

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Safinamid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. September 2015  
von 11.39 Uhr bis 13.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Zambon GmbH:**

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

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

Herr Prof. Dr. Jost

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

Herr Prof. Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmer der Firma **BIAL Deutschland:**

Frau Dr. Helk  
Herr Dr. Ecker

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

Herr Prof. Dr. Woitalla

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

Frau Dr. Engemann  
Herr Dr. Wilken

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

Frau Vitzthum  
Herr Dr. Rasch

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

Herr Dr. Bauer  
Herr Dr. Rippin

Beginn der Anhörung: 11.39 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

**Herr Alkenbrecher (Zambon):** Herr Vorsitzender! Vielen Dank, Herr Hecken, dass Sie uns die Gelegenheit zu einführenden Worten geben. Wir bedanken uns, dass wir im Rahmen dieser Anhörung hier in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses die Gelegenheit haben, zu dem von

uns vorgelegten Dossier und der vom IQWiG vorgeschlagenen zusätzlichen Analyse Stellung zu nehmen und Ihre Fragen zu beantworten.

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

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

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

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

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

Was ist das Besondere an Safinamid? Safinamid führt zur Verbesserung der erwähnten Kardinalsymptome, einer Verminderung von motorischen Komplikationen sowie einer Erhöhung der sogenannten On-Zeit, also der beschwerdefreien Zeit, und einer Reduzierung der Off-Zeit. In der On-Zeit reduziert es nachgewiesenermaßen die für den Patienten so belastenden Dyskinesien. Das sind unwillkürliche Überbewegungen, die durch Wirkungsschwankungen der Medikamente hervorgerufen werden und im Laufe der Krankheit vermehrt auftreten. Safinamid ist das einzige Medikament, das gezeigt hat, dass die Wirkung und das Nebenwirkungsprofil, das durch die Safinamid-Studien 016 und 018 sowie SETTLE nach sechs Monaten nachgewiesen wurden, über einen Zeitraum von zwei Jahren gehalten werden konnten, ohne dass schwerwiegende motorische Komplikationen auftraten.

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen zum Dossier, zu unserer Nutzenbewertung und auch zu den Unterlagen, die Sie vorgelegt haben. Der wesentliche Kritikpunkt in der Dossierbewertung war in der Tat – das haben Sie dargestellt – das Fehlen der Einjahresstudie. Aus unserer Sicht war damit der indirekte Vergleich, den Sie vorgelegt haben, unvollständig. Es hat wesentliche Evidenz gefehlt. Sie haben jetzt einen indirekten Vergleich gerechnet einschließlich dieser Studie; vielen Dank dafür. Es hat sich mittlerweile durch die Stellungnahme der Firma BIAL herausgestellt, dass die Studie, die im ClinicalTrials.gov-Register als Einjahresstudie registriert war und auch mit Daten zum Zeitpunkt ein Jahr dort beschrieben wurde, in der Tat nicht ein Jahr lang war, sondern lediglich 15 Wochen. Das heißt, dass die Unvollständigkeit, die wir in dem indirekten Vergleich in dem Dossier gesehen haben, so nicht besteht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich nehme das zur Kenntnis, ich als Person, und sage: Sicherlich wäre es mit allerlei Schwierigkeiten verbunden gewesen. Auf der anderen Seite stellt sich für mich die Frage, unabhängig von den Aussagen der regulatorischen Behörden, ob man nicht mit einer sich vollziehenden Entwicklung eines anderen State of the Art nicht einfach, auch um der Evidenzgeneration willen, einen Kontrollarm, der mit einer Wirksubstanz bestückt worden wäre, hätte implementieren können. Denn dann wären die methodischen Probleme nicht aufgetreten, die Frau Wieseler jetzt beschreibt, mit Blick auf die indirekten Vergleiche, wo wir es mit ziemlichen Schätzchen zu tun haben, Schätzchen im Sinne von Schellackplatten, die auf einem Evidenzkörper beruhen, von dem man heute sagt: Ob das optimal ist, steht infrage. Wir hätten es auf alle Fälle einfacher gehabt. Aber Ihr Geschäft ist nicht, unser Geschäft zu erleichtern. – Frau Wieseler, Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Sicherlich ist es richtig, dass Sie eine dreiarmlige Studie gebraucht hätten: wegen der Assay Sensitivity. Ich stimme mit Herrn Hecken überein, dass der Informationsgewinn sicherlich

eine größere Studie gerechtfertigt hätte. Insbesondere können wir Punkte wie Lebensqualität, die Sie selbst angesprochen haben, und einen Teil der Symptome, die in den Entacapon-Studien nicht erfasst wurden, nach wie vor nicht beurteilen, auch nicht im indirekten Vergleich. Wir haben in diesem indirekten Vergleich eine sehr viel geringere Aussagekraft, als wir in einer direkt vergleichenden Studie hätten.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

**Herr Dr. Schwenke (Zambon):** Was wir gesehen haben, sind marginale Änderungen in der Breite des Konfidenzintervalls. Die Konfidenzintervalle sind zum Teil einen Hauch breiter, weil wir die Daten anders nutzen als im Dossier. Das heißt, wir nutzen die Placebogruppe nicht in der Metaanalyse mit aggregierten Daten zweimal, sondern wir haben das in einem Modell geschätzt, was letztendlich nur bedeutet, dass die Mittelwerte, die Punktschätzer, sehr ähnlich sind, die Konfidenzintervalle marginal breiter. Somit ist von der Aussage her kein Unterschied zwischen der neuen Analyse und der alten Analyse.

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

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Ich bin Chefarzt der Parkinson-Klinik und hier auch Vertreter der DPG. Ich glaube, es besteht ein Grundsatzproblem zwischen der Therapie des Parkinson-Syndroms und der Therapie von Einzelsymptomen. Das Parkinson-Syndrom ist keine Erkrankung mit einem Symptom, sondern ist eine Multisystemdegeneration mit vielen Symptomen. Die Frage stellt sich: Gegen welchen Komparator hätte man überhaupt vergleichen sollen? Es gibt keinen Komparator. Das heißt, man hätte nur eine Vergleichsstudie machen können, wenn man ein Zielsymptom hätte. Das Zielsymptom bei Parkinson-Studien ist immer die Motorik. Die Motorik ist aber nur ein kleiner Baustein

bei unseren Parkinson-Patienten. Wenn wir nur die Motorik nehmen, nur darauf fokussieren, wird fast immer das gleiche Ergebnis herauskommen, weil die wirksame Substanz L-Dopa ist. Safinamid ist nur zugelassen in der Kombination mit L-Dopa. Also werden wir immer dessen Effekte haben. Dementsprechend sind die Nebenwirkungen – es sind keine Nebenwirkungen, sondern es sind unerwünschte Wirkungen – gleichzeitig positive Effekte. Wir wissen mittlerweile, dass die nichtmotorischen Störungen viel entscheidender sind als die motorischen, das heißt Depression, Schmerz, Stimmung, Müdigkeit etc., aber auch die Dyskinesien. Deswegen können wir keine neue Substanz klassisch vergleichen mit dem UPDRS. Es wird immer herauskommen, es wirkt nur etwa gleich, weil besser als gut kaum geht. Vielmehr müssen wir erwägen, was für unsere Patienten besser ist, wo die Patienten mehr profitieren. Wir haben aus klinischer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen, weil wir nicht nur einen Effekt haben, sondern weniger Seiteneffekte und weniger unerwünschte Wirkungen und gleichmäßige Wirkung, und den negativen Effekt des L-Dopa – es hat nicht nur den positiven Effekt, die Motorik zu verbessern, sondern es hat auch den negativen Effekt, die Motorik zu stark zu verbessern – können wir damit beeinflussen. Das heißt, wenn wir wirklich nach einem Komparator suchen, müssten wir mehrere Studien machen. Denn wir müssten die positiven Effekte des Amantadin berücksichtigen, die positiven Effekte des MAO-Hemmers müssten wir berücksichtigen. Es gibt diese Vergleichsstudie nicht. Wir sind leider nicht beim hohen Blutdruck oder bei sonstigen Krankheiten, sondern wir haben eine Krankheit, die sehr komplex ist. – Danke.

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Wieseler:** Sie werfen eine Frage auf, die wir hier schon wiederholt diskutiert haben, nämlich: In welchem Umfang ist eine klinische Studie überhaupt in der Lage, eine Information für den Behandlungsalltag zu geben? Ich glaube, das Problem ist nicht diese generelle Frage, sondern das Problem ist, wie die Studie durchgeführt wird. Ich denke schon, dass wir eine Studie machen können, die dem behandelnden Arzt eine Aussage über den Stellenwert von Safinamid im Behandlungsalltag geben könnte. Das heißt sicherlich nicht, dass ich alle Therapiealternativen in der Komparatorgruppe kombinieren muss. Ich müsste in der Komparatorgruppe die für den Patienten individuell adäquate Therapie wählen und in der Testpräparatgruppe als Alternative Safinamid dagegenstellen. Ich denke, diese Studien sind möglich. Ansonsten verstehe ich Sie jetzt so, dass eine Studie zum Beispiel gegen Entacapon lediglich eine Aussage über eine Teilpopulation, einen Ausschnitt des Behandlungsalltags, erlaubt.

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

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

**Herr Prof. Dr. Jost (DPG):** Das stimmt. Die Firma hat ja auch schon Studien begonnen, die die verschiedenen Aspekte berücksichtigen. Man darf nicht vergessen, dass in der Parkinson-Szene in den letzten 20 Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden hat. Noch vor zehn Jahren stand in allen Lehrbüchern: Beginnt in der Substantia nigra, geht mit einem Dopamindefizit einher. Das ist historisch. 2008 stand in den Leitlinien: Man beginnt mit L-Dopa, wenn die Symptome so stark sind, dass der Patient nicht mehr damit leben kann. In den aktuellen Leitlinien, 2015, letzte Woche online ge-

gangen, steht: Bei Diagnosestellung wird mit der Therapie begonnen, und zwar mit einer Therapie, die die Langzeitprognose positiv beeinflusst. Das heißt, es ist ein Paradigmenwechsel. Ich glaube, all die Studien, 016, 018, SETTLE, sind in einer Zeit entstanden, in der wir den Fokus auf die Motorik gelegt haben. Glücklicherweise wurden die Ergebnisse so erhoben, dass wir auch Aussagen über die Nebenwirkungen haben. Wir wissen zum Beispiel, dass bei COMT die Dyskinesierate zugenommen hat. Die Firma hat die Studie STRIDE-PD angelegt, damit eine frühe Zulassung in der Initialtherapie kommt. Die Dyskinesieraten nahmen zu, also negativ. Dementsprechend wurde die Zulassung nicht erteilt. Das heißt, dort hat man schon etwas gemacht. Man hat sozusagen auf die Nebenwirkungen, auf die Prognose fokussiert.

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

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

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

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

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

**Herr Müller:** Ich habe ganz direkt eine Rückfrage. Sie sagen jetzt, dass die positiven Wirkungen vergleichbar sind. Aber es ist genau der Punkt, dass wir diesen Nachweis nicht haben. Die EMA hat die Zulassung für die First Line aufgrund der fehlenden Wirksamkeit in den positiven Effekten nicht aus-

gesprochen. Woher nehmen Sie jetzt die Sicherheit, dass die positiven Wirkungen tatsächlich auf derselben Höhe sind wie bei den anderen Substanzen?

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Hastedt:** Wir haben eine Frage bezüglich der Basis- bzw. Begleitmedikation. Das IQWiG hat darauf hingewiesen, dass in der Studie 016/018 38 Prozent der Patienten zusätzlich mit Entacapon behandelt wurden, in der Studie SETTLE 47 Prozent. Demgegenüber war es so, dass in den Entacapon-Studien als Basismedikation MAO-B-Hemmer zugelassen waren, die in den Safinamid-Studien nicht zugelassen waren. Gab es eine gleichmäßige Verteilung der jeweiligen Patienten auf die Stu-

dienarme? Vielleicht in Richtung IQWiG die Frage, wie diese Tatsache zu bewerten ist bezüglich des indirekten Vergleichs über Placebo als Brückenkomparator.

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

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

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

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

– Wir sollen die Diskussion mit dem IQWiG unter Ausschluss des pharmazeutischen Unternehmers führen, wäre mein Ratschlag, weil wir gemeinhin versuchen, Diskussionen interner Art, die uns zu unserer Willensbildung führen sollen, am geeigneten Ort zu führen. Wenn Sie aber Wert auf die Beantwortung der Frage legen, bitte schön, Frau Dr. Wieseler, zur Eignung als Brückenparameter.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Prof. Dr. Müller (Facharzt):** Ich wollte aus klinischer Sicht etwas hinzufügen. Es ist so: Wenn Sie die Motorik vergleichen wollen, dann werden Sie immer eine Unterlegenheit gegenüber Levodopa nachweisen; denn Levodopa ist das bestwirksame Medikament in der Therapie des Morbus Parkinson. Wenn Sie jetzt den Vergleich machen, zum Beispiel Entacapon vs. Safinamid, dann habe ich als Kliniker – das kann ich Ihnen definitiv sagen – unter Entacapon früher oder später zu 20 Prozent Durchfall. Dann ist es so, dass Sie dieses Medikament absetzen müssen und den Patienten neu einstellen müssen. Das ist, wenn Sie zum Beispiel Safinamid einsetzen, nicht der Fall. Deswegen würde ich Sie bitten: Gehen Sie bitte weg, hier nur UPDRS-Scores, Motorik zu bewerten. Es geht auch darum, dass Sie die Akzeptanz für ein Medikament bei einem Patienten schaffen. Ein Patient, der Durchfall hat, nimmt dieses Medikament nicht mehr ein.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Wenzel-Seifert:** Ich würde gerne auf eine der Nebenwirkungen eingehen, die Übelkeit. Sie hat großen Einfluss auf die Lebensqualität; also kann man das vielleicht auch als einen Parameter heranziehen. Da wäre es schon wichtig, genauere Informationen zum Ausmaß der Übelkeit zu haben, wie sie hier unter der Therapie, unter Entacapon bzw. Safinamid, aufgetreten ist. Nach meinem Verständnis ist Übelkeit eine der den meisten Parkinson-Medikamenten immanente Wirkung. Diese unerwünschte Wirkung hängt aber mit der Erhöhung der Dopaminkonzentration zusammen und tritt bei fast allen auf. Meine erste Frage wäre: Wie erklären Sie den Unterschied, den Sie hier sehen, und wie stellt er sich überhaupt dar? Ist es ein Unterschied in der anhaltenden Wirkung der Übelkeit? Vielleicht haben Sie erläuternde Informationen dazu. – Ich habe noch eine zweite Frage.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Sardina (Zambon),** konsekutiv übersetzt durch Herrn Jansen: Ja, Sie haben recht mit Ihrer Frage, und Sie haben das, was ich am Anfang der Sitzung gesagt habe, richtig wiedergegeben. Das Problem liegt natürlich in dem indirekten Vergleich. Wir vergleichen gegen Placebo. Wir haben auf den Vergleich zu den motorischen Symptomen hingewiesen, die ähnlich gelagert sind, und wir haben uns das vor zwei Jahren sehr genau angeschaut, um den Wirkmechanismus genauer zu verstehen, der diese Effekte plausibel macht. Wir haben also nicht nur einen MAO-B-Hemmer, sondern die Sub-

stanz wirkt gleichzeitig auf den glutaminergen Pfad und blockiert den Natriumkanal, was die beschriebenen Effekte dann auch erklärt. Wir haben eine Reduktion der Notwendigkeit von Schmerzmitteleinnahme um 24 Prozent. Das heißt, ein Viertel der Schmerzmitteltherapie fällt einfach weg. Das wirkt sich natürlich auf die Lebensqualität der Patienten aus. Das Argument ist in der Tat ein sehr komplexes, weil wir es mit einer Reihe von Symptomen zu tun haben, motorischen Symptomen und nicht motorischen Symptomen. Wir sehen eine Reduktion der Depression nach zwei Jahren um 50 Prozent. Das hat alles mit den glutaminergen Effekten unseres Produktes zu tun.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe noch eine zweite, ganz kurze Frage. Es wurden die Diskrepanzen zwischen den Dossierangaben und dem Studienbericht angesprochen, dem Clinical Study Report. Jetzt hatten Sie nachgereicht, dass die im Dossier eingereichten Daten korrekt wären und die im Studienbericht nicht korrekten Daten korrigiert wurden, weil Fehler in der Datenbank entdeckt wurden.

Jetzt ist meine Frage: Da wurden tatsächlich Fehler entdeckt, nachdem der Studienbericht bereits abgegeben war? Die Datenbank war zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlich gelockt, nehme ich an. Sie haben so gravierende Fehler gefunden, dass sie die Datenbank entlockt haben? Warum? Was ist da passiert? Denn das ist etwas ungewöhnlich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. M. Urban:** Das war im Grunde genommen auch nicht meine Frage; das war schon klar. Meine Frage ist, inwiefern die Studie trotzdem berücksichtigt werden kann aufgrund der Daten, die vielleicht schon im Dossier eingereicht wurden. Nach meinem Verständnis haben Sie keine Daten aus Ihren Studien vorgelegt, die nach 15 Wochen erhoben wurden. Da ist die Frage, inwiefern ein Vergleich mit dieser Studie durchgeführt werden kann.

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

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

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

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

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

Ich sehe aus klinischer Sicht hier eindeutig einen Mehrnutzen, der so in der Studie bisher nicht differenziert untersucht wurde und aus meiner Erfahrung wahrscheinlich auch nicht untersucht werden kann, weil die Patienten nicht in der Lage sind, diese Wearing-off- und unpredictable Fluktuationen wirklich differenziert zu unterscheiden. Das bewahrheitet sich in allen Studien, die zu dieser Fragestellung bisher durchgeführt worden sind, ob es Pharmastudien waren oder klinische Studien, den Patienten fehlt dieser Rückschluss, auch vielen Ärzten fehlt das. Man muss 24 Stunden am Patienten sein. Aus klinischer Sicht ist das aber ein Vorteil, den ich sehe, den ich auch wahrnehme und wo ich einen Mehrwert sehe. Ich möchte an das Gremium geben, bitte zu bedenken, dass wir ein Werkzeug haben, dass wir eine deutliche Bereicherung im Therapiespektrum zur Verfügung haben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Eyding:** Aus meiner Sicht reden wir doch ein bisschen aneinander vorbei. Sie zielen immer auf den Einzelfall ab. Das ist völlig verständlich. Sie müssen die individuellen Patienten behandeln. Aber wir gehen jetzt von Erwartungswerten aus. Wenn ich eine Gruppe von Patienten vor mir stehen habe und der Erwartungswert so ist, dass die motorischen Effekte schlechter sind als bei der Vergleichssubstanz, die ich dem Patienten auch geben könnte – ich habe einen Patienten vor mir und

habe die Wahl zwischen verschiedenen Interventionen; das ist das, was die Studiensituation abbildet –, dann muss ich mich entscheiden, was ich dem gebe. Würde man bei einem Erwartungswert von einem schlechteren motorischen Effekt um bestimmter Nebenwirkungen willen oder bestimmter nicht motorischer Symptome willen generell sagen: Das nehme ich bei bestimmten Symptomen oder bei allen nicht motorischen Symptomen einfach in Kauf?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Was man natürlich nicht ausschließen kann, sind irgendwelche Interaktionen. Aber die kann man auch nicht untersuchen, außer man macht eine explizite Studie genau dafür. Was wir sehen, ist der



Effekt als solcher, auch mit den Begleitmedikationen, der ist zum Vorteil von Safinamid im Vergleich zu Add-on plus Placebo. Wir haben das im indirekten Vergleich versucht darzustellen.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Eyding:** Danke, dass ich noch einmal nachfragen darf. Es soll wirklich die letzte Nachfrage sein. – Es könnte ja sein, dass die relativen Effekte zwischen Placebo und Safinamid bei den Begleitbehandelten ganz anders sind als bei den nicht Begleitbehandelten. Das ist die Frage. Das ist Effektmodifikation. Haben die Begleitbehandelten in den Safinamid-Studien selber andere Effekte als

die nicht Begleitbehandelten? Wenn das der Fall wäre und ich ein ähnliches Phänomen in den Entacapon-Studien hätte, dann wären die Anteile der Begleitbehandelten anders, dann würde ich einen verzerrten Schätzer im indirekten Vergleich herausbekommen, immer auf Basis der relativen Effektstärken, das ist schon völlig klar, und immer auf Basis von randomisiertem Vergleich. Das würde sich einfach nur aus dem Anteil von Effektmodifikationen ergeben. Die Frage ist: Sind die Raten an Begleitbehandelten unterschiedlich, und ist für beide Studien gezeigt, dass es keine Effektmodifikation ist oder, wenn es eine Effektmodifikation ist, dass wenigstens der Anteil der Begleitbehandelten ähnlich ist?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 13.28 Uhr