten beeinträchtigt ist und die Patienten eine verzögerte Magenentleerung haben. Dies kann zu verschiedenen Effekten führen. Es wurde gezeigt, dass dispergierbares Levodopa einen schnelleren und reproduzierbareren Wirkungseintritt aufweist als herkömmliche Präparate bei Parkinson-Patienten [41]. Daher ist dies eine bevorzugte Behandlungsmethode und Suades zusammen mit MyFID ermöglicht dies in der täglichen Praxis.

BPI

Die neue Darreichungsform schließt eine therapierelevante Lücke für die Patienten, denn nun können die notwendigen feinjustierten Dosierungsschritte realisiert werden. Damit weichen die Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tablets für einen Dosierspender von allen anderen zugelassenen oral-festen Darreichungsformen von Levodopa in Bezug auf ihre Stärke und Abteilbarkeit ab.

[...] Im Ergebnis kann mit einer individualisierten Levodopa-Behandlung der Levodopaspiegel geglättet werden und das immer kleiner werdende therapeutische Fenster auch bei diesen Patienten noch getroffen werden (Jost 2018). Außerdem kann mittels dem Dosierspender MyFID®, eine individuelle Dosis je Einnahmezeitpunkt eingestellt werden, die der Patient in einem gewissen Rahmen anpassen oder um eine Extradosis ergänzen kann. Der Dosierspender hat eine Erinnerungsfunktion, gibt zum vorgesehenen Zeitpunkt die exakte Dosis ab und kann optional auch Symptome aufzeichnen.

Beim Auftreten von Fluktuationen/Dyskinesien, also Wirk- und/oder Bewegungsschwankungen und End-of-dose-Erscheinungen (Wearing-off), kann mit Hilfe der neuen Darreichungsform die Dosis in kleinere, häufigere Anwendungen aufgeteilt werden, ohne jedoch die Tagesgesamtdosis zu erhöhen.

Bewertung:

Der G-BA hat die von den Stellungnehmern vorgetragene Einwände bereits bei Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gewürdigt, einer Festbetragsgruppenbildung steht dieser Aspekt nicht entgegen.

Dass „Tablets zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“ für deren Dosierung und damit Aufbereitung in die anwendungsfertige Form eines gesonderten Dosiergeräts bedürfen, steht der Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe nicht entgegen.

Die Vergleichbarkeit mit peroralen Darreichungsformen ohne Einsatz eines elektronischen Dosiergeräts ist grundsätzlich gegeben. Eine Begrenzung auf den Festbetrag greift jedoch dann nicht, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist (sog. atypischer Einzelfall). Voraussetzung ist die nachweisliche Beeinträchtigung, die über bloße Unannehmlichkeiten oder Befindlichkeitsstörungen hinausgeht und die Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit erreicht (hierzu BSG, Urt. v. 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 22/11 R). Diese kann nach Würdigung der Einzelumstände bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium in Betracht gezogen werden, die z. B. aufgrund motorischer Komplikationen eine individualisierte Levodopa-Therapie benötigen und mit Levodopa-haltigen Arzneimitteln zur peroralen Anwendung auch in (freier) Kombination mit anderen Wirkstoffen nicht ausreichend behandelt werden können und bei denen auch eine (Kombinations-)Therapie mit anderen Wirkstoffen zur peroralen Anwendung außer Levodopa nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt hat.

Insofern hat der G-BA den vom Stellungnehmer vorgebrachten Aspekt, dass nur in bestimmten Konstellationen eine Behandlung mit Suades infrage kommen kann, in seiner Entscheidungsfindung berücksichtigt. Diese atypischen Ausnahmefälle stehen daher einer Eingruppierung eines Arzneimittels in eine Festbetragsgruppe nicht entgegen.

Aus der von den Stellungnehmern vorgelegten Literatur ergibt sich daher keine andere Bewertung, die einer Eingruppierung des Arzneimittels Suades in die Festbetragsgruppe generell entgegensteht. Die gesetzlichen Kriterien zur Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 sind im Übrigen erfüllt (vgl. Bewertung zu Einwand 2).

Bei der Studie Lin et al. handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Zur Frage der Häufigkeit des Auftretens von Dyskinesien bei Parkinsonpatientinnen und -patienten wurde eine weniger pulsatile Levodopa-Therapie, die aus der sechsmal täglichen Gabe von Levodopa bestand, mit einer drei bis viermal täglichen Levodopa-Gabe verglichen.

Bei der Studie Shiraishi et al. handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der der Zusammenhang zwischen Levodopa-induzierten Dyskinesien bei Parkinsonpatientinnen und -patienten und dem pharmakokinetischen Profil nach Gabe von 100 mg Levodopa plus einem Decarboxylasehemmer untersucht wurde.

Beide Studien beziehen sich nicht auf das hier betroffene Arzneimittel in Form von Mikrotabletten in einem Dosiergerät und lassen, abgesehen von den methodischen Einschränkungen aufgrund des Studiendesigns retrospektiver Kohortenstudien, keine Rückschlüsse auf den therapeutischen Nutzen dieses konkreten Arzneimittels im Vergleich zu anderen Levodopa-haltigen Arzneimitteln auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen zu.

In der Übersichtsarbeit Jost W.H. et al. 2020² werden bezüglich des Präparates Suades die auch vom Stellungnehmer in den Einwänden 2 und 3 zitierten Studien genannt. Die Autoren kommen zu folgender Einschätzung: „Insgesamt sind alle bisherigen Studien nur mit einer geringen Fallzahl (maximal 24 Patienten / Studie) durchgeführt worden. Sinnvoll sind zukünftig daher multizentrische, randomisierte „Head-to-head“-Studien, die die L-Dopa-Standardgabe mit der individualisierten Mikrotabletten-Gabe doppelblind vergleichen.“ Als Fazit finden sich folgende Ausführungen: „[...] Eine Integration in den Therapiestandard bei Patienten mit hyperkinetischen Fluktuationen oder suboptimal behandelten Primärsymptomen bzw. hypokinetischen Fluktuationen einerseits und Neigung zu Dyskinesien andererseits in allen Erkrankungsphasen scheint möglich, bedarf über die klinischen Studien hinaus aber noch der Kontrolle durch die Anwendungsrealität.“ Die Aussagen der Übersichtsarbeit lassen also die Schlussfolgerung, dass Suades für die ärztliche Therapie bestimmter Erkrankungen generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist, nicht zu.

2. Einwand:

Sensidose

Bioverfügbarkeit / klinische Studien zur Pharmakokinetik

Für die pharmakokinetische Charakterisierung der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* wurden vier Studien durchgeführt:

1. Vergleichende Studie zur Pharmakokinetik der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* mit Levodopa/Carbidopa Tabletten und Levodopa/Benserazid Tabletten⁹

In dieser offenen, randomisierten 3-fach Cross-over-Studie mit 19 Gesunden wurden die Plasmaspiegel von den *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* mit Levodopa/Carbidopa Tabletten und Levodopa/Benserazid Tabletten verglichen, nach Gabe von jeweils 100 mg Levodopa. Die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* waren nicht bioäquivalent zu den Levodopa/Benserazid Tabletten (Levodopa C_{max} -Verhältnis 0,587 mit einem 90%-Konfidenzintervall von 0,523-0,659, s. Abbildung „Figure 2“ unten).

Auch bezogen auf die Levodopa/Carbidopa Tabletten zeigte sich lediglich Bioäquivalenz für Levodopa nicht jedoch für Carbidopa (**AUC_{last} Punktschätzer: 1,173**; 90%-Konfidenzintervall: 0,933-1,473 sowie C_{max} Punktschätzer: 1,152; 90%- Konfidenzintervall: 0,919-1,443). Es konnte jedoch Bioäquivalenz für den Hauptmetaboliten von Levodopa, das 3-O-Methyldopa, gezeigt werden.

[Abb.]

2. Vergleichende Studie zur Mehrfachgabe von *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* und Levodopa/Carbidopa/Entacapone Tabletten¹⁰

In der offenen, randomisierten Cross-over-Studie wurde der Effekt der Mehrfachgabe (6 mal am Tag) von *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* im Vergleich zur Dreimalgabe von Levodopa/Carbidopa/Entacapone Tabletten auf den Plasmaspiegel bei 11 gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten jeweils eine Tagesgesamtdosis von 300 mg. Die Sechsfachgabe der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* führte zu deutlich weniger Fluktuationen als die dreimalige Gabe von Levodopa/Carbidopa Tabletten plus COMT-Hemmer (Fluktuationsindex 1,26 vs. 2,23). Insgesamt konnten die Fluktuationen nahezu halbiert werden (Ratio der beiden Fluktuationsindizes 0,565). Die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* fluteten deutlich schneller an als Levodopa/Carbidopa/Entacapone Tabletten (t_{max} 26-31 Minuten vs. 82 bis 99 Minuten). Außerdem konnten mit den *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* ausgeprägte Talspiegel vermieden werden.

[Abb.]

3. Studie zur Einmalgabe von *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* bei Patienten mit motorischen Fluktuationen¹¹.

9 Nyholm, D., et al. Pharmacokinetics of levodopa/carbidopa microtablets versus levodopa/benserazide and levodopa/carbidopa in healthy volunteers. Clin Neuropharmacol, 2012. 35(3): p. 111-7

10 Nyholm, D., et al. Frequent administration of levodopa/carbidopa microtablets vs levodopa/carbidopa/entacapone in healthy volunteers. Acta Neurol Scand, 2013. 127(2): p. 124-32

11 Senek, M., et al. Levodopa/carbidopa microtablets in Parkinson's disease: a study of pharmacokinetics and blinded motor assessment. Eur J Clin Pharmacol, 2017. 73(5): p. 563-571

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive, Untersucher-verblindete Studie zur Pharmakokinetik nach Einmalgabe und dem Effekt auf motorische Funktionen. Insgesamt 19 Patienten mit Fluktuationen erhielten jeweils 150% ihrer üblichen morgendlichen Dosis, um sicher den Übergang vom OFF zum ON-Status und das Auftreten evtl. Dyskinesien nachzuvollziehen. Das pharmakokinetische Profil der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* zeigte einen gewünscht raschen Anstieg und relativ flachen Abfall des Plasmaspiegels. Dyskinesien traten bei dieser über dem Schwellenwert liegenden Dosis bei 13 Patienten im Schnitt nach 41 Minuten auf.

[Abb.]

4. Bioverfügbarkeit bei Parkinsonpatienten und Gesunden

Die Bioverfügbarkeitsdaten aus der Studie zur Einmalgabe (Design siehe 3.) wurden denen von gesunden Probanden aus der Studie von Nyhol D et al. 2012⁹ gegenübergestellt und auf 100 mg adjustiert. Dies ergab eine höhere Bioverfügbarkeit der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* bezogen auf Cmax und AUC bei Parkinson-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

[Abb.]

In der mündlichen Anhörung wurde darauf hingewiesen, dass die neue Darreichungsform im Vergleich zu anderen wasserlöslichen L-Dopa-Formen wesentlich langsamer anflute. Im Vergleich zu normalen Tabletten flute die neue Darreichungsform schneller an, der Effekt dauere dann aber über drei Stunden an. Die Wirkdauer sei durch die Auflösung nicht verkürzt.

Bewertung:

Nach den gesetzlichen Kriterien gemäß § 35 Absatz 1 Satz 2 SGB V sind unterschiedliche Bioverfügbarkeiten wirkstoffgleicher Arzneimittel zu berücksichtigen, sofern sie für die Therapie bedeutsam sind. Ein Arzneimittel ist wegen seiner im Vergleich zu anderen wirkstoffgleichen Arzneimitteln unterschiedlichen Bioverfügbarkeit dann für die Therapie bedeutsam, wenn es zur Behandlung von Patienten durch ein anderes wirkstoffgleiches Arzneimittel nicht gleichwertig ersetzt werden kann, es also für die ärztliche Therapie generell oder auch nur in bestimmten, nicht seltenen Konstellationen unverzichtbar ist (4. Kapitel § 17 VerfO). Der G-BA stellt ausgehend von Sinn und Zweck einer Festbetragsgruppenbildung auf Ebene derselben Wirkstoffe nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V bei der Anwendung des Begriffes der Bioverfügbarkeit in erster Linie auf das absolute Ausmaß der Bioverfügbarkeit ab. Die absolute Bioverfügbarkeit als maßgebliches Kriterium bezeichnet den Anteil des Wirkstoffs, der nach Verabreichung einer Zubereitung das Blutkompartiment erreicht, wobei der Vergleich mit einer intravenös gegebenen gleichen Dosis erfolgt. Diese ist zu 100 % bioverfügbar.

Zu Nummer 1:

Dem Public Assessment Report¹² zu Flexilev vom 20.03.2014 ist hinsichtlich der Bioäquivalenz zum Referenzarzneimittel zu entnehmen, dass diese für Levodopa, nicht jedoch für Carbidopa gezeigt werden konnte. Dies wurde jedoch als akzeptabel eingestuft, da Carbidopa nicht zur pharmakologischen Wirkung des Präparates beiträgt und sich der beabsichtigte pharmakokinetische Effekt von Carbidopa in den Plasmakonzentrationen von Levodopa widerspiegelt.

¹² Medical Product Agency, Sweden. Public Assessment report, Scientific Discussion Flexilev. https://docetp.mpa.se/LMF/Flexilev%205%20mg%20per%201.25%20mg%20dispersible%20tablet%20ENG%20P%20AR_09001be68068e801.pdf (2014), Download 19.08.2020

Flexilev wird in Deutschland unter dem Präparatenamen Suades vertrieben.

Zu Nummer 2:

Nach den Ausführungen im Public Assessment Report zu Flexilev wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Flexilev zu signifikant geringeren Differenzen zwischen Spitzen- und Talspiegeln der Plasmakonzentration von Levodopa im Vergleich zur Therapie mit Stalevo führte. Es wird auf Basis der vom Stellungnehmer zitierten Studie die Schlussfolgerung gezogen, dass obwohl das Studiendesign nicht optimal sei, die wiederholte Gabe von Flexilev das *Potential* habe, stabilere Pharmakokinetikprofile von Levodopa im Vergleich zu Standardformulierungen zu erreichen. Insofern weist auch der Public Assessment Report auf eine nicht optimale Studie hin und trifft keine verbindlichen und abschließenden Schlussfolgerungen in Bezug auf die Pharmakokinetikprofile.

Insofern kann diese vage Formulierung der Zulassungsbehörde zwar als Hinweis auf potentielle Vorteile von Flexilev gegenüber der Fixkombination aus Levodopa/Carbidopa/Entacapon bzw. Levodopa-Standardformulierungen bezüglich der Plasmaspiegelverläufe gewertet werden; ungeachtet dessen liegt jedoch kein Nachweis einer therapierelevant unterschiedlichen Bioverfügbarkeit vor, die von möglichen Unterschieden in den Plasmaspiegelverläufen zu differenzieren ist. Ausgehend von dem Maßstab zur Beurteilung unterschiedlicher Bioverfügbarkeiten anhand des absoluten Ausmaß der Bioverfügbarkeit – abgesehen von atypischen Einzelfällen – kann kein genereller oder bezogen auf relevante Patientengruppen therapeutisch bedeutsamer Unterschied konstatiert werden. Wie bereits ausgeführt, wurde für Levodopa als dem die pharmakologische Wirkung bestimmenden Wirkstoff die Bioäquivalenz gegenüber dem Referenzarzneimittel nachgewiesen.

Zu Nummer 3: siehe Bewertung zu Einwand 3

Zu Nummer 4: Es ergibt sich keine andere Bewertung als die zu Nr. 1 unter Berücksichtigung der Ausführungen im Public Assessment Report.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Nachweise zur Pharmakokinetik von der Zulassungsbehörde als ausreichend für einen Vergleich zum Referenzarzneimittel im Hinblick auf die Erteilung einer Hybridzulassung von Flexilev bewertet wurden; dies lässt die Schlussfolgerung eines therapierelevanten Unterschiedes jedoch nicht zu.

Unabhängig von der Art der Zulassung sind die gesetzlichen Vorgaben zur Festbetragsgruppenbildung in Stufe 1 erfüllt. Alle von der Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten die Wirkstoffe Levodopa und Carbidopa in demselben Mengenverhältnis, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen.

3. Einwand:

Sensidose (BPI)

Klinische Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

1. Studie zur Einmalgabe und zur klinischen Effektdauer von *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tablets für einen Dosierspender* bei Patienten mit motorischen Fluktuationen¹¹.

In der klinischen Studie mit 19 Patienten (Design siehe Einwand 2 unter 3.) wurde der Effekt einer Einmalgabe auf motorische Funktionen Untersucher-verblindet mittels des Treatment Response Scores (TRS¹³) bewertet. Es wurde eine 50%ige Mehrdosis an Levodopa verabreicht. Die Patienten wurden durch Videoaufnahme während der folgenden 4 Stunden oder bis zur medikamentösen Behandlung des Patienten dokumentiert. Die Filme wurden von zwei Experten verblindet bewertet. Daher kannten die bewertenden Ärzte weder die Patienten noch wussten sie, ob sie die Sequenz 40 Minuten oder 80 Minuten betrachteten, jede Sequenz wurde zudem randomisiert.

Die Patienten waren zu Beginn alle nicht medikamentös behandelt, sodass die anfängliche TRS zwischen -1 und -3 liegt, was auf den Schweregrad der Bradykinesie hinweist, wobei -3 die schwerste Form ist. Nach der Dosierung zum Zeitpunkt 0 haben die Probanden nach 40-60 Minuten normalerweise eine Levodopa-Wirkung. Wenn die Dosis zu hoch ist, treten beim Patienten Nebenwirkungen auf, in Form von Dyskinesien, ausgedrückt als Chorea und / oder Dystonie. Sobald eine Dyskinesie einmal induziert ist, dauert es in der Regel mehrere Stunden bis sie verschwindet, danach haben die Patienten eine neue Chance auf eine korrekte Dosis. Bei einem Patienten, der drei Stunden brauchte, um die Dyskinesie abklingen zu lassen, und dann noch 1 Stunde, bis die nächste Dosis wirkt, bedeutet dies vier Stunden ohne gute Beweglichkeit. Daher ist es wichtig, die Levodopa-Dosis fein abzustimmen und zum richtigen Zeitpunkt zu verabreichen, um sowohl Dyskinesien als auch einen langen Zeitraum ohne gute therapeutische Wirkung zwischen den Dosen zu vermeiden. Mit den *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* ist dies für jede fällige Dosis möglich, da sie eine Feinabstimmung sowohl bezogen auf den Zeitpunkt als auch den Alarm und die Menge der Dosis erlauben.

Dies sind die beiden Schlüsselparameter zur Optimierung der Behandlung mit *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender*. Dies ist wichtig, da keine hohen Dosen verwendet werden, die zu Dyskinesien und anderen Levodopa induzierten unerwünschten Ereignissen führen können. Es ist auch wichtig, die Dosis zum richtigen Zeitpunkt zu verabreichen, um zu vermeiden, dass Patienten in OFF-Zustände geraten. Wenn ein OFF auftritt, gibt es eine Lag-Phase, bis die nächste Dosierung wirksam ist. Durch die Behandlung zum richtigen Zeitpunkt kann die OFF-Phase minimiert werden.

Der klinische Wirkeintritt der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* trat im Mittel nach 30 min ein. Der volle klinische Effekt wurde nach 50 min erreicht, wobei die Gesamtdauer der Wirksamkeit 3 Stunden betrug.

[Abb.]

2. Umstellungsstudie zum klinischen Effekt der individuellen Therapie mit *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender*¹⁴

In der vierwöchigen Untersucher-verblindeten Studie wurden 24 Parkinson-Patienten mit Wearing-Off/Dyskinesien unter einer bestehenden Levodopa-Dosis mit herkömmlichen Levodopa-Tabletten auf die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* umgestellt (Periode 1) und über zwei Wochen individuell eingestellt auf Basis der ambulanten Akzelerometrie und dem klinischen Monitoring (Periode 2). Nach Umstellung und individueller Einstellung erhöhte sich die tägliche Levodopa-Dosis um 15% ($p < 0,001$) und das Dosis-Intervall verkürzte sich um 22 Minuten ($p = 0,003$). Dies bedeutet eine Erhöhung der Einnahmen

13 Treatment response scale (TRS)

- 7-stufige Skala
 - -3 – starke Bradykinesie
 - 0 – normale Beweglichkeit
 - +3 – starke Dyskinesie
- Änderung um 1 Punkt ist klinisch relevant

14 Johansson, D., et al. Individualization of levodopa treatment using a microtablet dispenser and ambulatory accelerometry. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2018. 24(5): p. 439-447

von 5 auf 7 pro Tag (Median, $p < 0,001$). Trotz dieser häufigen Einnahmen lag die Adhärenz bei über 90% im Zeitraum der individuellen Behandlung (Periode 2). Am Studienende hatte sich die Lebensqualität (PDQ-8), die Motorik (UPDRS-III) und depressive Symptome (MADRS-S) klinisch relevant und statistisch signifikant verbessert. Die Alltagsfunktionen (UPDRS-II), Wearing-Off (WOQ) und nicht-motorische Symptome (NMS-Quest) verbesserten sich ebenfalls signifikant.

[Abb.]

Zusammenfassung Studienergebnisse:

Die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* sind nicht bioäquivalent zu herkömmlichen Levodopa/Benserazid-Tabletten und Levodopa/Carbidopa-Tabletten bezogen auf Carbidopa. Die 6malige Gabe von *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* ergab einen ausgeglicheneren Plasmaspiegel (Halbierung der Fluktuationen) als die 3malige Gabe von Levodopa/Carbidopa Tabletten plus COMT-Hemmer. Der Plasmaspiegelverlauf der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* zeigt einen gewünscht schnellen Anstieg, mit kleinem Plateau und langsamem Abfall. Die Bioverfügbarkeit der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* ist bei Parkinson-Patienten höher als bei Gesunden. Der klinische Effekt der *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* tritt im Mittel nach 30 Minuten ein, erreicht sein Maximum nach 50 Minuten und dauert insgesamt 3 Stunden an. Nach Umstellung von herkömmlichen Levodopa-Tabletten waren die Levodopa-Dosis und die Einnahmen auf 7 pro Tag erhöht bei sehr guter Compliance. Dies führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität und motorischer sowie nicht-motorischer Symptome.

Bewertung:

Zu Nummer 1:

Bei dieser Pharmakokinetik-Studie zur Einmalgabe von Levodopa/Carbidopa Mikrotabletten (150% der üblichen morgendlichen Dosis) an 19 Patientinnen und Patienten handelt es sich nicht um eine Untersuchung zu therapeutisch bedeutsamen unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten. Bei einer Einmalgabe von 150% der üblichen Morgendosis sind im Übrigen auch keine Rückschlüsse auf Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparates Suades im Hinblick auf die vorgesehene individualisierte Therapie und Dosistitration bei einer langfristigen Behandlung einer Morbus Parkinson-Erkrankung möglich.

Zu Nummer 2:

Auch bei dieser insgesamt vierwöchigen Beobachtungsstudie an 24 Patientinnen und Patienten mit Umstellung auf Levodopa/Carbidopa-Mikrotabletten und individueller Einstellung über zwei Wochen handelt es sich nicht um eine Untersuchung zu therapeutisch bedeutsamen unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten. Das Ziel dieser Beobachtungsstudie war auf die Beurteilung des Effektes der Einführung einer Device-unterstützten oralen Levodopa-Therapie und die Dosisanpassung ausgerichtet. Unabhängig von dem genannten gesetzlichen Kriterium der Festbetragsgruppenbildung ist auch auf Basis dieser Kurzzeit-Beobachtungsstudie keine Bewertung möglicher therapeutischer Vorteile des Präparates Suades in der Behandlung einer Morbus Parkinson anhand patientenrelevanter Endpunkte möglich.

Unbenommen von dieser Bewertung der beiden vom Stellungnehmer zu Wirksamkeit und Verträglichkeit vorgelegten Studien sind die gesetzlichen Kriterien für die Bildung einer Festbetragsgruppe der Stufe 1 erfüllt (vgl. Bewertung zu Einwand 2).

Für die Festbetragsgruppenbildung auf der Ebene derselben Wirkstoffe nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 SGB V ist es nicht erforderlich, dass die Bioäquivalenz nachgewiesen ist.

Die Identität bezieht sich auf den Umstand der Wirkstoffgleichheit der in die Festbetragsgruppe einbezogenen Arzneimittel (BSG, Urteil vom 03.05.2018, B 3 KR 7/17 R, Rn. 42); eine darüberhinausgehende Identität der Bioverfügbarkeit ist hingegen keine Voraussetzung der Festbetragsgruppenbildung. Davon abgesehen wurde in diesem Fall die Bioäquivalenz gegenüber dem Referenzarzneimittel für Levodopa als dem für die pharmakologische Wirkung maßgeblichen Wirkstoff nachgewiesen.

4. Einwand:

Sensidose

Zielpopulation und Kosten

In Deutschland erhalten gegenwärtig ca. 160.000 GKV-versicherte Patienten eine Parkinson-Dauermedikation¹⁵. 16 % sind im fortgeschrittenen Stadium (mit beeinträchtigenden Spätkomplikationen), dies entspricht 27.000 GKV-versicherten Parkinson-Patienten¹⁶. Eine invasive Therapie mit Medikamenten-Pumpe oder Tiefer-Hirnstimulation erhalten in Deutschland ca. 9.000 Patienten¹⁷. Von den verbleibenden 18.000 Patienten sind 5.000 GKV-Patienten für die Therapie mit *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* geeignet. Dies sind Patienten, die unter einer beeinträchtigenden Spätkomplikation leiden, nicht zufriedenstellend mit der bisherigen oralen Kombinationstherapie therapiert werden können, nicht dement sind bzw. mit einer Demenzerkrankung zu Hause betreut werden oder eine Kontraindikation gegen eine invasive Therapie haben^{16 18 19 20}.

Reese et al.²¹ untersuchten eine deutschen Kohorte von 91 ambulant-versorgten Parkinson-Patienten. Deren Gesamtkosten beliefen sich auf 16.800 € pro Jahr. Davon waren 30 % indirekte Kosten (5.010 €) und 70% direkte Kosten (11.790 €). Den höchsten Anteil bei den direkten Kosten hatten Anti-Parkinson-Medikamente (5.778 €) und stationäre Aufenthalte (3.112 €). Bei Parkinson-Patienten führt Non-compliance zu höherer Morbidität und 1,7fachen Kosten²². Der Dosierspender MyFID® besitzt eine Erinnerungsfunktion und hat in einer klinischen Studie zu sehr guter Adhärenz geführt und könnte somit Kosten sparen¹⁴.

Treten motorische Fluktuationen auf, verdoppeln bis verdreifachen sich die Therapiekosten und die Wahrscheinlichkeit für eine stationäre Behandlung ist ebenfalls signifikant erhöht^{23 24}. Die Fallzahlen für eine stationäre Behandlung aufgrund einer Parkinson-Erkrankung ist in den letzten Jahren stetig angestiegen²⁴. Die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* können dagegen auch in einem ambulanten Setting ohne vorhergehende Prozedur verordnet werden.

15 Bundesversicherungsamt. Morbi-RSA Risikostrukturausgleich – Risikogruppenanteile (2019). Grundlagenbescheid I/2020. 2019 [cited 2019 19.11.19].

16 Martínez-Martín, P., et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015. 21(1): p. 50-4.

17 IQVIACommercial. (2020). IMS ® LRx MAT 03/2020. IQVIA database iqvia.com. Retrieved March 2020, from IQVIA

18 Aarsland, D., & Kurz, M. W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci*, 2010. 289 (1-2): p. 18-22.

19 Lokk, J. Lack of information and access to advanced treatment for Parkinson's disease patients. *J Multidiscip Healthc*, 2011. 4: p. 433-9

20 ÄrzteZeitung. Zuhause leben Demenzkranke länger als im Heim. *Ärzte Zeitung Online [Article]* 2011 07.03.2011 [cited 2016 02.09.2016].

21 Reese, J.P., et al. Parkinson's disease: cost-of-illness in an outpatient cohort. *Gesundheitswesen*, 2011. 73(1): p. 22-9

22 Davis, K.L., H.M. Edin, and J.K. Allen. Prevalence and cost of medication nonadherence in Parkinson's disease: evidence from administrative claims data. *Mov Disord*, 2010. 25(4): p. 474-80

23 Winter, Y., et al. Longitudinal study of the socioeconomic burden of Parkinson's disease in Germany. *Eur J Neurol*, 2010. 17(9): p. 1156-63

24 Richter, D., et al. Dynamics of Parkinson's Disease Multimodal Complex Treatment in Germany from 2010(-)2016: Patient Characteristics, Access to Treatment, and Formation of Regional Centers. *Cells*, 2019. 8(2)

[Abb.]

Im Vergleich zu den eskalativen Therapiemöglichkeiten fortgeschrittener Parkinson-Patienten mit beeinträchtigenden Spät komplikationen, die mit oraler Kombinationstherapie nicht mehr behandelbar sind, sind die *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* nicht invasiv und haben ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil wie herkömmliche Levodopa/Carbidopa Tabletten. Einschränkend ist zu vermerken, dass die dopaminerge Versorgung mit den *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* zwar geglättet ist, aber nicht so gleichmäßig erreicht werden kann wie mit einer Pumpe oder einem Stimulationsgerät. Damit lässt sich mit den *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* eine therapeutische Lücke schließen für Patienten mit beeinträchtigenden Spät komplikationen, die mit oralen Kombinations-Therapien nicht ausreichend behandelt werden können und noch nicht für eine invasive Therapie in Frage kommen.

Die vergleichende Auswertung von Jahrestherapiekosten zeigt, dass die Therapie mit *Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender* geringere Kosten im Vergleich zu eskalativen Therapien verursacht. Zudem fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und keine Kosten für den Dosierspender an.

[Tab.]

BPI

Für Fluktuationen, die mit bisheriger oraler Therapie nicht mehr beherrschbar sind, stehen für die kontinuierliche dopaminerge Versorgung derzeit Medikamentenpumpen oder die Tiefe Hirnstimulation zur Verfügung (Kruger, Hilker et al. 2016). Diese Therapien sind invasiv und kommen daher nicht für alle Patienten in Frage. Zudem bergen sie das Risiko von Komplikationen und sind mit hohen Kosten verbunden. Die Tagestherapiekosten der Levodopa/Carbidopa (Mikro-)tabletten für einen Dosierspender liegen mit ca. 27 € deutlich unter den Kosten einer Apomorphin-Pumpentherapie (34 €) oder einer Levodopa-Pumpentherapie (150 €) (Fachinformation 2018, CGMLauer 2020, DIMDI 2020).

Bewertung:

Das gesetzliche Kriterium einer vergleichbaren Bioverfügbarkeit für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 ist erfüllt. Davon unbenommen kann auf Basis der vorgelegten Studien auch nicht abgeleitet werden, dass für bestimmte Patientengruppen ein Alleinstellungsmerkmal des Arzneimittels Suades im Vergleich zu den anderen von der Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln oder auch im Vergleich zu Levodopa-Retardformen oder anderen Antiparkinsonmitteln zur oralen Anwendung außerhalb der betreffenden Festbetragsgruppe besteht.

Darüber hinaus hat der G-BA in den Tragenden Gründen den Hinweis aufgenommen, dass eine Begrenzung auf den Festbetrag dann nicht greift, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist (sog. atypischer Einzelfall).

Aus der vorgelegten Literatur lässt sich nicht ableiten, dass ca. 5000 GKV-Versicherte für eine Therapie mit Levodopa/Carbidopa Mikrotabletten in Frage kommen bzw. diese benötigen, weil sie mit der bisherigen oralen Kombinationstherapie nicht ausreichend behandelt werden können, dies aber mit dem Arzneimittel Suades nachweislich erreicht werden kann. Entsprechend valide Studiendaten zum therapeutischen Nutzen der Levodopa-Mikrotabletten im Vergleich zur herkömmlichen oralen Kombinationstherapie liegen nicht vor.

Die vom Stellungnehmer zum Aspekt der Adhärenz und damit verbundenen möglichen Kosteneinsparung angeführte vierwöchige Umstellungsstudie Johansson, D., et al. wurde bereits unter Einwand 3 bewertet. Darüber hinaus handelt es sich bei diesem Aspekt nicht um ein Prüfkriterium der Festbetragsgruppenbildung. Für die Darstellung einer verbesserten

Adhärenz sind geeignete Studien erforderlich, die neben einer gesteigerten Adhärenz einen verbesserten Therapieeffekt anhand patientenrelevanter Endpunkte zeigen.

Das Ziel von Festbeträgen liegt darin, Wirtschaftlichkeitsreserven auszuschöpfen und einen wirksamen Preiswettbewerb auszulösen. Sie haben sich deshalb an möglichst preisgünstigen Versorgungsmöglichkeiten auszurichten. Die gesetzlich vorgegebenen Kriterien der Festbetragsfestsetzung sind dabei nicht an den individuellen Verhältnissen des einzelnen Patienten auszurichten, sondern orientieren sich in generalisierender Weise an allen Versicherten. Sie sind so festzusetzen, dass sie „im Allgemeinen“ eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche sowie in der Qualität gesicherte Versorgung gewährleisten (BSG, Urt. v. 03.07.2012 – Az.: B 1 KR 22/11 R). Im Hinblick auf den dargestellten Kostenvergleich mit invasiven Therapien weist der Stellungnehmer selbst einschränkend darauf hin, dass die dopaminerge Versorgung mit den Levodopa/Carbidopa Mikrotabletten für einen Dosierspender zwar geglättet sei, aber nicht so gleichmäßig erreicht werden könne wie mit einer Pumpe oder einem Stimulationsgerät. Sie wäre insofern nur für Patientinnen und Patienten indiziert, die noch nicht für eine invasive Therapie in Frage kämen.

5. Einwand:

BPI

Behältnis ist therapierelevant

Hauptkritikpunkt ist, dass diese Eingruppierung - ausgehend vom reinen Wirkstoff und Fokus auf therapierelevante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit – zeigt, dass die fehlende Berücksichtigung von Behältnissen entscheidende therapierelevante Vorteile für eine patientenindividuelle Therapie vernachlässigt und schlussendlich sogar zu höheren Versorgungskosten führen kann.

Bewertung:

Siehe Bewertungen zu den vorherigen Einwänden.

6. Einwand:

dPV

Treten beim Parkinson-Syndrom motorische Spätkomplikationen auf, wird die Levodopa-Gabe weiter fraktioniert und die Einzeldosis reduziert. Dies vor allem wegen der Halbwertszeit von Levodopa von unter zwei Stunden. Ideal wäre die kontinuierliche Gabe, so dass die Dosis titriert werden kann. Hierfür werden aktuell auch schon Systeme entwickelt, die bedauerlicherweise aber entweder noch nicht verfügbar sind oder den erwartenden Erfolg in klinischen Studien nicht zeigen konnten.

Die am Markt befindlichen Levodopa Tabletten lassen sich nur begrenzt teilen. Etliche Anbieter bieten nur ganze oder Tabletten zum Halbieren an, häufig findet sich keine adäquate Teilungskerbe sondern nur eine Schmuckkerbe, die keine genaue Teilung erlaubt. Nur wenige Anbieter erlauben eine 25 mg- Gabe. Durch den Austausch wirkstoffgleicher Medikamente in der Apotheke ist aber nicht gewährleistet, dass der Patient auch die entsprechende Tablette erhält und außerdem sind bei Generika Abweichungen von 80 - 125% erlaubt. Aber selbst unter der Berücksichtigung der Teilbarkeit, weisen die geteilten Tabletten Abweichungen bis

zu 20% in beide Richtungen auf, da die Teilung nicht genau die Hälfte oder ein Viertel darstellt (nach Information der Schwedischen Arzneimittelbehörde 2018).

Bei Patienten mit Wirkfluktuationen und Dyskinesien sind 25 mg-Schritte häufig nicht zufriedenstellend, so dass man Zwischenschritte brauchte, z.B. für Dosen von 60 oder 90 mg. Dies wird nun mit den wasserlöslichen 5mg/1, 25mg-Mikrotabletten zur Verfügung stehen, die eine Abstufung in 5mg- Schritten Levodopa erlauben.

Patienten sind geeignet, bei den eine Feintitration von Levodopa nötig ist, sowohl in der frühen Phase, bei Neigung zu Unverträglichkeit unter üblichen Dosierungen, zum frühen und schnellen Finden der optimalen individuellen und zeitgenauen Dosis. Weiterhin bei Patienten mit motorischen Komplikationen, sowohl Wearing-Off, als auch Dyskinesien und wenn eine invasive Therapie nicht geeignet ist. In Einzelfällen kann wahrscheinlich auch die Notwendigkeit einer intrajejunalen Levodopa-Applikation verzögert oder verhindert werden.

Unseres Erachtens ist die Einführung von SUADES® ein wichtiger Baustein in der Therapie des fortgeschrittenen Parkinson-Syndroms. In dieser Phase der Erkrankung muss die L-Dopa-Dosis fein titriert werden. Da dies oral meist nicht möglich ist, werden invasive Therapiemaßnahmen wie Duodopa®- Pumpe, Apomorphin-Pumpe und Tiefe Hirnstimulation gewählt. Die beiden letztgenannten Therapiemaßnahmen sind nicht bei allen Patienten einsetzbar und auch bei der Duodopa®-Pumpe gibt es erhebliche Einschränkungen.

Die Einführung von SUADES® kann eine Lücke schließen, bei Patienten die mit L-Dopa in der üblichen Tablettenform nicht mehr zu behandeln sind und für die invasiven Therapien keine oder noch keine Kandidaten sind. Dies betrifft sicherlich nur eine kleinere Anzahl von Patienten, für diese ist diese Therapieoption jedoch sehr wichtig.

Darüber hinaus sind hier auch Patienten zu nennen, bei denen die Aufdosierung nur sehr geringe Dosen oder Dosissteigerungen erlaubt.

Die Kostenträger müssen auch nicht befürchten, dass der Patient von der Tablettenform auf SUADES® umstellt, was unnötige Kosten verursachen würde, da die Therapie viel komplizierter ist als die Tabletteneinnahme. Sollte jedoch SUADES® in die Festbetragsgruppe kommen, würde die Substanz nicht auf dem deutschen Markt eingeführt. Dies wäre sehr nachteilig für die Patienten, die am schwersten betroffen sind und für die wir am wenigsten Therapieoptionen haben.

Bewertung:

Die vorgetragenen Argumente wurden bereits zu den vorherigen Einwänden bewertet.

Das gesetzliche Kriterium einer vergleichbaren Bioverfügbarkeit für eine Festbetragsgruppenbildung der Stufe 1 ist erfüllt. Davon unbenommen kann auf Basis der vorgelegten Studien auch nicht abgeleitet werden, dass für bestimmte Patientengruppen ein Alleinstellungsmerkmal des Arzneimittels Suades im Vergleich zu den anderen von der Festbetragsgruppe umfassten Arzneimitteln oder auch im Vergleich zu Levodopa-Retardformen oder anderen Antiparkinsonmitteln zur oralen Anwendung außerhalb der betreffenden Festbetragsgruppe besteht. Valide Studiendaten zum therapeutischen Nutzen der Levodopa-Mikrotabletten anhand patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zur herkömmlichen oralen Kombinationstherapie liegen nicht vor.

Darüber hinaus hat der G-BA in den Tragenden Gründen den Hinweis aufgenommen, dass eine Begrenzung auf den Festbetrag dann nicht greift, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist (sog. atypischer Einzelfall).

7. Einwand:

dPV

Die Entscheidung hätte auch Einfluss auf sonstige Weiterentwicklungen der L-Dopa Therapie, z.B. neue retardierte Formulierungen und L-Dopa Spray und innovative Darreichungsformen würden zukünftig in Deutschland nicht zur Verfügung stehen.

Bewertung:

Die Neubildung oder Änderung von Festbetragsgruppen wird vom G-BA im jeweils konkreten Fall geprüft. Künftige Entwicklungen von Therapien, wie sie vom Stellungnehmer vorgetragen werden, wird der G-BA daher zu gegebener Zeit zum Anlass nehmen, eine Eingruppierung anhand der gesetzlich vorgegebenen Kriterien für die jeweiligen Festbetragsgruppen zu prüfen.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1
SGB V zur Änderung
der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie

**hier: Festbetragsgruppenbildung – Levodopa +
Carbidopa, Gruppe 1 in Stufe 1**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Dezember 2020
von 10:00 Uhr bis 10:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sensidose AB**:

Herr Dr. Spira

Herr Dr. Bloching

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V.**
(BPI):

Herr Prof. Dr. Jost

Frau Lohmüller

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich zum mündlichen Anhörungsverfahren im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Festbetragsgruppenbildung, hier konkret Aktualisierung der Festbetragsgruppe Levodopa und Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1, hier Eingruppierung einer neuen Darreichungsform. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens haben Stellung genommen: Sensidose AB, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie – ich würde alle bitten, ihre Mikrofone auszuschalten, weil es ansonsten Rückhall gibt, das steigert die Effektivität nicht – und die Deutsche Parkinson Vereinigung als nicht stellungnahmeberechtigte Patientenorganisation.

Wir wollen uns heute mit den im Stellungnahmeverfahren erhobenen Einwendungen und Argumenten gegen bzw. für die Einschränkung der Festbetragsgruppenbildung beschäftigen. Die Stellungnehmer haben sich zum einen zum Stellenwert der neuen Darreichungsform bei Fluktuationen und bei motorischen Komplikationen geäußert, dann zur Bioverfügbarkeit. Sie haben auf Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie auf Kostenaspekte hingewiesen. Ich würde den Stellungnehmern ermöglichen, diese Punkte kurz anzusprechen und gegebenenfalls zu vertiefen.

Zunächst muss ich, weil wir ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Angemeldet für die heutige Anhörung sind für Sensidose AB Herr Spira und Herr Dr. Bloching. – Ja, jetzt kommt Herr Bloching. Hören Sie mich, Herr Bloching? – Er sieht so teilnahmslos aus. Herr Bloching? – Er ist zu sehen, aber er tut so, als hätte er nichts mit der Firma zu tun. Herr Bloching ist körperlich anwesend, hört uns aber im Augenblick nicht. Dann haben wir für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herrn Professor Jost und Frau Lohmüller. – Herr Bloching hat Frau Lohmüller gebeten, seinen Part zu übernehmen.

Ich würde zunächst der Sensidose AB die Möglichkeit geben, noch einmal kurz und komprimiert ihre Argumente vorzutragen, danach den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, und dann würden wir schauen, ob es noch Fragen von den Bänken oder der Patientenvertretung gibt. Ich weise darauf hin, dass wir alle Ihre Stellungnahmen gelesen haben. Das heißt, wir wissen, was Sie vorgetragen haben. Deshalb brauchen Sie nicht bis in die letzte Verästelung zu gehen, aber gleichwohl sollten die wichtigen Punkte noch einmal adressiert werden. Wer macht das für Sensidose? – Das muss Herr Spira machen, vermute ich. Herrn Bloching haben wir immer noch nicht.

Herr Dr. Bloching (Sensidose AB): Hören Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt höre ich Sie, Herr Bloching. Wunderbar.

Herr Dr. Bloching (Sensidose AB): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe Ihre Einleitung am Anfang nicht mitbekommen, aber vernommen, dass wir nicht jede Verästelung mitnehmen wollen, sondern uns auf das Wesentliche konzentrieren. Erst einmal vielen Dank für die Anhörung an alle Teilnehmer sowohl vom Gemeinsamen Bundesausschuss als auch alle anderen. Ich möchte in den nächsten Minuten auf die Situation mit dem Festbetrag eingehen, ob wir das für sinnvoll oder nicht sinnvoll halten, aber darüber entscheiden am Ende Sie.

Es geht um die Abgrenzung der Levodopa/Carbidopa-Mikrotabletten für einen Dosierspender, und wir wollen den Unterschied zu den Tabletten der bestehenden Festbetragsgruppe darlegen. Es geht um die Bioverfügbarkeit und ob die Levodopa/Carbidopa-Mikrotabletten für einen Dosierspender für die Therapie bedeutsam sind und nicht gleichwertig. Bisher werden Parkinson-Patienten mit großen 100 Milligramm Levodopa/Carbidopa-Tabletten behandelt, die an wenigen fixen Einnahmezeitpunkten eingenommen werden. Der therapeutische Vorteil der Levodopa/Carbidopa-Mikrotabletten liegt darin, dass sie in exakten 5 Milligramm-Schritten dosiert und schnell verfügbar per Suspension eingenommen werden können. Es geht um den richtigen Zeitpunkt und die Erinnerungsfunktion. Das ist an diesem Gerät das Besondere.

In den Tragenden Gründen führen Sie sinngemäß aus, eine Begrenzung auf den Festbetrag greift jedoch dann nicht, wenn keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist. Voraussetzung ist die nachweisliche Beeinträchtigung zum Beispiel durch motorische Komplikationen, die eine individuelle Levodopa-Therapie notwendig machen kann und bei denen eine orale Therapie nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt hat. Wir denken, dass dies eine definierte Parkinson-Patientengruppe betrifft. Ich würde Ihnen kurz den medizinischen Bedarf, den Vorteil und die Daten vorstellen, die dazu vorliegen.

Der medizinische Bedarf ist aktuell: In der frühen bis mittleren Phase der Parkinson-Patienten kann gut mit zum Beispiel dreimal täglich 100 Milligramm Tabletten Levodopa/Carbidopa therapiert werden. Wenn Fluktuationen und Dyskinesien auftreten, muss diese Therapie jedoch angepasst werden. Gerade bei Patienten, die oral nicht mehr behandelt werden können, aber noch nicht in eine kostenintensivere invasive Therapie wie Hirnschrittmacher oder Sondentherapie rutschen, besteht eine therapeutische Lücke. Das ist unsere Position. Wir denken, dass hier die individualisierte Levodopa/Carbidopa-Therapie von Vorteil ist.

Zur Patientenpopulation: Wir denken, dass circa 5 000 Patienten für diese Therapie infrage kommen. In Schweden ist diese Therapie seit drei Jahren am Markt. Grob die Zahlen: Dort gibt es 10 Millionen Einwohner, 200 Patienten werden dort behandelt. Wenn man das hochrechnet, wären das in Deutschland 1 600 Patienten, die konkret behandelt werden. Ein spannender Punkt für mich ist die aktuelle S3-Leitlinie der DGN. Sie empfiehlt, ich zitiere, „dass von Levodopa eine möglichst niedrige, aber ausreichend wirksame Dosis eingesetzt werden soll, um das Auftreten motorischer Komplikationen zu verzögern und die Modifikation der Einnahmeintervalle und Einsatz unterschiedlicher Levodopa-Dosen und Formulierungen im Tagesverlauf zur Besserung von Off-Phasen beitragen können“. Ein weiterer Punkt ist, nach US-Daten kann das Dyskinesie-Risiko durch die sechsmalige Gabe geringerer Levodopa-Dosen im Vergleich zur Dreimalgabe um 90 % gesenkt werden.

Kommen wir zum Vorteil dieses Dosierspenders mit der 5 Milligramm-Gabe: Bei herkömmlichen Tabletten können maximal 100 Milligramm geviertelt werden, dann sind wir bei 25 Milligramm – Herr Professor Jost kann sicherlich besser darauf eingehen –, wenn es zu einer mehrfachen Gabe am Tag kommt. Wir haben in der DGN-Leitlinie gehört, dass das teilweise sinnvoll ist. Die Anzahl kann am Tag auch drei übersteigen, und dann die Tabletten jeweils abzuzählen, den richtigen Zeitpunkt zu wählen, ist in der Realität schwierig. Kommen wir dazu, was an Daten vorliegt: Wir haben Pharmakokinetikdaten im Vergleich zur dreimaligen Gabe von Levodopa/Carbidopa eingereicht. Die Fluktuationen waren halbiert, und die Levodopa/Carbidopa-Mikrotabletten für den Dosierspender, worüber wir gerade reden, fluteten in einem Drittel der Zeit an.

Weitere Daten, die wir eingereicht haben, sind: In einer Umstellungsstudie wurde die Therapie von konventionellen Levodopa-Tabletten individuell wieder zu dem, worüber wir jetzt sprechen, Levodopa/Carbidopa-Mikrotabletten für den Dosierspender eingestellt. Hier kam es zur Verbesserung bei Lebensqualität, Motorik, Alltagsfunktionen. Diese Ergebnisse waren signifikant. Die Adhärenz lag bei 90 %. Es geht immer um die klinische Relevanz. Ich denke, auch hierauf kann Professor Jost besser eingehen. Wir sind der Meinung, es ist klinisch relevant.

Ich möchte zum Schluss kommen. Aus unserer Sicht können Levodopa/Carbidopa-Mikrotabletten für einen Dosierspender nicht gleichwertig mit Standardtabletten ersetzt werden. Das Entscheidende ist dieses oft Abzählen und der genaue Zeitpunkt, der in dieser Therapie für eine gewisse Patientenpopulation notwendig ist. Das ist mit diesem Dosierspender mit den 5 Milligramm erreichbar. Damit für Sie das Ganze zum Leben erweckt wird, kann Herr Dr. med. Jack Spira das Gerät auch einmal vorführen. Ich glaube, dann können Sie sich eine bessere Meinung bilden, abgesehen von den reinen Fakten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann würde ich vorschlagen, dass wir zunächst einmal dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie das Wort geben, weil Sie mehrfach auf Herrn Professor Jost verwiesen haben. Dann würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wenn jemand von den Bänken eine plastische Vorführung wünscht, können wir das machen, aber ich glaube, die meisten Leute hier sind doch so kundig, dass sie sich das vorstellen können. BPI, fangen wir mit Herrn Jost an, und dann wird Frau Lohmüller vielleicht noch ergänzen. Wir können es auch umgekehrt machen. Wer möchte vom BPI?

Herr Prof Dr. Jost (BPI): Dann fange ich an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir hören Sie, aber es dürfte etwas lauter sein.

Herr Prof Dr. Jost (BPI): Ist es so besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So ist super.

Herr Prof Dr. Jost (BPI): Schönen guten Morgen! – Mein Name ist Wolfgang Jost. Ich bin der Chefarzt der Parkinson-Klinik Ortenau in Wolfach und vertrete heute neben der Deutschen Parkinsonvereinigung auch die Deutsche Parkinsongesellschaft. Für uns als Ärzte, aber auch aus Sicht der Patienten wäre die Einführung dieser neuen Darreichungsform hilfreich und sinnvoll. Warum? Sie haben vorhin gehört, aktuell lassen sich die L-DOPA-Tabletten nur auf 25 Milligramm dosieren. Mit dieser neuen Form könnten wir 5 Milligramm-weise dosieren, was auch in der klinischen Anwendung notwendig ist. Viele unserer Patienten haben mit 75 Milligramm ein Off, mit 100 Milligramm bereits Dyskinesien, sodass wir eine Feinabstimmung wünschen, was notwendig ist. Ich habe Ihnen ein Beispiel mitgebracht: Eine Patientin, die ich heute Morgen gesehen habe, zehn Einnahmen L-DOPA mit unterschiedlicher Dosierung. Dort wird es sehr schwierig, auch für die Patienten, weil die Kognition beeinträchtigt ist und weil Faktoren wie Nahrung etc. die Resorption beeinflussen. Dort wünschen wir uns a) feinere Dosierungen, b) die Möglichkeit einer wasserlöslichen Tablette und c) die Kontrolle der Compliance bzw. Adhärenz, die über ein solches Gerät gewährleistet wäre. Sie könnten sagen, es gibt bereits L-DOPA wasserlösliche Formen, aber leider auch nur in großen Dosierungen und mit einer schnelleren Anflutung. Diese Darreichungsform flutet wesentlich langsamer an, als die Madopar LT-Formulierung.

Welche Vorteile hat es noch? Wir können die kleine Lücke schließen zwischen den Patienten, die oral gut einzustellen sind, und den Patienten, die Eskalationstherapien brauchen, also die für Hirnstimulation, Levodopa-Pumpe. Diese Therapien setzen wir genau deshalb ein, weil wir mit der üblichen oralen Darreichungsform nicht mehr hinkommen.

Zusammenfassend: Wir finden es sehr sinnvoll und hilfreich. Viele Patienten warten schon auf diese neue Darreichungsform. Es sind nur wenige Patienten, wie schon gesagt wurde, aber für diese Patienten wäre es sehr hilfreich. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Jost. – Ergänzung, Frau Lohmüller?

Frau Lohmüller (BPI): Was ich noch ergänzen möchte, ist, dass es erhebliche Nachteile der invasiven Therapien gibt, die diesen Patienten zur Verfügung stehen, mit Komplikationen bei der Prozedur, Entzündung etc. oder Hautnekrosen. Wir haben einen schnellen Wirkeintritt. Herr Professor Jost hat dargestellt, dass es wirklich innerhalb von 20 bis 30 Minuten anflutet versus 45 bis 90 Minuten bei den bisherigen Tabletten, dann aber der Effekt über drei Stunden andauert, also eine lange Wirkdauer. Die Wirkdauer ist durch die Auflösung nicht verkürzt. Wir werden häufiger gefragt, ob die Schwellendosen erreicht werden. Das ist der Fall für das Carbidopa mit den 100 Milligramm insgesamt für den Tag und auch für das Levodopa.

Vielleicht ist das auch interessant, wir haben Kassetten mit 750 Mikrotabletten, die 3 750 Milligramm Levodopa und 937,5 Milligramm Carbidopa enthalten und eine Kassette ungefähr für eine Woche ausreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Lohmüller. – Ich schaue in die Runde. Bänke? Patientenvertretung? Geschäftsstelle? Gibt es noch Fragen? – Herr Carl, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Carl: Eine Frage an Herrn Jost: Wie ist Ihre Erfahrung mit der Bedienbarkeit dieses Gerätes? Machen das die Angehörigen? Macht das der Patient selbst?

Herr Prof Dr. Jost (BPI): Vielen Dank für die Frage. Die Bedienbarkeit ist einfach. Ich habe die Möglichkeit gehabt, mir das Ganze anzuschauen. Wir hatten am Anfang ein wenig Angst davor, dass es die kognitiven Leistungen unserer Patienten überstrapaziert. Aber es ist einfach und gut durchführbar, und ich habe es mit Patienten ausprobiert. Da dürfte kein Problem vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht kann Herr Spira es uns jetzt doch einmal zeigen, damit wir einen plastischen Eindruck haben, wenn Herr Carl nach der Bedienbarkeit fragt. Herr Spira, bitte.

Herr Dr. Spira (Sensidose AB): Danke schön. – Ich werde Ihnen den Dosierspender und wie er funktioniert zeigen. Es ist ein wenig schwer zu sehen, aber vielleicht können Sie sehen, dass hier eine Uhr ist, und in dieser Uhr befinden sich Informationen. Die offenen grünen Kreise zeigen an, wenn eine Dosis angenommen werden sollte. Ein gefüllter grüner Kreis wie hier zeigt an, dass eine Dosis eingenommen wurde. Auf diese Weise ist es einfach, die Kontrolle darüber zu haben, was passiert ist und was tagsüber passieren sollte.

So sieht die Kassette aus. Jede Kassette hat 750 Tabletten. Ich werde Ihnen zeigen, wie es funktioniert. Wir öffnen die Tür auf der hinteren Seite und schließen die Tür. Der Dosierspender fragt, ob es sich um eine neue Kassette handelt oder um dieselbe wie zuvor. Wir antworten, dass es eine neue ist. Jetzt werde ich eine Extradosis nehmen. Ich drücke die Taste für eine Extradosis. Der Dosierspender fragt, ob ich eine zusätzliche Dosis einnehmen oder ob ich abbrechen möchte. Ja, ich will eine zusätzliche Dosis. Wenn ich „Ja“ drücke, dann wird der Dosierspender die Anzahl der Tabletten zählen, die der Arzt für meine zusätzliche Dosis programmiert hat. Ich drücke hier. Jetzt hat der Dosierspender die Anzahl der Tabletten gezählt. Wenn ich auf die Taste „Auswerfen“ drücke, dann kommen die Tabletten hier unten heraus. Ich habe hier ein Glas mit Wasser. Es geht ziemlich schnell, und ich hoffe, dass Sie es sehen können, wenn die Tablette herauskommt. Jetzt ist die Tablette im Wasser. In etwa zehn, zwanzig Sekunden ist alles aufgelöst und fertig zum Trinken. Es ist sehr einfach und alle Patienten können das gebrauchen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wenn sie vorher noch bei der Volkshochschule im Sprachkurs waren, wobei das gibt es sicher auch in Deutsch.

Herr Dr. Spira (Sensidose AB): Das gibt es in Deutsch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Weitere Fragen? – Patientenvertretung auch nicht? Nein. Dann gibt es keine. Das soll Sie aber nicht irritieren, weil wir uns, wie gesagt, schon sehr intensiv mit den schriftlichen Stellungnahmen beschäftigt haben. Herzlichen Dank, dass Sie uns die wesentlichen Punkte aus Ihren Stellungnahmen hier noch einmal vorgetragen haben und dass uns Herr Spira das gezeigt hat. – Herr Hälbig, GKV-SV hat jetzt noch eine Frage, und Herr Bloching möchte noch etwas vortragen. Herr Hälbig, bitte.

Herr Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich hätte gerne erfahren, ob in den Studien, die Sie durchgeführt haben, in den Vergleichsarmen auch eine Frequenzerhöhung durchgeführt wurde. Wie wurden die Kontrollprobanden behandelt? Hatten die die üblichen dreimal 100 Milligramm oder viermal 100 Milligramm? Ist dort der Versuch unternommen worden, auch die Einzeldosis zu Gunsten einer Frequenzzunahme zu reduzieren? Es wäre wichtig für Sie, zu zeigen, dass diese Feingranulierung der Einnahme tatsächlich den Vorteil bringt. Die Frage ist: Mit welchen Frequenzen und welchen Dosierungen wurden die Patienten in den Kontrollarmen jeweils behandelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hälbig. Wer möchte dazu?

Frau Lohmüller (BPI): Dazu könnte ich etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Lohmüller.

Frau Lohmüller (BPI): In der einen Vergleichsstudie wurde tatsächlich die Frequenz zur Dreimalgabe getestet. Da haben wir auf jeden Fall weniger Fluktuation in dem Plasmaspiegel und eine vorteilhaftere BV. In der zweiten Studie war es eine Umstellungsstudie von dem bisherigen Levodopa-Regime, das erst einmal auf das Dosiergerät umgestellt wurde, sodass sich die Patienten an den Dosierspender gewöhnt haben und im zweiten Schritt in zwei Wochen die einzelnen kleinen Dosierungen realisiert und eingestellt wurden, basierend auf dem Parkinson's Kinetigraph auf der klinischen Beurteilung.

Die herkömmlichen Tabletten so klein und fein zu titrieren, ist nicht gut möglich, da diese maximal in 25 Milligramm-Schritte aufgeteilt werden können. Deshalb gab es nicht zwei Arme, ein Arm herkömmliche Tabletten feintitrieren und einen anderen Arm, den Dosierspender zu verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hälbig, beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Hälbig: Kurze Nachfrage: Das Prinzip überzeugt ja. Wir haben lange darauf gewartet, dass man feiner titrieren kann. Der Punkt ist, darzulegen, dass sich das auch patientenrelevant in Vorteile für den Patienten übersetzt. Wenn man Studien macht, hätte ich mir zumindest vorstellen können, dass man im Kontrollarm auf 25 Milligramm-Dosierungen jeweils umstellt und die Frequenz erhöht. Der Vorteil, der sich dadurch ergeben soll, dass wir jetzt bis auf 5 Milligramm in der Einzeldosierung heruntergehen können, müsste irgendwie belegt werden, dass die feingranulierte hochfrequente Dosierung den Unterschied macht. Da wäre auf dem Schritt dorthin zunächst einmal die Idee, dass man zumindest mit 25 Milligramm sechsmal pro Tag oder achtmal oder zehnmal pro Tag – – Das ist das komplexe Schema, das wir bei Patienten häufiger einsetzen, die zwischen Dyskinesien und Fluktuationen und Offs hin und her schwanken. Da haben Sie keine Daten? Sie haben nicht den Versuch unternommen, um dann auf 25 Milligramm Einzeldosis sechs-, acht- oder zehnmal am Tag herunterzugehen? Habe ich das richtig verstanden? Sondern der Vergleich war gegen dreimal 100 Milligramm, ist das richtig?

Frau Lohmüller (BPI): 100 Milligramm, und einmal hatten die Patienten ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie nicht mehr, Frau Lohmüller.

Frau Lohmüller (BPI): Ich habe mich stummgeschaltet, Entschuldigung. – Es waren in der Umstellungsstudie auch Patienten, die 730 Milligramm Levodopa an mindestens vier Einnahmezeitpunkten bekommen haben, die auch schon häufigere Zeitpunkte hatten. Selbst diese Patienten haben von der Umstellung auf den Dosierspender profitiert. Vielleicht gibt es noch andere Studien. Ich glaube, klinische Erfahrungen hat eventuell Herr Professor Jost zu der Feintitrierung der bisherigen Tabletten. Ich glaube, Herr Spira hatte sich auch gemeldet. Ist das so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe keine Wortmeldung, aber ich gebe das Wort trotzdem an Herrn Jost weiter. Wenn Herr Spira oder Herr Bloching dazu etwas sagen möchten, Herr Bloching steht ohnehin auf der Rednerliste, dann bitte. Herr Professor Jost, haben Sie Ergänzungen zu den Studien?

Herr Prof Dr. Jost (BPI): Vielen Dank. – Ja, in der zweiten Studie waren es Real-Life-Daten, das heißt Patienten, die bereits fraktioniert behandelt wurden und in allen zur Verfügung stehenden Dosierungen in unbegrenzter Häufigkeit pro Tag behandelt wurden. Nur die erste Studie waren dreimal 100 Milligramm fix. Was Herr Hälbig forderte, ist in der zweiten Studie erfüllt worden. Wir haben nur die Möglichkeit, zu vierteln. Selbst bei einer viertel Tablette kann man sich vorstellen, bei der Teilung gehen mindestens 5 Milligramm verloren. Es gibt dazu schöne Daten aus Schweden, dass die Schwankungsbreite enorm ist. Bei einer Halbierung geht die von 35 bis 60 Milligramm, und bei einer Viertelung natürlich auch. Von daher ist es

schwierig, und wir haben bisher noch keine 5 Milligramm-Dosierung gehabt. Deshalb gibt es keine Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie, Herr Bloching oder Herr Spira, zu diesen Studiendaten noch Ergänzungen? – Nein. Herr Hälbig, okay?

Herr Dr. Hälbig: Abschließend noch dazu: Der Punkt war einfach, dass sich für die erste Studie die Frage stellt, ob die Verbesserungen, die sich in dieser kleinen Studie darstellen, sich nicht viel mehr der Tatsache verdanken, dass im Kontrollarm die Dosisintervalle so groß waren, dass wir die Effekte nur durch die höhere Dosierung bzw. die höhere Frequenz und nicht durch die Dosierung im aktiven Arm nehmen. Aber die Frage ist für mich befriedigend geklärt. Haben Sie vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt noch eine Wortmeldung von Herrn Bloching. Bitte schön.

Herr Dr. Bloching (Sensidose AB): Möglicherweise ist es schon allen klar, ich möchte noch einmal auf die Demonstration des Gerätes von Dr. med. Spira eingehen. Das war sozusagen eine Demonstration außer der Reihe. Was dabei nicht stattgefunden hat, war die Erinnerung. Das hätten wir zeitlich auf die Anhörung abstimmen müssen, dass genau in dieser Sekunde dieses Gerät bimmelt. Sonst wäre es noch mehr Aufwand, als die Tablette einfach aus einem Blister herauszudrücken. – Das nur noch einmal als Klarstellung, dass das der Nichtnormalfall war, der gezeigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Fragen? – Keine. Dann noch einmal herzlichen Dank dafür, dass Sie uns das Gerät gezeigt haben, die Erinnerung denken wir uns hinzu, und dass Sie noch einmal dargelegt haben, was Ihre wesentlichen Argumente waren. Herr Jost hat ebenso wie Frau Lohmüller dargestellt, dass in der zweiten Studie, die hier herangezogen worden ist, nicht drei- oder viermal 100 Milligramm, sondern feingranulierter dosiert worden ist. Wir werden das, was Sie vorgetragen haben, bei der Entscheidung über die Frage, ob die Festbetragsgruppe so aktualisiert wird, selbstverständlich zu wägen haben. Wir danken Ihnen für Ihre Stellungnahmen, die uns Anlass zum Überlegen und Nachdenken geben und die für das relevant sein werden, was wir diskutieren.

Vor diesem Hintergrund ganz herzlichen Dank. Dann können wir diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10:32 Uhr

D. Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation

Inhalt

Bekanntmachung des Beschlusses im Bundesanzeiger

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens
 - 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren
 - 1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 9. Juni 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 9. Juni 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) einzuleiten:

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
 - Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die Entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V., dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA), der Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.) und dem Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 30. Juni 2020 zugeleitet.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 30. Juli 2020

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 9. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

Per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn (2020-05)

Datum:
30. Juni 2020

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2020-05

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
 - Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1 (Eingruppierung Darreichungsform)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.02.2020) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

30. Juli 2020

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.



Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der „Wirkstoffgruppe“.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1

Vom 9. Juni 2020

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Nr]), beschlossen:

- I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Levodopa + Carbidopa
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4:1
Darreichungsformen:	Tabletten, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 9. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses über die Einleitung eines
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) –
Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1**

Vom 9. Juni 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	3
4. Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 wie folgt gefasst:

„Stufe:	1
Wirkstoff:	Levodopa + Carbidopa
Festbetragsgruppe Nr.:	1
Status:	verschreibungspflichtig
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4:1
Darreichungsformen:	Tabletten, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ in Stufe 1 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Alle von der Festbetragsgruppe „Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1“ umfassten Arzneimittel enthalten die Wirkstoffe Levodopa und Carbidopa in demselben Mengenverhältnis, wobei keine hinreichenden Belege für unterschiedliche, für die Therapie bedeutsame Bioverfügbarkeiten vorliegen, die gegen die Festbetragsgruppe in der vorliegenden Form sprechen.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V wird für die vorliegende Festbetragsgruppe der Stufe 1 gemäß 4. Kapitel § 18 Satz 1 der

Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) die reale Wirkstärke je abgeteilter Einheit bestimmt.

Dass „Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät“ für deren Dosierung und damit Aufbereitung in die anwendungsfertige Form eines gesonderten Dosiergeräts bedürfen, steht der Eingruppierung in eine Festbetragsgruppe nicht entgegen. Die Vergleichbarkeit mit peroralen Darreichungsformen ohne Einsatz eines elektronischen Dosiergeräts ist grundsätzlich gegeben. Eine Begrenzung auf den Festbetrag greift jedoch dann nicht, wenn aufgrund ungewöhnlicher Individualverhältnisse keine ausreichende Versorgung zum Festbetrag möglich ist (sog. atypischer Einzelfall). Voraussetzung ist die nachweisliche Beeinträchtigung, die über bloße Unannehmlichkeiten oder Befindlichkeitsstörungen hinausgeht und die Qualität einer behandlungsbedürftigen Krankheit erreicht. Diese kann nach Würdigung der Einzelumstände bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson im fortgeschrittenen Stadium in Betracht gezogen werden, die z. B. aufgrund motorischer Komplikationen eine individualisierte Levodopa-Therapie benötigen und mit Levodopa-haltigen Arzneimitteln zur peroralen Anwendung auch in (freier) Kombination mit anderen Wirkstoffen nicht ausreichend behandelt werden können und bei denen auch eine (Kombinations-)Therapie mit anderen Wirkstoffen zur peroralen Anwendung außer Levodopa nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt hat.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat eine Arbeitsgruppe mit der Beratung und Vorbereitung von Beschlussempfehlungen zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens bei der Neubildung/Aktualisierung von Festbetragsgruppen beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Die AG Nutzenbewertung hat am 16. März 2020, 27. April 2020 und 11. Mai 2020 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	16.03.2020 27.04.2020 11.05.2020	Beratung zur Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe
Unterausschuss Arzneimittel	09.06.2020	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Absatz 2 SGB V

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Verband der Arzneimittelimporteure Deutschlands e. V. (VAD)	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin

Organisation	Strasse	Ort
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Daten

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform

Stufe: 1

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Levodopa + Carbidopa Gruppe: 1	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät	6,25 mg (w)	7500	SUADES	Sensidose

Anlage

Festbetragsgruppe:

Levodopa + Carbidopa

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4:1

Tabletten, **Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät ***

Wirkstoff

Levodopa + Carbidopa

Präparat

SUADES

Hersteller

Sensidose

Darreichungsform

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für ein Dosiergerät

Einzelwirkstärke

6,25 mg

Packungsgröße

7500

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.04.2010**Stand 01.02.2020****Levodopa + Carbidopa****Gruppe: 1****Stufe 1****Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen, normal freisetzend, im Verhältnis 4:1

Tabletten

Wirkstärke	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
125	30	13,55	12,79
125	60	16,23	14,67
125	98	19,78	17,16
125	100	19,96	17,29
125	120	21,75	18,54
125	180	27,44	22,53
125	200	29,27	23,80
250	30	15,52	14,18
250	60	20,35	17,55
250	100	26,88	22,13
250	120	30,08	24,37
250	180	39,67	31,09
250	200	43,07	33,46

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.01.2020 geltenden Fassung

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
16082112	SUADES 5 mg/1,25 mg Tabl.z.Her.e.Sus.z.Einn.f.DS	Sensidose	Trinktabletten	10X750	÷	1.498,90	1.537,40	1.894,58	-, -

1 Treffer insgesamt.

PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

SUADES 5 mg/1,25 mg Tabl.z.Her.e.Sus.z.Einn.f.DS
P 16 082 112 Arzneimittel, Verschr.pflicht

10X750 St SENSI

Taxe-EK: 1.537,40
Taxe-VK: 1.894,58

6 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

 Carbidopa-1-Wasser 1,35 mg entspricht: Carbidopa 1,25 mg Levodopa 5 mg Maisstärke Cellulose, mikrokristallin, siliconisiert Carboxymethylstärke, Natrium Typ A Magnesium stearat

Bearbeitungsstand: 16.12.2019

ANBIETER

SUADES 5 mg/1,25 mg Tabl.z.Her.e.Sus.z.Einn.f.DS
P 16 082 112 Arzneimittel, Verschr.pflicht

10X750 St SENSI

Taxe-EK: 1.537,40

Taxe-VK: 1.894,58

BASISDATEN

Anbieternummer:	8411
Name:	Sensidose AB
Kurzbezeichnung (LF):	SENSI
Listen-/Etikettenbez (LF):	Sensidose

HAUPTADRESSE

Straße:	Vetenskapsvägen 10
Ort:	19138 Sollentuna
Land:	Schweden (S)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	00 46/ 10/ 7 07 73 80
Telefax:	00 46/ 10/ 7 07 73 89
E-Mail:	info@sensidose.se
Internet:	www.sensidose.se

BASISDATEN

Anbieternummer:	8411
Name:	Sensidose AB
Kurzbezeichnung (LF):	SENSI
Listen-/Etikettenbez (LF):	Sensidose

HAUPTADRESSE

Straße:	Vetenskapsvägen 10
Ort:	19138 Sollentuna
Land:	Schweden (S)

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	00 46/ 10/ 7 07 73 80
Telefax:	00 46/ 10/ 7 07 73 89
E-Mail:	info@sensidose.se
Internet:	www.sensidose.se

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1

13

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Suades 5 mg/1,25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für einen Dosierspender

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für einen Dosierspender enthält: 5 mg Levodopa und Carbidopa-Monohydrat (entsprechend 1,25 mg Carbidopa).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Dispergierbare Tablette für Dosierspender
Weiße, kugelförmige Tabletten mit einem Durchmesser von rund 3 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Suades ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Suades konzentriert sich primär auf eine individualisierte Therapie unter Anwendung des Dosierspenders MyFID. Die optimale Tagesdosis von Levodopa/Carbidopa muss bei jedem Patienten durch sorgfältige Titration ermittelt werden.

Suades ist als Tablette mit geringer Dosis, mit Carbidopa und Levodopa im Verhältnis 1:4, erhältlich, um die Feintitration der Dosis bei jedem Patienten zu erleichtern.

Allgemeine Erwägungen

Studien haben gezeigt, dass die periphere Dopa-Decarboxylase durch Carbidopa in Dosen zwischen 70 mg und 100 mg täglich vollständig gehemmt (gesättigt) wird. Bei Patienten, die eine geringere als die genannte Menge Carbidopa erhalten, treten mit höherer Wahrscheinlichkeit Übelkeit und Erbrechen auf.

Die Anwendung von Standard-Parkinsonarzneimitteln, außer Levodopa als Monotherapie, kann fortgesetzt werden, während Carbidopa/Levodopa angewendet wird; möglicherweise muss jedoch ihre Dosis angepasst werden.

Die Patienten sind während der Phase der Dosisanpassung sorgfältig zu überwachen. Unwillkürliche Bewegungen, insbesondere Blepharospasmus, sind bei einigen Patienten ein nützliches frühes Zeichen einer Überdosierung.

Die Dosierung wird am besten mit einer Dosis von 100 mg/25 mg dreimal täglich begonnen. Dieses Dosierungsschema ergibt 75 mg Carbidopa täglich. Die Dosis kann bei Bedarf jeden Tag oder jeden zweiten Tag um 50 mg/12,5 mg – 100 mg/25 mg erhöht werden, bis eine Dosis, die maximal 800 mg/200 mg äquivalent ist, erreicht ist.

Ein Ansprechen wurde nach einem Tag erreicht, manchmal bereits nach einer Dosis. Eine vollständige Wirkung wird üblicherweise innerhalb von sieben Tagen erreicht, mit Levodopa als Monotherapie hingegen erst nach Wochen oder Monaten.

Suades kann angewendet werden, um eine Dosistitration nach dem Bedarf des einzelnen Patienten zu erleichtern.

Erhaltungstherapie

Die Therapie mit Suades erfolgt individualisiert und wird schrittweise dem Ansprechen angepasst. Patienten, bei denen Fluktuationen im Ansprechen und End-of-dose-Erscheinungen (Wearing off) auftreten, kann geholfen werden, indem die Dosis in kleinere, häufigere Anwendungen aufgeteilt wird, ohne jedoch die Tagesgesamtdosis zu ändern.

Bei Bedarf kann die Dosis mit Suades auf maximal 2000 mg/500 mg täglich erhöht werden. Die Erfahrungen mit einer Tagesgesamtdosis von mehr als 200 mg Carbidopa sind begrenzt.

Patienten, die Levodopa zusammen mit einem anderen Decarboxylasehemmer erhalten

Suades wird mit einer Dosis begonnen, die die gleiche Menge Levodopa wie in der anderen Levodopa/Decarboxylasehemmer-Kombination ergibt.

Patienten, die andere Parkinsonarzneimittel erhalten

Aktuelle Daten zeigen, dass andere Parkinsonarzneimittel weiter angewendet werden können, wenn mit Carbidopa/Levodopa begonnen wird; gegebenenfalls muss jedoch deren Dosierung entsprechend den Empfehlungen der Hersteller angepasst werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Es liegen umfangreiche Erfahrungen mit der Anwendung von Levodopa/Carbidopa bei älteren Patienten vor. Die oben dargestellten Empfehlungen reflektieren die aus diesen Erfahrungen gewonnenen klinischen Daten.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Der Einfluss der Nierenfunktion auf die Clearance von Levodopa/Carbidopa ist begrenzt. Suades ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz vorsichtig anzuwenden. Die Dosis muss individuell titriert werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Suades ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig anzuwenden. Die Dosis muss individuell titriert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Suades bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt im Anwendungsgebiet idiopathische Parkinson-Krankheit keinen relevanten Nutzen von Suades bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Suades wird mit einem Dosierspender dosiert. Es darf nur der Dosierspender MyFID verwendet werden. Im Dosierspender befindet sich eine Patrone, die 750 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält. Der Dosierspender gibt die individualisierte Dosis auf der Basis einer Anzahl von Mikro-Tabletten ab (kleine Tabletten, mit jeweils einer geringen Dosis Levodopa / Carbidopa).

Die Tabletten sollten in einem halben Glas Wasser aufgelöst werden. In Wasser aufgelöst bildet sich innerhalb weniger Minuten eine weißliche Suspension. Die Einnahme sollte unmittelbar nach der Auflösung erfolgen. Der Dosierspender verfügt über eine Erinnerungsfunktion zur Erleichterung der Dosier-Compliance. Der Dosierspender ist außerdem mit einem System zur Aufzeichnung der Dosis und zur Symptombewertung ausgestattet, über das Daten an den behandelnden Arzt übertragen werden können. Bei täglichen Gesamtdosen von 300 mg-400 mg Levodopa reicht eine Patrone rund eineinhalb Wochen. Wenn die Patrone leer ist, kann sie problemlos vom Patienten ausgetauscht werden. Weitere Informationen können Sie dem Handbuch des Dosierspenders entnehmen.

Einnahme zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken: Suades soll nach Möglichkeit 30 Minuten vor oder 1 Stunde nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme von Suades zusammen mit eiweißreichen Nahrungsmitteln kann die Wirkung des Arzneimittels verringern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Nicht selektive Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer sind für die gleichzeitige Anwendung mit Suades kontraindiziert.

Diese Hemmer müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Therapie mit Suades abgesetzt werden. Suades kann gleichzeitig mit der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines selektiven Hemmers der MAO-B (z. B. Selegilinhydrochlorid) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Suades ist bei Patienten mit Engwinkelglaukom kontraindiziert.

Da Levodopa ein malignes Melanom aktivieren kann, darf es nicht bei Patienten mit verdächtigen, nicht diagnostizierten Hautläsionen oder Melanom in der Anamnese angewendet werden.

Zustände, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suades wird zur Behandlung von arzneimittelinduzierten extrapyramidalen Reaktionen nicht empfohlen.

Suades ist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, Bronchialasthma, Nieren-, Leber- oder endokrinen Erkrankungen oder Magengeschwüren in der Anamnese (aufgrund des Risikos einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt) mit Vorsicht anzuwenden.

Vorsicht ist geboten, wenn Suades bei Patienten mit Herzinfarkt in der Anamnese angewendet wird, die an residualen Vorhof-, nodalen oder ventrikulären Arrhythmien leiden. Die Herzfunktion ist bei diesen Patienten während der Phase der anfänglichen Dosisanpassung mit besonderer Sorgfalt zu überwachen.

Suades kann eine orthostatische Hypotonie auslösen. Suades ist daher bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine orthostatische Hypotonie hervorrufen können, mit Vorsicht zu anzuwenden.

Alle Patienten sind sorgfältig hinsichtlich einer Entwicklung von psychischen Veränderungen, Depression mit suizidalen Tendenzen und anderen schweren antisozialen Verhaltensweisen zu überwachen. Patienten mit bestehenden Psychosen sind mit Vorsicht zu behandeln.

Wie Levodopa kann Suades unwillkürliche Bewegungen und psychische Störungen verursachen. Patienten mit anamnestisch bekannten, ausgeprägten unwillkürlichen Bewegungen oder psychotischen Episoden unter Levodopa als Monotherapie sind sorgfältig zu beobachten, wenn Suades substituiert wird. Diese Reaktionen werden vermutlich durch erhöhte Dopaminspiegel im Gehirn nach Levodopa-Anwendung verursacht und die Anwendung von Suades kann zu einem Rezidiv führen.

Bei abruptem Absetzen von Arzneimitteln zur Behandlung von Parkinson (insbesondere bei der gleichzeitigen Behandlung mit Neuroleptika) wurde von einem malignen neuroleptischen Syndrom mit Muskelstarre, erhöhter Körpertemperatur, psychischen Veränderungen und erhöhten Serum-Kreatinin-Phosphokinase-Werten berichtet.

Levodopa wurde mit Somnolenz und Episoden plötzlicher Schlafattacken in Verbindung gebracht. Sehr selten wurde von plötzlichem Einschlafen während täglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne Wahrnehmung oder Warnzeichen, berichtet.

Die Patienten müssen darüber informiert und angewiesen werden, während der Behandlung mit Levodopa beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen. Patienten, bei denen es zu Somnolenz und/oder einer Episode von plötzlichem Einschlafen gekommen ist, dürfen kein Fahrzeug führen oder keine Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

Störungen der Impulskontrolle

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen, die Levodopa enthalten, einschließlich Suades, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Die Überprüfung der Behandlung wird empfohlen, wenn solche Symptome auftreten.

Die gleichzeitige Anwendung von Antipsychotika mit Dopaminrezeptor-hemmenden Eigenschaften, insbesondere D2-Rezeptor-Antagonisten, muss mit Vorsicht erfolgen und der Patient muss sorgfältig auf einen Verlust der Antiparkinson-Wirkung oder Verschlechterung der Parkinson-Symptome überwacht werden.

Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sind mit Vorsicht zu behandeln.

Wie bei Levodopa wird bei längerer Therapie eine regelmäßige Evaluation der Leber-, hämatopoetischen, kardiovaskulären und Nierenfunktion empfohlen.

Patienten mit chronischem Weitwinkelglaukom können vorsichtig mit Suades behandelt werden, sofern der intraokulare Druck gut eingestellt ist und der Patient während der Behandlung sorgfältig auf Veränderungen des Augeninnendrucks überwacht wird.

Wenn eine Allgemeinanästhesie notwendig ist, kann die Therapie mit Suades fortgesetzt werden, solange der Patient Flüssigkeiten und Arzneimittel über den Mund einnehmen kann. Wenn die Therapie vorübergehend ausgesetzt werden muss, kann die Behandlung mit Carbidopa/Levodopa mit der gleichen Dosis wie zuvor wieder aufgenommen werden, sobald orale Arzneimittel eingenommen werden können.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Parkinsonpatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko (ca. 2- bis 6-fach) für die Entwicklung von Melanomen haben. Es ist nicht geklärt, ob das beobachtete erhöhte Risiko auf die Parkinson-Krankheit oder auf andere Faktoren, wie die für die Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzten Arzneimittel zurückzuführen war. Patienten und verordnenden Ärzten wird deshalb geraten, unter Anwendung von Suades bei jeglicher Indikation die Haut regelmäßig auf Melanome zu untersuchen. Idealerweise sollten regelmäßige Hautuntersuchungen durch entsprechend qualifizierte Personen (z. B. Dermatologen) erfolgen.

Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit Carbidopa/Levodopa ein Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) beobachtet. Hierbei handelt es sich um eine Suchterkrankung, die zu einer übermäßigen Anwendung des Arzneimittels führt. Vor Behandlungsbeginn müssen Patienten und Betreuer vor dem potenziellen Risiko der Entwicklung eines DDS gewarnt werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Wirkung auf Labortests

Häufig sind die Spiegel von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin und Harnsäure unter Anwendung von Carbidopa/Levodopa niedriger als unter Levodopa. Vorübergehende Anomalien sind erhöhte Spiegel von Harnstoff im Blut, AST (SGOT), ALT (SGPT), LDH, Bilirubin und alkalischer Phosphatase.

Es wurde über eine Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit und eine Zunahme von Serumglucose, weißen Blutkörperchen, Bakterien und Blut im Urin berichtet.

Positive Coombs-Tests wurden sowohl unter Carbidopa/Levodopa als auch unter Levodopa allein gemeldet.

Suades kann zu einem falsch positiven Ergebnis für Ketone im Harn führen, wenn Teststreifen verwendet werden; diese Reaktion ändert sich nicht, wenn der Harn abgekocht wird. Bei Anwendung von Glucose-Oxidase-Methoden können falsch negative Ergebnisse für Glucosurie entstehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Suades durchgeführt. Die folgenden Wechselwirkungen sind aufgrund der generischen Kombination aus Levodopa/Carbidopa bekannt.

Die folgende Kombination ist kontraindiziert:

Nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-A-Hemmer dürfen nicht gleichzeitig mit Suades angewendet werden und müssen mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung abgesetzt werden, siehe Abschnitt 4.3.

Die folgenden Kombinationen mit Suades erfordern u. U. eine Dosisanpassung:

Butyrophenon-Derivate: Butyrophenon-Derivate hemmen die Wirkung von Levodopa, indem sie Dopaminrezeptoren im Gehirn blockieren.

Durch eine Dimethylaminopropyl-Verbindung bzw. einen Piperazinring ersetzte Phenothiazine: Phenothiazine hemmen die Wirkung von Levodopa, indem sie Dopaminrezeptoren im Gehirn blockieren. Phenothiazine mit Piperidinkette (Thioridazin und Periciazin) weisen verhältnismäßig schwache Dopaminrezeptor-Blockadeigenschaften auf.

Eisen, orale Arzneimittel: Gleichzeitige Anwendung von Einzeldosen von Eisensulfat und Levodopa bei gesunden Freiwilligen verringert die Bioverfügbarkeit von Levodopa um 50 %, wahrscheinlich aufgrund von Chelatbildung. Die Bioverfügbarkeit von Carbidopa wird ebenfalls verringert (um 75 %). Die Arzneimittel sollten mit den längst möglichen Zeitintervallen angewendet werden.

Pimozid: Pimozid hemmt die Wirkung von Levodopa, indem es Dopaminrezeptoren im Gehirn blockiert.

Risperidon und Isoniazid können die therapeutische Wirkung von Levodopa verringern.

Eine gleichzeitige Therapie mit *Selegilin* und Carbidopa/Levodopa wird mit schwerer orthostatischer Hypotension in Verbindung gebracht, die nicht nur Carbidopa/Levodopa zugerechnet wird.

Selten wurden bei gleichzeitiger Anwendung von trizyklischen Antidepressiva Reaktionen wie Hypertonie und Dyskinesie berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Mengen an Daten zur Anwendung von Carbidopa/Levodopa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Suades wird während der Schwangerschaft oder bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, nicht empfohlen, sofern der Nutzen für die Mutter nicht die möglichen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillen

Es ist nicht bekannt, ob Carbidopa oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Carbidopa in die Brustmilch gezeigt. Levodopa und möglicherweise die Metaboliten von Levodopa werden beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Es liegen nur unzureichende Daten über die Wirkungen von Carbidopa/Levodopa oder ihre Metaboliten auf Neugeborene/Säuglinge vor. Vor der Behandlung mit Suades soll abgestellt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Carbidopa/Levodopa auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden unter Levodopa allein keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet. Fertilitätsstudien an Tieren mit der Kombination von Carbidopa und Levodopa wurden nicht durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Suades kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Das individuelle Ansprechen auf das Arzneimittel kann unterschiedlich sein und bestimmte Nebenwirkungen, die unter Carbidopa/Levodopa berichtet wurden, können die Fähigkeit mancher Patienten zum Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Mit Levodopa behandelte Patienten, die über Schläfrigkeit und/oder plötzliche Schlafepisoden klagen, müssen angewiesen werden, auf das Führen von Fahrzeugen oder Tätigkeiten (z. B. Bedienen von Maschinen), die sie oder andere aufgrund beeinträchtigter Aufmerksamkeit dem Risiko schwerer Verletzungen oder Tod aussetzen können, zu verzichten, bis diese wiederkehrenden Episoden und die Schläfrigkeit abgeklungen sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen, die häufig unter Carbidopa/Levodopa auftreten, beruhen auf der zentralen neuropharmakologischen Wirkung von Dopamin. Diese Reaktionen können normalerweise durch eine Dosisreduktion abgeschwächt werden. Am häufigsten sind Dyskinesien, darunter choreiforme und dystonische, und andere unwillkürliche Bewegungen und Übelkeit. Muskelzuckungen und Blepharospasmus können als frühe Zeichen verwendet werden, um eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Impulskontrollstörungen

Pathologisches Glücksspiel, gesteigerte Libido und Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufrausch, Binge Eating und Esssucht können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten und/oder dopaminergen Arzneimitteln, die Levodopa enthalten, wie Carbidopa/Levodopa, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Durch die MedDRA-Konvention eingestufte Nebenwirkungen und Häufigkeit;

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, nicht-hämolytische und hämolytische Anämie, Thrombozytopenie	Agranulozytose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie	Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme			
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Alpträume, Schläfrigkeit, Fatigue, Insomnie, Depression, sehr selten mit Suizidversuchen, Euphorie, Demenz, Gefühl der Stimulation, abnorme Träume		Agitiertheit, Angst, verminderte Denkkapazität, Desorientiertheit, Kopfschmerzen, verstärkte Libido, Taubheitsgefühl und Krampfanfälle, psychotische Episoden einschl. Wahnvorstellungen und paranoides Denken		Dopamin-Dysregulationsyndrom
Erkrankungen des Nervensystems	Dyskinesie, Chorea, Dystonie, extrapyramidale und Bewegungsstörungen, bradykinetische Episoden („On-Off“-Phänomen) können einige Monate bis Jahre nach Beginn der Behandlung mit Levodopa auftreten und stehen wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Krankheit. Die Anpassung des Dosierungsschemas und der Dosierungsintervalle	Ataxie, verstärkter Tremor der Hände	Malignes neuroleptisches Syndrom, Parästhesien, Stürze, Gehstörungen, Trismus	Levodopa/Carbidopa ist mit Somnolenz assoziiert; sehr selten traten übermäßige Somnolenz tagsüber und plötzliche Schlafattacken auf.	Muskelzuckungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	le kann notwendig sein.				
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Blepharospasmus, Aktivierung eines latenten Horner-Syndroms, Doppelbilder, Pupillenerweiterung, okulogyre Krise. Blepharospasmus kann ein frühes Zeichen einer Überdosierung sein.		
Herzerkrankungen	Palpitationen, unregelmäßiger Herzschlag				
Gefäßerkrankungen	Orthostatische Hypotonie, Ohnmachtsneigung, Synkope	Hypertonie	Phlebitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Heiserkeit, Schmerzen im Brustkorb	Dyspnoe, anormales Atmungsmuster		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, bitterer Geschmack	Verstopfung, Diarrhoe, Hypersalivation, Dysphagie, Blähungen	Dyspepsie, gastrointestinaler Schmerz, dunkler Speichel, Bruxismus, Schluckauf, gastrointestinale Blutungen, brennendes Gefühl an der Zunge, Ulcus duodeni		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ödeme	Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Gesichtsrötung, Haarausfall, Exanthem, verstärktes Schwitzen, dunkler Schweiß, Purpura Schönlein-Henoch		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe			

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dunkler Urin	Harnverhalt, Harninkontinenz, Priapismus		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Schwäche, Unwohlsein, Hitzewallungen			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Das Dopamin-Dysregulationssyndrom (DDS) ist eine Suchterkrankung, die bei einigen mit Carbidopa/Levodopa behandelten Patienten beobachtet wurde. Betroffene Patienten zeigen einen zwanghaften Missbrauch des dopaminergen Arzneimittels bei Verwendung höherer Dosen als zur adäquaten Kontrolle von motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit erforderlich. Dies kann in einigen Fällen zu schweren Dyskinesien (siehe auch Abschnitt 4.4) führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität: 100 mg bei einem 2-Jährigen ergab nach Anwendung von Aktivkohle keine Symptome. 5 g bei einem Erwachsenen führte zu einer mittelschweren Intoxikation.

Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, unwillkürliche Bewegungen, Agitiertheit, Dyskinesie, choreiforme Bewegungen. Möglicherweise Halluzinationen, Krampfanfälle, Sinustachykardie, Hypertonie, möglicherweise gefolgt von posturaler Hypotonie. Möglicherweise Elektrolytstörungen. Rhabdomyolyse und Nierenversagen in seltenen Fällen.

Eine EKG-Überwachung sollte eingerichtet werden, und der Patient sollte sorgfältig auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine Therapie gegen Herzrhythmusstörungen angewendet werden.

Behandlung:

Die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Suades ist grundsätzlich die gleiche wie die Behandlung einer akuten Überdosierung mit Levodopa; allerdings ist Pyridoxin nicht wirksam bezüglich der Aufhebung der Wirkungen von Suades. Eine EKG-Überwachung sollte erfolgen und der Patient ist sorgfältig auf eine mögliche Entwicklung von Arrhythmien zu überwachen; bei Bedarf muss mit entsprechenden Antiarrhythmika behandelt werden. Die Möglichkeit, dass der Patient noch andere Arzneimittel zusammen mit Suades eingenommen hat, ist in Betracht zu ziehen. Bisher sind keine Erfahrungen mit Dialyse berichtet worden; daher ist ihr Wert bei der Behandlung einer Überdosierung nicht bekannt. Die terminale Halbwertszeit von Levodopa beträgt etwa zwei Stunden beim Vorhandensein von Carbidopa.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, dopaminerge Mittel, ATC-Code: N04BA02

Wirkmechanismus

Levodopa ist eine Vorstufe von Dopamin und wird als Substitutionstherapie bei der Parkinson-Krankheit angewendet. Carbidopa ist ein peripherer Dopa-Decarboxylasehemmer.

Es verhindert die Metabolisierung von Levodopa zu Dopamin im peripheren Kreislauf und sorgt dafür, dass ein größerer Teil der Dosis ins Gehirn gelangt, wo Dopamin wirkt. Somit kann eine niedrigere Dosis Levodopa angewendet werden; dadurch verringern sich Inzidenz und Schwere von Nebenwirkungen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Carbidopa/Levodopa ist nützlich bei der Linderung vieler Symptome des Parkinson-Syndroms, insbesondere Rigidität und Bradykinesie. Es ist häufig hilfreich bei der Behandlung von Tremor, Dysphagie, Hypersalivation und posturaler Instabilität im Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit und dem Parkinson-Syndrom.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wenn das Ansprechen auf Levodopa allein unregelmäßig erfolgt und die Zeichen und Symptome der Parkinson-Krankheit nicht gleichmäßig über den ganzen Tag unter Kontrolle sind, vermindert eine Substitution mit Carbidopa/Levodopa üblicherweise die Fluktuationen beim Ansprechen. Durch die Verringerung einiger der unerwünschten Reaktionen, die unter Levodopa allein auftreten, ermöglicht Carbidopa/Levodopa mehr Patienten eine adäquate Linderung der Symptome der Parkinson-Krankheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Levodopa wird rasch und vollständig resorbiert, durchläuft aber einen umfassenden First-Pass-Metabolismus. Die Bioverfügbarkeit von Levodopa ohne gleichzeitige Anwendung von Carbidopa beträgt rund 30 %. Levodopa wird zusammen mit Carbidopa angewendet, einem Decarboxylase-Hemmer, der die Bioverfügbarkeit erhöht und die Clearance von Levodopa verringert. Nach Anwendung einer Einzeldosis tritt die maximale Plasmakonzentration von Levodopa nach ca. 30 Minuten auf.

Eine klinische Studie hat ergeben, dass eine in Intervallen von 2,5 Stunden angewendete Dosis von 45 mg (nach einer Bolusdosis von 75 mg, insgesamt 6 Dosen) eine einheitlichere Plasmakonzentration von Levodopa ergab als Tabletten mit Levodopa/Carbidopa/Entacapon, 100 mg Levodopa, alle sechs Stunden angewendet (insgesamt 3 Dosen).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Levodopa beträgt 0,9–1,6 l/kg, wenn es zusammen mit einem Decarboxylase-Hemmer angewendet wird. Das Verteilungsverhältnis von Levodopa zwischen Erythrozyten und Plasma beträgt etwa 1. Die Proteinbindung von Levodopa im Plasma ist vernachlässigbar (etwa 10–30 %). Levodopa wird durch einen Carrier-Mechanismus für große neutrale Aminosäuren ins Gehirn transportiert.

Carbidopa wird zu etwa 36 % an Plasmaproteine gebunden. Carbidopa überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht.

Biotransformation und Elimination

Levodopa wird vollständig durch Metabolisierung eliminiert, und die gebildeten Metaboliten werden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Es sind vier Stoffwechselwege bekannt, aber Levodopa wird hauptsächlich durch Metabolisierung durch zwei Enzyme, die aromatische Aminosäuredecarboxylase (AAAD) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), eliminiert. Andere Metabolismuswege sind Transaminierung und Oxidation. Die Decarboxylierung von Levodopa zu Dopamin durch AAAD ist der enzymatische Hauptweg, wenn kein Enzyminhibitor gleichzeitig angewendet wird.

Wenn Levodopa zusammen mit Carbidopa angewendet wird, wird das Enzym Decarboxylase gehemmt, so dass die Metabolisierung über die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) der vorherrschende Stoffwechselweg wird. Bei der O-Methylierung von Levodopa durch COMT wird 3-O-Methyldopa gebildet. Bei Anwendung mit Carbidopa beträgt die Eliminationshalbwertszeit für Levodopa ca. 1,5 Stunden.

Carbidopa wird zu zwei Hauptmetaboliten (α -Methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionsäure und α -Methyl-3,4-dihydroxyphenylpropionsäure) metabolisiert. Diese zwei Metaboliten werden primär unverändert oder als Glukuronidkonjugate im Urin eliminiert. Unverändertes Carbidopa macht 30 % der gesamten Urinausscheidung aus. Die Eliminationshalbwertszeit von Carbidopa beträgt ungefähr 2 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Reproduktionstoxizität haben sowohl Levodopa als auch die Kombination von Carbidopa und Levodopa viszerale und skelettale Fehlbildungen bei Kaninchen verursacht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Nach Anbruch des Beutels: Haltbarkeit 2 Monate, nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Patrone für einen Dosierspender aus Polypropylen enthält 750 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für einen Dosierspender.
Jede Patrone ist in einem Beutel aus Aluminiumfolie/Polyethylen-/Polyester (neu, orientiert, grundiert) verpackt.
Verpackungsgröße: 10x750 Tabletten.

Suades sollte mit einem Dosierspender angewendet werden. Es sollte nur der Dosierspender MyFID verwendet werden. Der Dosierspender wird getrennt von den Suades-Tabletten geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sensidose AB
Vetenskapsvägen 10
S-191 38 Sollentuna
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

96672.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2016-11-14

10. STAND DER INFORMATION

2017-11-20

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V

vorab per E-Mail

**gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel**

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn (2020-05)

Datum:
17. November 2020

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge bezüglich der

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- **Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
– Levodopa + Carbidopa, Gruppe 1, in Stufe 1**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 8. Dezember 2020
um 10:00 Uhr**

**im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin**

als eMeeting

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **1. Dezember 2020** per E-Mail (festbetragsgruppen@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen und deren E-Mail-Adressen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

PowerPoint-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Die Einwahldaten erhalten Sie rechtzeitig vor der Sitzung per E-Mail.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.