

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Opicapon

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Prof. Dr. Müller

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

Herr Prof. Dr. Groß
Herr Dr. Walter

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

Herr Prof. Dr. Woitalla

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

Herr Prof. Dr. Odin

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

Herr Prof. Dr. Poewe

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

Herr Dr. Themann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Würzburg:**

Herr Prof. Dr. Gerlach

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

Herr Levin
Herr Dr. Rasch

Angemeldete **Dolmetscher:**

Frau Bentin
Frau Beilfuß

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

Dann sollten wir uns unterhalten über die Validität und Patientenrelevanz der Instrumente zur Erhebung des Gesundheitszustandes PGI-C und CGI-C. Dann ist für uns sehr interessant die Frage, ob Patienten, für die eine tiefe Hirnstimulation infrage kommt, eine separate Gruppe im Anwendungsgebiet darzustellen geeignet sind; das ist also auch eine wichtige Fragestellung. Dann werden wir uns sicherlich damit beschäftigen müssen, ob in der einmal täglichen Einnahme ein versorgungsrelevanter Vorteil liegt. Das ist aber selbstverständlich nicht abschließend. Ich will der guten Ordnung halber

noch sagen, dass der pharmazeutische Unternehmer in der Stellungnahme noch eine aktualisierte Übersicht über die Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgereicht hat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Komplexität der Symptomatik, motorisch und nicht motorisch, bedarf oft einer Vielzahl an Medikamenten, die wiederum Nebenwirkungen aufweisen, denen entgegengewirkt werden muss. Trotz der Behandlung der Symptomatik führt die Parkinson-Krankheit über die Zeit meist zum Verlust der Selbstständigkeit der Patienten und schlussendlich auch zur Pflegebedürftigkeit.

Ein Patient im Anwendungsgebiet von Opicapon nimmt also bereits eine Vielzahl von Medikamenten ein und leidet in der Regel auch unter deren Nebenwirkungen. Obwohl die Parkinson-Therapie möglichst auf den einzelnen Patienten abgestimmt wird, gibt es dennoch Patienten, die medikamentös

nicht mehr ausreichend unter Vermeidung von Nebenwirkungen therapiert werden können und daher gemäß der aktuellen S3-Leitlinie für invasive und teure Behandlungen wie der Gabe von Apomorphin oder intestinalem L-Dopa über eine Arzneimittelpumpe oder eben der tiefen Hirnstimulation gleichermaßen, infrage kommen. Insgesamt liegt also ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen in der Parkinson-Therapie vor, die wenige Nebenwirkungen bei einer hohen Wirksamkeit aufweisen sollten; diese Voraussetzungen erfüllt Opicapon.

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

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

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

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

Opicapon überzeugt schon in den ersten vier Monaten der praktischen Anwendung in Deutschland. Inzwischen sind mehr als 1.000 Patienten darauf eingestellt. Die deutsche Ärzteschaft, Patienten und deren Angehörige berichten von seiner guten Wirksamkeit bei sehr guter Verträglichkeit. Besonders wichtig war hierbei die sehr geringe Anzahl von Nebenwirkungen, weitaus weniger Durchfall als bei Patienten unter Entacapon. Eine Umstellung von Entacapon auf Opicapon zahlt sich in der Regel aus. Ein Patient berichtete, dass er durch die Umstellung seinen Job behalten hat. Er hat am Band gearbeitet und musste unter Entacapon alle paar Minuten auf die Toilette; unter Opicapon konnte er seinen Job behalten.

Es gibt keine Urinverfärbung und dadurch auch keine Reinigungsprobleme. Die einmal tägliche Gabe von Opicapon, unabhängig von der täglichen L-Dopa-Basistherapie, ist für Parkinson-Patienten wichtig, gerade weil Entacapon im Vergleich vier- bis achtmal täglich gegeben wird, was zu Problemen bei

der Therapietreue führen kann und das Therapieschema für Parkinson-Patienten komplexer gestaltet. Die tägliche L-Dopa-Menge kann in Teilen der Patienten unter Opicapon reduziert werden.

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

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

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

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

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

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

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

Sie haben in Ihrer Stellungnahme jetzt einige der G-BA-Beschlüsse zu verschiedenen Wirkstoffen zitiert. Interessanterweise haben Sie im Zusammenhang mit der Studiendauer aber nicht genau den Beschluss zitiert, der eigentlich zu diesem Indikationsgebiet vom G-BA schon gefällt worden ist.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck): Ich würde gerne etwas zu der Diskussion über die Studiendauer sagen, und zwar jetzt unabhängig von den EMA-Richtlinien, die angesprochen wurden. Ich tue das auch vor dem Hintergrund einer sehr langjährigen aktiven Teilnahme an Parkinson-Studien in den jeweiligen Boards. Ich habe mich hier angemeldet, weil ich einer der Autoren von BIPARK-I bin.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Meine Frage war schlicht und einfach: Welche wissenschaftlichen Belege gibt es dafür, dass die PGI-C-Zusammenfassung der obersten drei Kategorien eine korrekte ist und nicht eine der obersten zwei?

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Leist (Bial-Portela): Ich möchte einfach noch einmal dazu anmerken – das habe ich auch in meinem Eingangsstatement gemacht –, dass viele Verbesserungen ja darüber hinaus von Opicapon in der Praxis erzielt werden, da in der Doppelblindphase Opicapon ja mehrmals täglich gegeben werden musste; in der Realität ist es einmal täglich abends vor dem Zubettgehen. Zudem musste in der Doppelblindphase das Opicapon ebenso mit Verfärbungen im Urin behandelt werden, also die Place-

bos, sodass auch dieser Vorteil in der Studie, in der Doppelblindstudie, gar nicht zum Tragen kommt, sondern in der Praxis. Dazu kann bestimmt auch die Patientenvertretung etwas sagen. Das sind riesige Vorteile für die Angehörigen oder für Krankenhäuser, was die Wäsche von Urinverfärbungen angeht, die bei Opicapon nicht mehr vorhanden sind. Also das möchte ich hier gerne noch ergänzen.

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

Herr Prof. Dr. Voitalla (Katholische Kliniken): Ich möchte nur einmal darauf hinweisen: Die Diskussion kreist jetzt ein bisschen über die Korrelation zwischen dem klinischen globalen Eindruck und der Motorik, der Korrelation zwischen diesen beiden Parametern. Was dabei aber immer wieder unterschlagen wird, ist, dass der Parkinson eine mehrdimensionale Krankheit ist, die eben nicht nur die Motorik umfasst. Diese Mehrdimensionalität ist heute in den Studien im Grunde überhaupt nicht abgebildet, sondern findet sich eigentlich in der Folge dann in klinischen Unterstudien, wobei beispielsweise das Kriterium Schmerz nachuntersucht wird. Aus dem klinischen Alltag wissen wir aber, dass unsere Patienten eben nicht nur motorische Beeinträchtigungen haben, sondern dass sie eine Vielzahl von Beeinträchtigungen haben, die in ihrem Leben eine wesentliche Behinderung darstellen; dazu gehört der Schmerz, dazu gehören kognitive Beeinträchtigungen und die Tatsache, dass diese Beeinträchtigungen zum Teil durch die Medikamentengabe noch verstärkt werden. Insofern erklärt es sich auch, wenn man die Patienten von einem Präparat auf ein anderes umstellt, dass sich sehr wohl motorische Parameter gar nicht signifikant verändern müssen und sich trotzdem der Globaleindruck für den Arzt und auch den Patienten zum Positiven wie zum Negativen massiv verändert. Darin werden auch individuelle Vorteile einzelner Substanzen deutlich, ohne dass wir sie heute erfassen können.

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Kaiser: Einmal nur direkt dazu: Es ist schön, dass Sie das erwähnen. Es gibt ja ein Analogon mit einer VAS-Skala zum Gesundheitszustand, der innerhalb des EQ-5D erhoben wird, und selbstverständlich gibt es auch dort eine Minimal Important Difference. Genau danach habe ich gefragt. Es geht hier um die Frage, welche wissenschaftlichen Belege es für ein bestimmtes Response-Kriterium gibt. Sie haben gerade die VAS erwähnt. Das ist völlig üblich, dass man da eine Minimal Important Difference ableitet, eben nicht nur einen Millimeter als Important Transit oder als „auch spürbar“, sondern dass man dort eben eine Minimal Important Difference einführt. Vielen Dank für das Beispiel. Das bestätigt nur noch einmal meine Frage, die ich eben gestellt habe, und die leider unbeantwortet geblieben ist.

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

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

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

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

Frau Teupen: Ja, vielen Dank. – Vielleicht eine Frage: Wir haben jetzt viel über die verschiedenen Instrumente gesprochen, aber auch noch einmal zu dem, was Herr Kaiser sagte: Ich meine, es gibt einen validierten Fragebogen, den Sie in der doppelblinden Studie erfreulicherweise eingesetzt ha-

ben. Aber vielleicht noch einmal Ihre Rationale dahinter: Wieso zeigen sich da keine signifikanten Unterschiede?

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

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

Dolmetscherin Bentin für Herrn Rocha (Bial-Portela): Vielleicht kann ich noch etwas klären: Die Patientenpopulation, über die wir hier sprechen, ist ja auf L-Dopa eingestellt, im besten Falle optimiert auf L-Dopa eingestellt. Und alle Verbesserungen, die sich dann ergeben, können natürlich ganz subtil sein. Vielleicht haben wir auch hier deshalb so eine Art Flow-Effekt bei der Skala, sprich, die Skala ist einfach nicht sensitiv oder sensibel genug, um die Unterschiede in den verschiedenen Armen zu erfassen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

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

Herr Dr. Kaiser: Nur weil wir gerade noch einmal bei dem Thema Studiendauer sind, Herr Poewe: Sie haben eben in einer Ihrer Äußerungen, ich glaube, in Ihrer letzten Äußerung, einen Punkt angesprochen, bei dem ich beim Hersteller nachgefragt respektive darauf hingewiesen hatte, dass man das im Dossier hätte aufbereiten können. Sie haben gesagt, dass man in den Entacapon-Studien, die über mehr als sechs Monate gedauert haben oder sechs Monate und länger gedauert haben, keinen Unterschied zwischen einer Wirksamkeit auf die motorischen Symptome nach drei respektive sechs respektive, wenn es noch längere Beobachtungen gibt, danach sieht. Für mich ist es immer wichtig innerhalb einer tatsächlich kontrollierten Situation, nicht innerhalb einer Open-Label-Extensionsphase usw.; denn dann ist man wieder in völlig anderen Situationen.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Hälbig: Wir haben noch keine Antwort auf die Frage nach den CK-Erhöhungen bekommen. Die EMA merkt ja an mit dem Grund, dass in den Phase-III-Studien 5 Prozent der Patienten CK-Erhöhungen über dem Dreifachen des oberen Referenzbereichs hatten. Da wäre unsere Frage, wie

Sie das einschätzen. Das ist insbesondere natürlich ein interessanter Punkt angesichts der Tatsache, dass wir hier nur Dreimonatsdaten haben. Könnten Sie das bitte kommentieren?

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

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

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

Herr Rieks: Das hat sich jetzt auch erledigt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Poewe (Medizinische Universität Innsbruck): Bei den Parkinson-Studien, durch alle Indikationen, ist es sehr, sehr schwierig mit PDQ-39 oder anderen Instrumenten, Effekte zu sehen. Es gibt viele Beispiele. Ein berühmtes ist Pramipexol. Pramipexol-Zulassungsstudien, CALM-PD konnte keine Lebensqualitätsunterschiede erfassen. Es ist wenig sensitiv, offensichtlich. Ich glaube nicht,

dass die Lebensqualität oder das Konstrukt, was mit Lebensqualitätsskala PDQ-39 erfasst wird, dasjenige ist, das die Patientenbeurteilung in die Richtung getrieben hat, die wir jetzt diskutieren, sondern ich glaube, dass das ein Reflex der numerisch größeren Off-Zeit-Reduktion ist, dass es ein Reflex ist der stärkeren dopaminergen Wirkung, also der stärkeren Verstärkung der L-Dopa-Wirkung; das hat man jetzt, wie erwähnt wurde, auch an den Dyskinesien gesehen. Es geht ja alles in die gleiche Richtung. Insofern glaube ich, ist das, was Patient Global Assessment hier reflektiert, im Sinne der Hauptwirkung des primären Endpunktes zu sehen.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Hirnstimulation. Wer macht das? – pU, bitte schön. Frau Helk. Sehen Sie, da sind Sie schon dran. Da können Sie auch das andere sofort abfackeln, damit wir

hier konzentriert vorankommen. Dann kann man sich vielleicht verständigen, wer von den Klinikern was sagt, und dann machen wir weiter. – Bitte.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Kaiser: Ich denke, man sollte von der theoretischen dann auch zu einer praktischen Alternative kommen. Sie haben entsprechende Beratung bekommen. Die Beratung hieß, es steht Ihnen frei, direkt vergleichende Daten vorzulegen. Wenn Sie direkt vergleichende Daten vorlegen, dann macht es Sinn, die Kosten darzustellen. Sie haben keine direkt vergleichenden Daten vorgelegt und die Kosten trotzdem dargestellt, um also einmal ein bisschen von der Theorie auch zu der Praxis kommen. So war die Beratung des G-BA, die Ihnen vorliegt.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Die Frage ist nur, was man mit einer vergleichenden Kostendarstellung macht, wenn man keinen Vergleich hat, der zugrunde liegt. Das war der Ein-

wurf von Herrn Kaiser, jetzt einmal untechnisch ins Juristische übertragen. – Herr Dr. Heckemann, und dann würde ich zur Zusammenfassung bitten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11.20 Uhr