

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Opicapon (Ongentys[®])

Bial-Portela & C^a, S.A.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.09.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
Apomorphin	Apomorphinhydrochlorid
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
BVA	Bundesversicherungsamt
CGI-I	Clinician's Global Impression of Change/Investigator's Global Assessment of Change
COMT-I	Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor
CTD	Common Technical Document
DB	Doppelblind
DDC	DOPA-Decarboxylase (L-Aminosäure-Decarboxylase)
DDCI	DOPA-Decarboxylase-Inhibitor
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
ENT	Entacapon
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungspositionen
HLT	High Level Term
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IHD	Ischaemische Herzerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KI	Konfidenzintervall
LCIG	L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (duodenales L-DOPA)
L-DOPA	Levodopa (L- β -3,4-dihydroxyphenylalanine)
LSM	Least-Square Mean (LS-Mean)
MAO-B-I	Monoaminoxidase-B-Inhibitor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
NMSS	Non-Motor Symptom Scale
OL	Open label
OPC	Opicapon
OR	Odds Ratio
PD	Parkinson's Disease (Idiopathische Parkinson-Krankheit/ Idiopathisches Parkinson-Syndrom/ Morbus Parkinson)
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39
PDSS	Parkinson's Disease Sleeping Scale
PGI-C	Patient's Global Impression of Change/Patient's Global Assessment of Change
PLC	Placebo
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Risk Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bial-Portela & C ^a , S.A.
Anschrift:	Avenida da Siderurgia Nacional, 4745-457 Coronado (S. Romão e S.Mamede) Portugal

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Jürgen Leist
Position:	Country Manager BIAL Deutschland GmbH
Adresse:	BIAL Deutschland GmbH Waldecker Str. 13 64546 Mörfelden-Walldorf
Telefon:	+49 6105 96399-00 +49 176 18791008
Fax:	+49 6105 96399-10
E-Mail:	juergen.leist@bial.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bial-Portela & C ^a , S.A.
Anschrift:	Avenida da Siderurgia Nacional, 4745-457 Coronado (S. Romão e S.Mamede) Portugal

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Opicapon
Handelsname:	Ongentys®
ATC-Code:	N04

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Opicapon (Ongentys®) ist zugelassen als Zusatztherapie zu Levodopa (L-DOPA)/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson (PD) mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.

PD ist eine progredient verlaufende Erkrankung, die durch den Verlust von dopaminergen Neuronen im Gehirn charakterisiert ist, was zu einem Mangel an Dopamin führt. Hierdurch bilden sich unter anderem motorische Symptome wie Tremor, Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität aus. Das bislang wirksamste Medikament und der Goldstandard zur Behandlung dieser Symptome ist L-DOPA, der Vorläufer von Dopamin, der in der Regel in Kombination mit DDCI-Präparaten (L-DOPA/DDCI) oral eingenommen wird. Nach längerer Therapie mit L-DOPA/DDCI und fortschreitendem Krankheitsverlauf tritt allerdings häufig das Phänomen des sogenannten „Wearing-off“ mit „End-of-Dose“-Motorfluktuationen auf – Phasen, in denen trotz Medikation Symptome verspürt werden, die sich in sogenannten „OFF-Zeiten“ äußern.

Opicapon ist ein peripher wirkender, selektiver und reversibler Hemmer des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT), wodurch der Abbau von L-DOPA verhindert wird und entsprechend ein größerer Anteil des verabreichten L-DOPA über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden kann und so seinen Wirkungsort erreicht. Opicapon zeichnet sich im Vergleich zu den anderen beiden COMT-Hemmern, Entacapon und Tolcapon, durch eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hohe Bindungsaffinität zu COMT aus, die zu einer langsamen Dissoziationsrate, einer verlängerten COMT-Inhibierung und einer langen Wirkungszeit von über 24 Stunden führt. Als Folge werden die „End-of-Dose“-Motorfluktuationen (bei möglicher gleichzeitiger Reduktion der L-DOPA-Dosis) vermieden und die Patienten müssen weniger bzw. kürzere OFF-Zeiten erdulden, da sie mittels nur einmal täglicher Einnahme effizient behandelt werden können.

Alternative Anti-PD-Medikamente, die für diese Patienten in Frage kämen, sind Dopaminagonisten und Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer (Safinamid, Rasagilin, Selegilin). Erstere ersetzen die Wirkung des Dopamins direkt mittels Stimulation verschiedener Dopaminrezeptoren. Die MAO-B-Inhibitoren unterbinden hingegen den L-DOPA-Abbau im zentralen Nervensystem durch das Enzym MAO-B. Der MAO-B-Hemmer Selegilin blockiert darüber hinaus die präsynaptische Wiederaufnahme von Dopamin. Der MAO-B-Hemmer Safinamid wird außerdem mit der zustandsabhängigen Hemmung der spannungsgesteuerten Natrium (Na^+)-Kanäle und der Modulation der stimulierten Freisetzung von Glutamat in Zusammenhang gebracht.

Für Patienten, die trotz ausgeschöpfter herkömmlicher Therapie weiterhin unter Symptomen und motorischen Komplikationen leiden, werden die tiefe Hirnstimulation als nicht-medikamentöse Behandlung, die Gabe des Dopaminagonisten Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe und das L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG), ebenfalls via Pumpe appliziert, gleichermaßen empfohlen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ongentys wird angewendet als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.	24. Juni 2016	A ¹ , B ²
a: Angabe „A“ bis „Z“. ¹ Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen. ² Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen.	COMT-Hemmer
B	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.	Tiefe Hirnstimulation <i>oder</i> Apomorphin (Arzneimittelpumpe) <i>oder</i> LCIG (Arzneimittelpumpe)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. COMT: Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor; LCIG: Levodopa/Carbidopa-Intestinal-Gel; PD: Parkinson-Krankheit		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In dem am 17. März 2016 stattgefundenen Beratungsgespräch (2016-B-001) gemäß § 8 AM-NutzenV hat der Gemeinsame Bundesausschuss die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt definiert:

„Die Zusatztherapie mit:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird empfohlen, die Begleitmedikation mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.

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

Zu A: Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Aus den drei genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien kann eine Wirkstoffklasse zum Vergleich mit Opicapon gewählt werden. Im Rahmen dieses Dossiers werden die COMT-Hemmer (jeweils als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI) als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Der Zusatznutzen von Opicapon gegenüber den COMT-Hemmern wird am Beispiel von Entacapon aufgezeigt.

Zu B: Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Die tiefe Hirnstimulation, der Dopaminagonist Apomorphin und die intestinale Darreichungsform des L-DOPA, LCIG, sind in der vom G-BA festgelegten zVT enthalten. Die tiefe Hirnstimulation wurde vom G-BA als zVT für diejenigen Patienten festgelegt, bei denen herkömmliche medikamentöse Therapieoptionen hinsichtlich der Symptomkontrolle insuffizient sind. Dieser Festlegung wird gefolgt; ergänzend werden Apomorphin und LCIG für diese Patientengruppe als Auswahlmöglichkeiten hinzugefügt, da die deutsche Parkinson-S3-Leitlinie diese drei Therapieoptionen gleichermaßen empfiehlt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Ergebnisse basieren auf der pivotalen randomisierten, kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie BIPARK-I und deren einarmiger, offener Extensionsphase. Es wurden die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt, sondern im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Anwendungsgebiet A und B

Die Hauptergebnisse zum medizinischen Nutzen von Opicapon sind im EPAR ausführlich dargelegt und werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Wirksamkeit

Die hochsignifikante Änderung der mittleren täglichen OFF-Zeit um -60,8 Minuten (OPC vs. PLC: $p = 0,0005$) und der gleichzeitige Anstieg der ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien um 62,6 Minuten ($p = 0,0016$) ist als klinisch relevant einzuschätzen. Dieses Ergebnis wird durch einen statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im Patient's Global Impression of Change (PGI-C) und Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) unterstützt. Nur ein sehr geringer Anteil der ON-Zeit an der Gesamt-Wachzeit beinhaltete beeinträchtigende Dyskinesien ($\leq 3\%$ zu jedem Zeitpunkt).

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Opicapon ist hinsichtlich der Frequenz unerwünschter Ereignisse sehr gut charakterisiert und es sind bisher keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken aufgetreten. Auch hinsichtlich der Verträglichkeit sind keine bedeutsamen Befunde berichtet worden. So liegen derzeit keine mit Opicapon-assoziierten erhöhten Risiken bezüglich Lebererkrankungen, Herzkrankheiten oder bösartiger Tumore vor. Die Behandlung mit Opicapon scheint auch keine klinisch relevanten Änderungen in Laborwerten, Vitalzeichen oder Elektrokardiogrammen auszulösen. Basierend auf allen verfügbaren klinischen und

nicht-klinischen Erfahrungswerten wurde bisher keine schwerwiegende Toxizität von Opicapon identifiziert. Daher wurde die Zulassung von Opicapon von der EMA erteilt.

Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Anwendungsgebiet A

Morbidität

OFF-Zeit

Opicapon führte zu einer relevanten Reduktion der absoluten und prozentualen mittleren täglichen OFF-Zeit in der doppelblinden Studienphase und war mit einem LSM von -20,5 Minuten der Behandlung mit Entacapon nachweislich nicht unterlegen (95 % KI [-56,9; 15,8]; $p = 0,0033$). Eine Überlegenheit konnte nicht gezeigt werden, dafür war die Studie aber auch nicht angelegt und gepowert. Die Responderanalyse hat allerdings ergeben, dass mehr Patienten unter Opicapon eine Reduktion der mittleren täglichen OFF-Zeit um mindestens eine Stunde (minimaler klinisch relevanter Unterschied, MCID) innerhalb der doppelblinden Studienphase erreichten als unter Entacapon (RR = 1,19; 95 % KI [0,98; 1,45]; $p = 0,0746$).

Die OFF-Zeit konnte in der Extensionsphase über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten stabil gehalten beziehungsweise noch stärker reduziert werden, so dass am Ende der gesamten Studie über alle Patienten eine mittlere Reduktion um insgesamt 127 Minuten pro Tag vorlag (-13 % der täglichen Wachzeit) und 193 Patienten (39,1 %) erreichten eine Reduktion der mittleren täglichen OFF-Zeit um mindestens eine Stunde (Responderanalyse). Patienten, die in der DB-Phase mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, erreichten in der offenen Studienphase unter Opicapon-Therapie eine signifikante Reduktion der OFF-Zeit und somit eine relevante Verringerung der motorischen Fluktuationen. So lag die mittlere Reduktion der OFF-Zeit der Patienten, die zuvor mit Entacapon behandelt wurden, nach einem Jahr Opicapon-Behandlung bei weiteren 39 Minuten ($p = 0,006$).

Es liegt somit eine langfristige Reduktion der täglichen OFF-Zeit vor, die mittels Opicapon erreicht wurde, wobei – methodisch bedingt – kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und Entacapon nachgewiesen werden konnte.

ON-Zeit

Opicapon zeigt in der doppelblinden Studienphase einen Vorteil gegenüber der Behandlung mit Entacapon; dieser ist aber nicht statistisch signifikant (LSM_{absolute ON-Zeit} = 19,3; 95 % KI [-17,6; 56,2]; $p = 0,3046$). Ebenso erreichten in der Responderanalyse unter Opicapon-Behandlung mehr Patienten eine Verlängerung der mittleren täglichen ON-Zeit um mindestens eine Stunde als bei Behandlung mit Entacapon (RR = 1,13; 95 % KI [0,93; 1,39]; $p = 0,2255$).

Die Verlängerung der ON-Zeit korrelierte mit der Reduktion der OFF-Zeit und konnte über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten stabil gehalten beziehungsweise noch stärker reduziert werden, so dass am Ende eine mittlere Verlängerung um insgesamt 112 Minuten pro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tag ohne Auftreten von Dyskinesien vorlag (+12 % der täglichen Wachzeit). Patienten, die in der DB-Phase mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, erreichten nach 12 Monaten Opicapon-Therapie eine Erhöhung der ON-Zeit ohne Dyskinesien um 43 bzw. 46 Minuten pro Tag (für beide $p < 0,05$).

Insgesamt liegt somit eine Verlängerung der ON-Zeit mittels Opicapon, aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und Entacapon bezüglich dieses Endpunkts vor.

Patient's Global Impression of Change (PGI-C) und Clinician's Global Impression of Change (CGI-C)

Die beiden Endpunkte PGI-C und CGI-C sollten in der Regel miteinander korrelieren. Insbesondere die Einschätzung des Patienten hinsichtlich seines globalen Gesundheitszustands (PGI-C) ist von großer Bedeutung für den Patienten, da dieser Endpunkt direkt abbildet, wie der Patient sich fühlt und seine Erkrankung empfindet, wohingegen der Arzt den Gesundheitszustand seines Patienten medizinisch von außen beurteilt (CGI-C).

Es zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Opicapon gegenüber der Therapie mit Entacapon hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands. Dies trifft sowohl auf die Selbsteinschätzung der Patienten (PGI-C: RR = 1,38; 95 % KI [1,12; 1,69]; $p = 0,0021$) als auch auf die Einschätzung des jeweiligen behandelnden Prüfarztes zu (CGI-C: RR = 1,44; 95 % KI [1,17; 1,77]; $p = 0,0006$). Diese Synchronizität der beiden Skalen (Beurteilung durch Arzt und Patient) unterstreicht die Validität der Ergebnisse.

Die Mehrheit der Patienten wies auch am Ende der offenen Extensionsstudie – nach einer Opicapon-Behandlung von mindestens 12 Monaten¹ – eine Verbesserung des Gesundheitszustands auf (PGI-C: 73,5 %; CGI-C: 72,5 % der Patienten). Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase bestätigen somit die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase.

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Opicapon somit signifikant häufiger zu einer für die Patienten spürbaren und für die Ärzte wahrnehmbaren Linderung der Erkrankung als die Therapie mit Entacapon.

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Es gab keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Opicapon und Entacapon hinsichtlich des UPDRS und dessen Subskalen in der doppelblinden Studienphase. Die Behandlung mit Opicapon führte zu einer Reduktion und damit Verbesserung der UPDRS-Skala (Gesamtscore) um 6,1 Punkte (LSM) bis zum Ende der doppelblinden Studienphase und um insgesamt 10 Punkte (MW) bis zum Ende der offenen Studienphase.

¹ Doppelblinde Studienphase (DB)-Placebo und DB-Entacapon + Extensionsphase (OL): 12 Monate Opicapon-Behandlung; DB-Opicapon + OL: bis zu 15 Monate Opicapon-Behandlung

Parkinson's Disease Sleeping Scale (PDSS)

Die PDSS verbesserte sich unter Opicapon-Behandlung um 2,9 Punkte (LSM) bis zum Ende der doppelblinden Phase beziehungsweise um 4 Punkte (MW) über den Verlauf der gesamten Studie bis zum Ende der Extensionsphase. Es wurde kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon bezüglich des PDSS beobachtet.

Non-Motor Symptom Scale (NMSS)

Im Opicapon-Behandlungsarm lag eine Verbesserung des NMSS um -2,0 Punkte (LSM) in der doppelblinden Studienphase und um -8,1 Punkte (MW) bis zum Ende der Extensionsphase vor. Es wurde kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und Entacapon nachgewiesen.

Fazit zum Endpunkt Morbidität

Es wurde somit für den Endpunkt Morbidität eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes der Patienten und somit eine spürbare Linderung der Erkrankung bei vergleichbarer Wirksamkeit in allen anderen Morbiditätsendpunkten nachgewiesen.

Lebensqualität

Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)

Es wurde kein Unterschied in der Lebensqualität bei der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon nachgewiesen (LSM_{DB-Phase}=1,2; 95 % KI [-1,3; 3,7]; p = 0,3415). Die Therapie mit Opicapon führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität um -2,8 Punkte (LSM) in der doppelblinden Studienphase beziehungsweise um -3,4 Punkte (MW) bis zum Ende der Studie.

Sicherheit

Die Gesamtraten der UE im Opicapon- und Entacapon-Behandlungsarm waren in der doppelblinden Studienphase vergleichbar (TEAE: RR = 0,95; 95 % KI [0,76; 1,20]; p = 0,6828). Es traten keine Todesfälle in der doppelblinden Phase auf. Schwerwiegende UE (SUE) traten im Mittel seltener im Opicapon-Arm auf; die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant (RR = 0,53; 95 % KI [0,16; 1,71]; p = 0,2893). Die mittlere Rate der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, war ebenfalls vergleichbar zwischen Opicapon und Entacapon, mit einem numerischen Vorteil für die Behandlung mit Opicapon (RR = 0,66; 95 % KI [0,22; 1,97]; p = 0,4591).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon hinsichtlich des Auftretens von Dyskinesien (RR = 1,91; 95 % KI [0,92; 3,96]; p = 0,0824). Insbesondere bei gesonderter Betrachtung der Ereignisse vor und nach Besuchszeitpunkt V4, ab dem die L-DOPA/DDCI-Dosis optimal eingestellt sein sollte und für den Rest der doppelblinden Studienphase unverändert bleiben musste, zeigten sich Dyskinesien in beiden Behandlungsarmen bei nur noch 4 % der Patienten. Dies deutet darauf hin, dass mittels geeigneter Einstellung der L-DOPA/DDCI-Dosis Dyskinesien auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unter Opicapon-Behandlung weitestgehend vermieden werden können. Darüber hinaus ist auch zu beachten, dass die Dyskinesien vorwiegend bei denjenigen Patienten auftraten, die schon zu Baseline unter diesem Symptom litten.

Insgesamt 68,1 % aller Patienten erfuhren ein UE während der Behandlung mit Opicapon in der offenen Studienphase über 12 Monate. 48 Patienten (9,7 %) berichteten ein SUE und 11 Patienten (2,2 %) verstarben. Diese Todesfälle standen nach Einschätzung der Prüfarzte nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, sondern sind wahrscheinlich auf das hohe Alter und Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen. Nur 27 Patienten (5,5 %) brachen die Studie in der offenen Extension aufgrund von UE vorzeitig ab. Dyskinesien waren das häufigste UE; sie traten vorwiegend in den ersten zwei Wochen der Behandlung in der Extensionsphase auf und ihre Intensität wurde mehrheitlich als mild oder moderat eingestuft. Schwere Dyskinesien traten bei nur 1,0 % der Patienten auf. Ab Woche 3 der Extensionsphase nahm die Inzidenz der UE generell ab oder blieb weitestgehend stabil und es traten in den 12 Monaten keine neuen, unerwarteten UE auf, die nicht schon in der doppelblinden Studie aufgetreten waren.

Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Diarrhöe, wurden nur sehr selten in der Extensionsphase berichtet (bei < 1,5 % der Patienten) und bei keinem der Patienten als schwer eingestuft. Ein Anstieg der Leberenzyme wurde bei nur 2,2 % der Patienten beobachtet; für die Anwendung von Opicapon ist daher auch laut Fachinformation im Gegensatz zu Tolcapon keine regelhafte Untersuchung der Leberenzyme notwendig.

Zusammenfassend ist Opicapon ein sehr gut verträgliches und sicheres neues Arzneimittel und es kann von einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil von Opicapon und Entacapon ausgegangen werden, mit einem Vorteil für Opicapon bezüglich Diarrhöe, welche unter Opicapon seltener vorkommt. Im generellen Vergleich zu anderen Anti-PD-Medikamenten ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter Opicapon niedrig. So sind keine schwerwiegenden Sicherheitsereignisse, wie Lebertoxizität oder ischaemische Herzerkrankung, aufgetreten.

Anwendungsgebiet B

Es wurde keine relevante Studie identifiziert anhand derer der Zusatznutzen im Anwendungsgebiet B quantifiziert werden könnte.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen.	Ja
B	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet A

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer moderaten, statistisch signifikanten und im Vergleich zu Entacapon bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV bei erwachsenen Patienten mit PD und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen. Dies führt zu einem **beträchtlichen Zusatznutzen** von Opicapon im Vergleich zur zVT COMT-Hemmer in der Endpunktkategorie Morbidität.

Morbidität

Insbesondere führt Opicapon zu einer Verbesserung des globalen Gesundheitszustands der Patienten und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankungssymptome. Der globale Gesundheitszustand wurde sowohl durch den Patienten selbst (PGI-C) als auch davon unabhängig durch den jeweiligen Prüfarzt (CGI-C) mittels einer validierten 7-stufigen Skala erhoben. Beide Endpunkte zeigen bei der Behandlung mit Opicapon im Vergleich zu Entacapon eine statistisch signifikante, relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten. Der globale Gesundheitszustand der Patienten verbessert sich somit durch Behandlung mit Opicapon merklich, was sowohl von den Patienten gespürt als auch von dem Prüfarzt medizinisch wahrgenommen wird. Diese Verbesserung ist auch noch nach 12 Monaten Behandlung mit Opicapon vorhanden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den anderen Morbiditätsendpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Opicapon und Entacapon gezeigt werden. Hinsichtlich des primären Endpunkts „Absolute OFF-Zeit“, bei der eine absolute Reduktion der täglichen OFF-Zeit erhoben wird, wurde die Nicht-Unterlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon nachgewiesen. Bezüglich der Responderanalyse der Reduktion der absoluten OFF-Zeit um mindestens eine Stunde zeigen die Ergebnisse eine deutliche Tendenz zu Gunsten von Opicapon, wobei die statistische Signifikanz nur knapp verfehlt wurde. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die Studie nicht für den Nachweis der Überlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon gepowert war.

In der offenen Extension wurde außerdem gezeigt, dass die Wirksamkeit der Opicapon-Therapie über einen Zeitraum von einem Jahr stabil blieb und dass die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelten Patienten unter Opicapon eine relevante (weitere) Reduktion der OFF-Zeit zeigten. Die Ergebnisse der Langzeit-Extension bestätigen somit die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase.

Subgruppenanalysen haben keine relevanten Hinweise auf Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und den untersuchten Subgruppen ergeben.

Es ergibt sich somit für den Endpunkt Morbidität bezüglich der Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes der Patienten sowie der vergleichbaren Wirksamkeit in allen anderen Morbiditätsendpunkten ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens PDQ-39 erhoben. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon ermittelt, wobei beide Behandlungsarme zu einer ähnlichen Verbesserung der Lebensqualität von Baseline bis Ende der doppelblinden Studienphase führen. Bis zum Ende der Studie nach 12 Monaten lag im Vergleich zu Baseline eine leichte Verbesserung der Lebensqualität der Patienten vor. Die Subgruppenanalysen haben keine relevanten Hinweise auf Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und den untersuchten Subgruppen ergeben.

Insgesamt ist für den Endpunkt Lebensqualität der Nutzen gezeigt, ein Zusatznutzen gegenüber den COMT-Hemmern (am Beispiel von Entacapon) ist nicht belegt.

Sicherheit

Im Vergleich zu anderen Anti-PD-Medikamenten ist das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter Opicapon-Behandlung gering. Es sind keine relevanten, schweren Sicherheitsrisiken, wie Lebertoxizität oder kardiovaskuläre ischaemische Ereignisse aufgetreten.

Opicapon ist hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer vergleichbar beziehungsweise zeigt eine Tendenz zum Auftreten von weniger unerwünschten Ereignissen als Entacapon. Auch die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war gering. Todesfälle wurden nur in der Extensionsphase

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berichtet; diese waren nach Einschätzung der behandelnden bzw. beurteilenden Ärzte nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen, sondern auf das hohe Alter der Patienten und deren Grunderkrankung beziehungsweise Komorbiditäten.

Die offene, einarmige Extensionsphase der Studie bestätigt die Ergebnisse: Auch über einen Zeitraum von einem Jahr hat sich Opicapon als sicher in der Anwendung bewiesen und es wurden keine neuen Sicherheitsereignisse berichtet. In der Gesamtschau waren die unerwünschten Ereignisse der 12-monatigen Extension vergleichbar mit denen der ersten drei Monate Behandlung mit Opicapon.

Ein geringerer/größerer Schaden von Opicapon im Vergleich zu den COMT-Hemmern (am Beispiel von Entacapon) ist für den Endpunkt Sicherheit nicht belegt.

Weitere Aspekte

Das Ziel der Behandlung der PD ist der Ausgleich des Dopaminmangels, der die PD-Symptome auslöst, sowie die Kontrolle der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei gleichzeitiger Vermeidung von motorischen Komplikationen und anderen Nebenwirkungen, um so die Selbstständigkeit der Patienten zu verbessern beziehungsweise zu erhalten sowie sekundäre Erkrankungen zu vermeiden.

Trotz einer Vielzahl an Therapieoptionen ist es immer noch nicht möglich, jeden PD-Patienten mit Motorfluktuationen und Dyskinesien optimal zu behandeln. Zusätzlich zu dem Kompromiss aus einer möglichst geringen Dosis an L-DOPA/DDCI (um dem Auftreten von Dyskinesien entgegen zu wirken) und andererseits einer möglichst hohen dopaminergen Wirkstoffdosis (um die Wirkungsfluktuationen auszugleichen und so die OFF-Zeiten zu verringern), müssen Verträglichkeit und Präferenzen der Patienten berücksichtigt werden. PD-Patienten mit Motorfluktuationen sind häufig höheren Alters und leiden teilweise auch an nicht-motorischen Symptomen wie Psychosen, Zwangsstörungen und Schlafstörungen – dies führt häufig zu einer verhältnismäßig schlechten Therapieadhärenz. Somit ist es für die PD-Behandlung von hoher Relevanz, neue Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit, gutem Nebenwirkungsprofil und auch einfacher Handhabung zur Verfügung zu haben, damit die komplexe Kombinationstherapie mit mehreren Einnahmen pro Tag von den Patienten selbst zuverlässig durchgeführt werden kann bzw. die betreuenden Personen nicht unnötig belastet werden.

Der Zusatznutzen von Opicapon besteht also zum einen in seiner Überlegenheit gegenüber Entacapon bezüglich der Verbesserung des globalen Gesundheitszustands bei mindestens vergleichbarer Wirksamkeit in den anderen Endpunkten sowie in einer grundsätzlichen Vergleichbarkeit bis angedeuteten Überlegenheit hinsichtlich der Nebenwirkungen. Zum anderen beruht er aber auch auf der Tatsache, dass mit Opicapon ein weiteres wirksames und sicheres Anti-PD-Medikament zur Verfügung steht und somit den Patienten invasive und teure Methoden wie die tiefe Hirnstimulation oder aufwendige Applikationen mittels Pumpe oder Injektion, wie duodenales L-DOPA oder Apomorphin, möglicherweise erspart beziehungsweise deren Einsatz verzögert werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Einnahmeregime der Anti-PD-Medikation. So nehmen die in der Regel älteren Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten eine Vielzahl an Medikamenten ein, was zu komplexen Einnahmeschemata und häufig eingeschränkter Therapieadhärenz der Patienten führt. Der COMT-Hemmer Entacapon muss zusammen mit jeder L-DOPA/DDCI-Dosis eingenommen werden, d. h. mehrmals am Tag, da er eine nur kurze Wirkdauer besitzt. Opicapon hingegen ist der erste COMT-Inhibitor, dessen pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften eine lediglich einmalige Einnahme pro Tag am Abend verlangen, was die korrekte Einnahme vereinfacht und die tägliche Menge an Medikamenten deutlich verringern kann. Außerdem wird dadurch eine einfachere individuelle Anpassung der bereits vorhandenen individuellen L-DOPA/DDCI-Dosis des Patienten ermöglicht, was wiederum in einer insgesamt verringerten Medikamenteneinnahme bei maximierter Wirksamkeit resultiert. Auch dies sind Aspekte, die die Lebensqualität des Patienten in der täglichen Praxis verbessern und somit zum Zusatznutzen beitragen.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Die Beurteilung des Zusatznutzen basiert auf der randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten Zulassungsstudie BIPARK-I, die sowohl aktiv als auch Placebo-kontrolliert ist. Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als gering eingestuft und es liegen statistisch signifikante Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte vor.

Beruhend auf der hohen Aussagekraft der vorgelegten Nachweise liegt somit für Opicapon zur Behandlung von PD-Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV vor.

Anwendungsgebiet B

Opicapon kann eine Alternative der Behandlung von Patienten im PD-Spätstadium mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, bei denen der Eingriff einer tiefen Hirnstimulation oder die Applikation einer Arzneimittelpumpe für die Verabreichung von Apomorphin oder LCIG in Erwägung gezogen wird, darstellen. Diese Patienten haben bereits sämtliche herkömmlichen (oralen) medikamentösen Optionen einer symptomatischen Therapie der PD ausgeschöpft und kommen gleichermaßen, je nach Patienten- und Arztpräferenz sowie Komorbiditäten und Kontraindikationen, für die drei oben genannten Methoden bzw. Arzneimittel in Frage.

Es liegen keine Daten zum direkten Vergleich von Opicapon mit der zVT, d. h. mit einer tiefen Hirnstimulation *oder* Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) *oder* LCIG (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe), vor. Daher kann der Zusatznutzen von Opicapon mittels der vorliegenden Evidenz nicht quantifiziert werden. Dennoch liegt im Gegensatz zur zVT mit Opicapon eine sichere und wirksame Behandlungsalternative für PD-Patienten im Spätstadium vor, die sehr einfach zu handhaben ist, da Opicapon lediglich einmal pro Tag oral eingenommen werden muss. Im Gegensatz dazu stellt die tiefe Hirnstimulation einen teuren chirurgischen Eingriff mit einem hohen Risikopotenzial dar. Apomorphin und LCIG

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

benötigen eine aufwendige Applikation mittels einer Arzneimittelpumpe, die im Falle von LCIG chirurgisch mittels einer Sonde in den Darm eingeführt und anschließend zuverlässig bedient und überwacht werden muss. Apomorphin wird unter die Haut injiziert. Die Anwendung einer Arzneimittelpumpe kann für die in der Regel älteren Patienten somit eine große Hürde darstellen.

Fazit zum Zusatznutzen von Opicapon gegenüber der tiefen Hirnstimulation, Apomorphin oder LCIG

Der Zusatznutzen von Opicapon ergibt sich aus der einfachen und äußerst sicheren Anwendung, die den komplizierten, risikoreichen und kostspieligen Einsatz der alternativen Methoden der tiefen Hirnstimulation und der Arzneimittelpumpe mit Apomorphin oder LCIG verzögern oder gar verhindern könnte. Aufgrund der vorliegenden, nicht ausreichenden Evidenzlage kann der Zusatznutzen von Opicapon bei der Behandlung von PD-Patienten im Spätstadium, die für die oben genannten Methoden in Frage kommen, nicht quantifiziert werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Für die Behandlung mit Opicapon kommen nur Patienten in Frage, die bereits mit L-DOPA/DDCI behandelt werden und unter dieser Behandlung motorische Fluktuationen erleiden, die nicht stabilisiert werden können. Da motorische Wirkungsfluktuation in der Regel erst nach mehreren Jahren der L-DOPA/DDCI-Therapie auftreten, ist anzunehmen, dass bei der Mehrheit der Patienten in der Zielpopulation für Opicapon bereits ein mittleres bis spätes Krankheitsstadium vorliegt. Dies wird dadurch bekräftigt, dass Opicapon angezeigt ist, wenn die motorischen Fluktuationen mittels Anpassung der L-DOPA/DDCI-Behandlung (Dosisänderung, veränderte Einnahmeintervalle) nicht (mehr) behandelt werden können. Allerdings gibt es auch Patienten, die bereits im frühen PD-Stadium motorische Fluktuationen aufweisen; diese Patienten gehören ebenfalls zur Zielpopulation von Opicapon.

Die motorischen Symptome der Patienten mit Fluktuationen treten meist asymmetrisch bilateral auf und schließen häufig alle vier Kardinalsymptome (Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität) in unterschiedlicher Ausprägung ein. Aufgrund der langen Behandlungszeit mit L-DOPA/DDCI bei Patienten mit motorischen Fluktuationen ist das Auftreten dopaminerger Nebenwirkungen wie Dyskinesien zu erwarten und muss bei der Behandlung berücksichtigt werden.

Die Zielpopulation von Opicapon sind somit generell Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen, die mit bestehender L-DOPA/DDCI-Behandlung nicht stabilisiert werden können und daher je nach Verträglichkeit, Patientenpräferenz und Erfahrungen des Arztes neue Therapieoptionen benötigen, die die Wirksamkeit bzw. Wirkdauer von L-DOPA erhöhen, möglichst ohne weitere Motorkomplikationen auszulösen oder diese zu verstärken.

Die Zielpopulation von **Anwendungsgebiet A** sind diejenigen Patienten, bei denen die herkömmlichen medikamentösen Optionen (außer L-DOPA/DDCI) noch nicht ausgeschöpft sind. Diese Patienten kommen für die tiefe Hirnstimulation oder die Verwendung einer Arzneimittelpumpe zur Gabe von Apomorphin oder LCIG noch nicht in Frage.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielpopulation von **Anwendungsgebiet B** sind insbesondere diejenigen Patienten, deren Symptomkontrolle unter Ausschöpfung aller herkömmlichen medikamentösen Optionen insuffizient ist. Diese Patienten kommen für die tiefe Hirnstimulation oder die Verwendung einer Arzneimittelpumpe zur Gabe von Apomorphin oder LCIG in Frage. Dies sind Patienten im Spätstadium der Erkrankung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Ziel der Behandlung der PD ist die Kontrolle der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei gleichzeitiger Vermeidung von motorischen Komplikationen und anderen Nebenwirkungen, um so die Selbstständigkeit der Patienten zu erhalten sowie sekundäre Erkrankungen zu vermeiden. Hierzu werden je nach Verträglichkeit, Patientenpräferenz und Erfahrungen des behandelnden Arztes Kombinationen verschiedener Arzneimittel verwendet. Eine Heilung beziehungsweise ein Aufhalten der Krankheitsprogression ist nach heutigem Stand nicht möglich; es werden lediglich die Symptome behandelt.

Für die symptomatische Therapie der PD stehen folgende Wirkstoffklassen zur Verfügung: Dopaminagonisten (bevorzugt Non-Ergot), L-DOPA/DDCI, MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer und Amantadin. Als nicht-medikamentöse Behandlungsmethode kommt im späteren Stadium der Erkrankung die tiefe Hirnstimulation in Frage; gleichermaßen werden eine Apomorphin- oder LCIG-Pumpentherapie empfohlen.

L-DOPA/DDCI stellt den Goldstandard der PD-Therapie dar. Im Verlauf der Erkrankung und nach jahrelanger L-DOPA/DDCI-Therapie nimmt die Wirksamkeit aber langsam ab. Dabei verkürzt sich die Wirkdauer des L-DOPA und ein sogenanntes „Wearing off“-Phänomen wird beobachtet, bei dem die PD-Symptome bereits vor Einnahme der nächsten L-DOPA/DDCI-Dosis wieder auftreten. Zu diesem Zeitpunkt wird eine Kombinationstherapie mit Dopaminagonisten (zweite dopaminerge Therapie), MAO-B-Hemmern oder COMT-Inhibitoren (Erhöhung der Wirksamkeit bzw. Wirkdauer des L-DOPA) empfohlen. Ein weiteres Problem bei der längeren Behandlung mit L-DOPA/DDCI ist das Auftreten von Dyskinesien. Patienten präferieren häufig ON-Zeiten mit guter Beweglichkeit und Dyskinesien gegenüber OFF-Zeit mit motorischen Symptomen ohne Dyskinesien. Da Dyskinesien mit einer langjährigen Therapie mit L-DOPA assoziiert sind, werden diese zunächst mittels dessen Dosisreduktion behandelt.

Daher ist ein möglicher Therapieansatz, die Wirksamkeit und Wirkdauer von L-DOPA bei möglichst geringer Dosis zu erhöhen, indem die Enzyme inhibiert werden, die den Abbau von L-DOPA vermitteln: MAO-B und COMT. Dies bezieht sich vorwiegend auf das **Anwendungsgebiet A**. Doch trotz dieser Vielzahl an Therapieoptionen ist es immer noch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht möglich, jeden PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien optimal zu behandeln, weshalb neue Optionen, wie Opicapon, benötigt werden. Denn es ist für die Behandlung der häufig multimorbiden, älteren und ggf. kognitiv eingeschränkten PD-Patienten von hoher Relevanz, neue Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit, gutem Nebenwirkungsprofil und auch einfacher Handhabung zur Verfügung zu haben, damit die komplexe Kombinationstherapie mit mehreren Einnahmen pro Tag von den Patienten selbst zuverlässig durchgeführt werden kann.

Die Patienten im **Anwendungsgebiet B** sind bereits erschöpfend mit diesen herkömmlichen Therapieoptionen behandelt worden und kommen daher für die tiefe Hirnstimulation, Apomorphin und LCIG als alternative Therapiemethoden in Frage. Deren komplizierte, aufwendige und teure Anwendung könnte durch die Behandlung mit Opicapon verzögert oder verhindert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen.	53 185 (45 207 – 61 163) ¹
B	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.	1203 – 2218 (1023 – 2551) ¹

PD: Parkinson-Krankheit
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹ Es wird von einer Unsicherheit von ± 15 % ausgegangen.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen.	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	beträchtlich	53 185 (45 207 – 61 163) ¹
B	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe in Frage kommen.	Zielpopulation im Anwendungsgebiet	nicht quantifizierbar	1203 – 2218 (1023 – 2551) ¹
PD: Parkinson-Krankheit a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹ Es wird von einer Unsicherheit von ± 15 % ausgegangen.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen.	2077,54 €	93 919 351 € – 127 068 579 €
B	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.	2077,54 €	2 125 323 € – 5 299 805 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 PD: Parkinson-Krankheit

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
96 044 674 – 132 368 384

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen.	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	2077,54 €	93 919 351 € – 127 068 579 €
B	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	2077,54 €	2 125 323 € – 5 299 805 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
PD: Parkinson-Krankheit; L-DOPA/DDCI: Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
96 044 674 – 132 368 384

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen.	COMT-Hemmer	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	1452,41 € – 2135,58 €	65 659 099 € – 130 618 480 €
				Nach DDD gewichtete Kosten/Jahr: 1850,70 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Non-Ergot-Dopaminagonisten	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	624,19 € – 17 582,46 €	28 217 757 € – 1 075 396 001 €
				Nach DDD gewichtete Kosten/Jahr: 2423,03 €	
		MAO-B-Hemmer ¹	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	983,09 € – 1077,30 €	44 442 550 € – 65 890 900 €
				Nach DDD gewichtete Kosten/Jahr: 1077,30 €	
B	Opicapon für PD-Patienten, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.	Apomorphin	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe	19 119,51 € – 28 180,69 €	19 559 259 € – 71 888 940 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen		
		LCIG	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	54 867,93 € – 154 224,06 €	56 129 892 € – 393 425 577 €
		Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	39 687,46 €	40 600 272 € – 101 242 710 €

COMT: Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor; DDD: Defined Daily Dose; LCIG: Levodopa/Carbidopa-Intestinal-Gel, L-DOPA/DDCI: Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor; PD: Parkinson-Krankheit

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Selegilin gehört zur Gruppe der MAO-B-Hemmer, wird aber nicht bei den Kosten der zVT berücksichtigt, da es keine Verbrauchsangaben gibt, da es nicht zu den 3000 meistverordneten Arzneimitteln gehört. Daher ist es für die Darstellung der Jahrestherapiekosten der zVT nicht relevant.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Opicapon entnommen. Die Angaben beziehen sich gleichermaßen für Anwendungsgebiet A und B.

Dosierung, Art der Anwendung und besondere Patientengruppen

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Opicapon beträgt 50 mg pro Tag.

Dosisanpassungen der bestehenden Parkinsontherapie

Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Daher ist in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Opicapon häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosierung notwendig.

Vergessene Einnahme

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, soll die nächste Einnahme zum vorgesehenen Zeitpunkt erfolgen. Der Patient soll nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Art der Anwendung

Opicapon wird einmal täglich beim Zubettgehen, mindestens eine Stunde vor oder nach L-DOPA-Kombinationspräparaten im Ganzen mit Wasser oral eingenommen. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt und Opicapon keine krankheitsmodifizierende Wirkung hat, ist die Anwendung als dauerhaft zu betrachten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dosisanpassungen der bestehenden Parkinsontherapie

Ongentys ist zusätzlich zur Behandlung mit Levodopa anzuwenden. Daher sind die für die Behandlung mit Levodopa geltenden Vorsichtsmaßnahmen auch für Ongentys zu berücksichtigen. Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Zur Verminderung Levodopa-bedingter dopaminerger Nebenwirkungen (z. B. Dyskinesien, Halluzinationen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Übelkeit, Erbrechen und orthostatische Hypotonie) ist es in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ongentys je nach dem klinischen Zustand des Patienten häufig notwendig, die Levodopa-Tagesdosis durch Verlängerung des Dosierungsintervalls und/oder Reduktion der pro Dosis eingenommenen Menge an Levodopa anzupassen.

Wenn Ongentys abgesetzt wird, ist es zur Erzielung einer ausreichenden Kontrolle der Symptome erforderlich, die Dosierung der übrigen Antiparkinsonmittel, insbesondere die von Levodopa, anzupassen.

Psychiatrische Erkrankungen

Die Patienten und deren Betreuungspersonen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Störung der Impulskontrolle einschließlich Spielsucht, gesteigerter Libido, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftem Essen bei Patienten auftreten können, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen behandelt werden. Die Patienten sollten im Hinblick auf die Entwicklung von Störungen der Impulskontrolle regelmäßig kontrolliert werden, und beim Auftreten solcher Symptome wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.

Sonstiges

In Studien mit Nitrocatechol-Hemmern der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wurde über Anstiege der Leberenzyme berichtet. Bei Patienten mit fortschreitender Anorexie, Asthenie und Gewichtsabnahme innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums sollte eine umfassende ärztliche Untersuchung einschließlich Kontrolle der Leberfunktion erfolgen.

Unverträglichkeit gegenüber sonstigen Bestandteilen

Ongentys enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ongentys nicht einnehmen.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, das Vorliegen eines Phäochromozytoms, Paraganglioms oder anderer Katecholamin-sezernierender Neubildungen sowie ein malignes neuroleptisches Syndrom und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren ist mit Vorsicht vorzugehen, da die Erfahrungen in dieser Altersgruppe begrenzt sind.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Opicapon nicht über die Niere ausgeschieden wird.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B) sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. Bei diesen Patienten ist mit Vorsicht vorzugehen, und eine Dosisanpassung kann erforderlich sein. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Daher wird Ongentys bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Morbus Parkinson mit motorischen Fluktuationen keinen relevanten Nutzen von Ongentys bei Kindern und Jugendlichen.

Überwachungsmaßnahmen

Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Daher ist in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Opicapon häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosierung notwendig.

Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Es ist entsprechend symptomatisch und unterstützend zu behandeln. Die Entfernung von Opicapon durch Magenspülung und/oder Inaktivierung durch Gabe von Aktivkohle sollte(n) erwogen werden.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Die Kombination von Opicapon mit MAO-Hemmern könnte zur Hemmung der meisten der für die Metabolisierung der Katecholamine zuständigen Stoffwechselwege führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Opicapon und MAO-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin und Moclobemid), mit Ausnahme der bei Morbus Parkinson angewendeten, kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Opicapon und MAO-Hemmern zur Behandlung des Morbus Parkinson, wie z. B. Rasagilin (bis zu 1 mg/Tag) und Selegilin (bis zu 10 mg/Tag in einer Darreichungsform zum Einnehmen bzw. 1,25 mg/Tag in einer Darreichungsform zur buccalen Resorption), ist zulässig. Zur gleichzeitigen Anwendung von Opicapon mit dem MAO-B-Hemmer Safinamid liegen keine Erfahrungen vor. Bei deren gleichzeitiger Anwendung ist daher entsprechende Vorsicht geboten.

Durch COMT metabolisierte Arzneimittel

Opicapon kann die Metabolisierung von Arzneimitteln, die eine Katecholgruppe enthalten und durch COMT metabolisiert werden, wie z. B. Rimiterol, Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dopexamin oder Dobutamin, stören und so zu einer Verstärkung der Wirkungen dieser Arzneimittel führen. Bei Anwendung von Opicapon wird eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, empfohlen.

Trizyklische Antidepressiva und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Zur gleichzeitigen Anwendung von Opicapon und trizyklischen Antidepressiva bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Venlafaxin, Maprotilin und Desipramin) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei deren gleichzeitiger Anwendung ist daher entsprechende Vorsicht geboten.

Repaglinid

Opicapon ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8. Eine Studie an gesunden Probanden, in der eine Dosis von 25 mg in einer suboptimalen Formulierung zur Anwendung kam, zeigte bei gleichzeitiger (d. h. zeitgleicher) Anwendung von Opicapon einen durchschnittlichen Anstieg von 30 % bei der Rate, jedoch nicht beim Ausmaß der Exposition gegenüber Repaglinid, wobei dies am wahrscheinlichsten auf eine CYP2C8-Hemmung zurückzuführen war. Daher ist bei Arzneimitteln, die über CYP2C8 verstoffwechselt werden, mit besonderem Bedacht vorzugehen, und ihre gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden.

OATP1B1-Substrate

Opicapon ist ein schwacher Inhibitor von OATP1B1. Zu einer gleichzeitigen Anwendung von Opicapon mit OATP1B1-Substraten liegen keine Erfahrungen vor. Daher ist bei Arzneimitteln, die über OATP1B1 transportiert werden, besondere Aufmerksamkeit geboten, und ihre gleichzeitige Anwendung ist mit entsprechender Vorsicht abzuwägen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Opicapon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Ongentys während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Opicapon/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ongentys unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Opicapon auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Opicapon weisen auf keine schädlichen Wirkungen im Hinblick auf die Fertilität hin.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Opicapon in Kombination mit Levodopa kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Zusammen mit Levodopa kann Opicapon Schwindelgefühl, symptomatische orthostatische Symptome und Somnolenz hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.