

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Opicapon (Ongentys[®])

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

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.09.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Anwendungsgebiete der im Anwendungsgebiet von Opicapon in Deutschland zugelassenen Wirkstoffgruppen	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von DDCI und Opicapon (Quelle: Eigene Darstellung)....	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus der COMT-Inhibitoren (Quelle: Eigene Darstellung)	12
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus der MAO-B-Inhibitoren (Quelle: Eigene Darstellung)....	13
Abbildung 2-4: Wirkmechanismus der Non-Ergot-Dopaminagonisten (Quelle: Eigene Darstellung).....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3-OMD	3- <i>O</i> -Methyldopa
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COMT-I	Catechol- <i>O</i> -Methyltransferase-Inhibitor
DDC	DOPA-Decarboxylase (L-Aminosäure-Decarboxylase)
DDCI	DOPA-Decarboxylase-Inhibitor
DOMA	3,4-Dihydroxymandelsäure
LCIG	L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (duodenales L-DOPA)
L-DOPA	Levodopa (L- β -3,4-dihydroxyphenylalanine)
MAO-B-I	Monoaminoxidase-B-Inhibitor
PD	Parkinson's Disease (Idiopathische Parkinson-Krankheit/ Idiopathisches Parkinson-Syndrom/Morbus Parkinson)
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12420428	EU/1/15/1066/004	50 mg ²	90 (Hartkapseln)
12420411	EU/1/15/1066/003	50 mg ²	30 (Hartkapseln)
- ¹	EU/1/15/1066/008 EU/1/15/1066/001	25 mg	- ¹

¹ Die Wirkstärke 25 mg ist zwar in der EU zugelassen, wird aber von Bial nicht auf dem deutschen Markt vertrieben. Daher liegt auch keine PZN-Nummer oder Packungsgröße vor. Laut Fachinformation von Opicapon ist außerdem nur die 50 mg-Dosierung empfohlen.
² Für die 50 mg Wirkstärke liegt zusätzlich eine Zulassungsnummer für eine Packungsgröße von 10 Hartkapseln vor (EU/1/15/1066/002). Diese wird von Bial aber nicht in Deutschland vertrieben.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Opicapon (Ongentys[®]) ist zugelassen als Zusatztherapie zu Levodopa (L-DOPA)/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann [1].

PD ist eine progredient verlaufende, neurodegenerative Erkrankung, die sich gewöhnlich im höheren Alter manifestiert und die durch den Verlust von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra charakterisiert ist, was zu einem Mangel an Dopamin im Gehirn führt [2]. Hierdurch bilden sich unter anderem motorische Symptome wie Tremor, Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität aus [3].

Das bislang wirksamste Medikament zur Behandlung dieser Symptome ist L-DOPA, der Vorläufer von Dopamin [2, 4]. Orales L-DOPA hat allerdings eine sehr geringe Halbwertszeit von nur 60 – 90 Minuten, da es peripher von dem Enzym DOPA-Decarboxylase (DDC) zu Dopamin abgebaut wird [5]. Um diesen Abbau zu unterbinden, wird L-DOPA generell in Anwesenheit von DDC-Inhibitoren (DDCI) verabreicht (Abbildung 2-1a). Hierdurch wird jedoch ein weiteres Enzym, die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) zum Hauptenzym der Metabolisierung von L-DOPA. COMT baut L-DOPA zu 3-O-Methyldopa (3-OMD) sowohl in der Peripherie als auch im Gehirn um, weshalb trotz DDCI nur ein Teil des verabreichten L-DOPA seinen Wirkungsort im zentralen Nervensystem erreicht (Abbildung 2-1a). Dort wird L-DOPA letztlich von DDC zu Dopamin decarboxyliert, welches den Dopamin-Mangel der PD-Patienten ausgleicht und die Symptome verhindert oder lindert [4].

Nach längerer Therapie mit L-DOPA/DDCI und fortschreitendem Krankheitsverlauf tritt häufig das Phänomen des sogenannten „Wearing-off“ mit „End-of-Dose“-Motorfluktuationen auf. Dies beruht darauf, dass die Wirkung des L-DOPA bis zur nächsten Einnahme nachlässt und der fortschreitende Dopamin-Mangel der Patienten nicht mehr konstant ausgeglichen

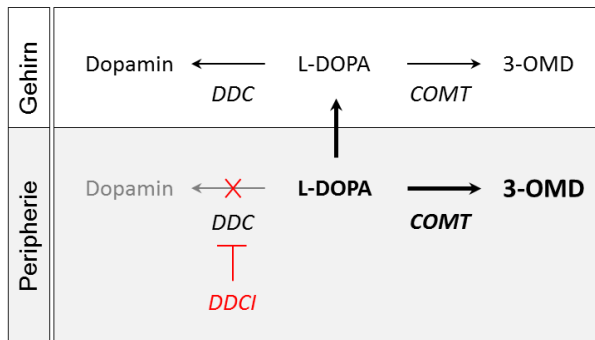
wird. Aus diesem Grund erleiden die Patienten „am Ende der Dosis“ Symptome der Parkinson-Krankheit in einer sogenannten OFF-Phase.

Für Patienten, die mit herkömmlicher Therapie (s.u.) nicht zufriedenstellend behandelt werden können, stellen modifizierte Darreichungsformen von L-DOPA/DDCI eine Therapieoption dar [6, 7]. Eine empfohlene Möglichkeit ist die intestinale Gabe von L-DOPA/DDCI. Hierbei wird der Wirkstoff in Form eines Gels (L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel, LCIG) über eine Pumpe kontinuierlich direkt in das Duodenum oder das obere Jejunum verabreicht, wodurch motorische Fluktuationen reduziert und OFF-Zeiten verringert werden [8]. Hierdurch werden Störungen bei der Aufnahme von L-DOPA aufgrund von verzögerter Magenentleerung oder Beeinträchtigung durch gleichzeitige Aufnahme von Aminosäuren aus der Nahrung umgangen und es wird eine optimierte, stabile Dosis L-DOPA/DDCI ermöglicht [7]. Aufgrund der aufwendigen, invasiven Verabreichung des Gels mittels Pumpe wird diese Option erst im späten Stadium der PD empfohlen [3].

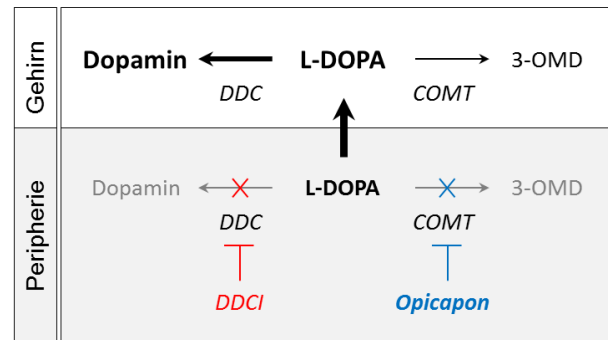
Opicapon, ein hydrophiles 1,2,4-Oxadiazol-Analogon mit einem Pyridin-N-Oxid-Rest an Position 3, ist ein peripher wirkender, selektiver und reversibler Hemmer des Enzyms COMT und nur in Kombination mit L-DOPA/DDCI angezeigt (Abbildung 2-1b). Die physiologische Hauptfunktion von COMT ist die metabolische Inaktivierung von endogenen Catechol-Neurotransmittern, xenobiotischen Substanzen und Hormonen. Typische Substrate von COMT sind Dopamin, Epinephrin, Norepinephrin, 3,4-Dihydroxymandelsäure (DOMA), Ascorbinsäure und Catechol-Östrogene [9]. COMT wird in nahezu allen peripheren Geweben als auch im zentralen Nervensystem exprimiert. In der Peripherie werden ungefähr 10 % des L-DOPA zu 3-OMD abgebaut. 3-OMD wiederum ist klinisch nicht wirksam, konkurriert aber mit L-DOPA um den Transport über die Blut-Hirn-Schranke, wodurch die Verfügbarkeit von L-DOPA im Zentralnervensystem weiter verringert wird.

Opicapon zeichnet sich insbesondere durch eine hohe Bindungsaffinität (subpikomolar) zu COMT aus, die zu einer langsamen Dissoziationsrate und einer langen Wirkungszeit von über 24 Stunden führt [5]. Hierdurch wird die Plasma-Halbwertszeit von L-DOPA gesteigert und mehr L-DOPA kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Abbildung 2-1b). Somit werden Wirksamkeit und Wirkungszeit von L-DOPA erhöht, und in der Folge „End-of-Dose“-Motorfluktuationen (bei möglicher gleichzeitiger Reduktion der L-DOPA-Dosis) vermieden.

a) L-DOPA/DDCI



b) L-DOPA/DDCI + Opicapon



3-OMD: 3-O-Methyldopa; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA/Decarboxylase-Inhibitor

Abbildung 2-1: Wirkmechanismen von DDCI und Opicapon (Quelle: Eigene Darstellung)

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsempfehlungen für die symptomatische Behandlung der Parkinson-Krankheit

PD liegt in dem fortschreitenden Mangel an Dopamin im Gehirn begründet, und die Therapie zielt darauf ab, diesen Mangel auszugleichen, um die Symptome zu verringern oder komplett zu verhindern. Eine Heilung oder ein vollständiges Aufhalten des Krankheitsverlaufs ist nicht möglich [2]. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen einheitlich einen frühen Therapiebeginn möglichst direkt nach Diagnosestellung [3, 10]. Die medikamentöse Therapie sollte im Normalfall mit dem wirksamsten und gut verträglichen L-DOPA-Präparat eingeleitet werden [2, 3]. Aus oben beschriebenen Gründen wird L-DOPA grundsätzlich in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor (DDCI) und bei allen Stadien der Erkrankung eingesetzt. Zur Therapie von Wirkungsfluktuationen („Wearing-off“ beziehungsweise „End-of-Dose“-Fluktuationen) wird L-DOPA/DDCI in erhöhter Anzahl an Tagesdosen verabreicht. Insbesondere bei älteren und multimorbiden Patienten sollte die Monotherapie mit L-DOPA/DDCI fortgesetzt werden, solange keine Fluktuationen in der Wirkung oder andere Komplikationen auftreten [3]. Bei Patienten mit fortgeschrittener, auf L-DOPA reaktiver PD mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper- beziehungsweise Dyskinesie kommt außerdem die Behandlung mit intestinal verabreichtem L-DOPA/DDCI infrage, sofern verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht ausreichen [8].

Eine Therapiealternative sind Dopaminagonisten, die allerdings bei älteren und multimorbiden Patienten ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen [3]. PD-Patienten mit einem frühen Erkrankungsbeginn ohne wesentliche Komorbidität wird hingegen eine Therapie mit Dopaminagonisten statt L-DOPA/DDCI empfohlen, da dies das Auftreten von

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dyskinesien verzögern könnte [2, 3]. Bei unzureichender Wirksamkeit und zur Reduktion von „End-of-Dose“-Fluktuationen ist eine Kombination von Dopaminagonisten mit L-DOPA/DDCI angezeigt [3, 11].

Im späteren Krankheitsstadium mit Fluktuationen und „Wearing-off“-Phänomen werden sowohl COMT-Inhibitoren als auch MAO-B-Hemmer gleichermaßen empfohlen [3, 10, 11]. COMT-Inhibitoren sind ausschließlich in der Kombination mit L-DOPA/DDCI bei Vorliegen von motorischen Wirkungsfluktuationen angezeigt. MAO-B-Hemmer können auch im Frühstadium der Erkrankung als Monotherapie eingesetzt werden, da sie symptomatisch und mild wirksam sind [2]. Darüber hinaus sind sie, wie COMT-Inhibitoren, in Kombination mit L-DOPA/DDCI zur Behandlung von Wirkungsfluktuationen zugelassen [3, 11].

Die einzelnen Wirkstoffe dieser drei zur symptomatischen Behandlung von Motorfluktuationen bei PD-Patienten angezeigten Wirkstoffklassen sind in der folgenden Tabelle 2-3 dargestellt. Je nach Sicherheitsaspekten, Verträglichkeit und Arzt- sowie Patientenpräferenzen werden alle Wirkstoffe gleichermaßen zur Behandlung der „End-of-Dose“-Fluktuationen empfohlen [10, 11]. Ergänzend ist in Tabelle 2-3 L-DOPA/DDCI als Basistherapie aufgeführt.

Tabelle 2-3: Anwendungsgebiete der im Anwendungsgebiet von Opicapon in Deutschland zugelassenen Wirkstoffgruppen

Wirkstoff	Zulassung gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
L-DOPA/DDCI	
Levodopa Benserazid (L-DOPA/DDCI) Quelle: Fachinformation Levodopa/Benserazid-CT 200 mg/50mg Tabletten [12]	„Parkinson-Krankheit (Schüttellähmung, eine Erkrankung mit grobschlägigem Zittern, Bewegungsverlangsamung und Starre der Muskeln).“
Levodopa Carbidopa (L-DOPA/DDCI) Quelle: Fachinformation Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg bzw. 200 mg/50 mg Retardtabletten [13]	„Idiopathische Parkinson-Krankheit , insbesondere zur Verkürzung der „Off“-Phase bei Patienten, die zuvor mit schnellfreisetzenden Levodopa/Decarboxylasehemmern oder nur mit Levodopa behandelt wurden und motorische Fluktuationen aufwiesen. Die Erfahrungen mit Levodopa/Carbidopa-Retardtabletten bei zuvor nicht mit Levodopa behandelten Patienten sind begrenzt.“
Levodopa-Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG) (L-DOPA/DDCI) Quelle: Fachinformation Duodopa® 20 mg/ml + 5 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung [8]	„Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufrieden stellenden Ergebnissen geführt haben.“

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
COMT-Inhibitoren	
Entacapon (COMT-Inhibitoren) Quelle: Fachinformation Entacapon-neuraxpharm® 200 mg Filmtabletten (generisch) [14]	„Entacapon wird in Kombination mit Standardpräparaten von Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-Dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten und die mit diesen Kombinationspräparaten nicht ausreichend stabilisiert sind.“
Tolcapon (COMT-Inhibitoren) Quelle: Fachinformation Tasmar® 100 mg Filmtabletten [15]	„Tasmar wird in Kombination mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson , der auf Levodopa anspricht, und Fluktuationen in der Beweglichkeit zeigt, angewendet, die auf andere Catechol-O-Methyltransferase COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tasmar nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).“
MAO-B-Hemmer	
Selegilin² (MAO-B-Hemmer) Quelle: Fachinformation Selegilin-Teva® 5mg/-10 mg Tabletten (generisch) [16]	„Selegilin ist zur Behandlung der Parkinson-Krankheit indiziert. Es kann bei erstmalig diagnostizierter Erkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa mit und ohne peripheren Decarboxylase-Hemmer angewendet werden.“
Rasagilin (MAO-B-Hemmer) Quelle: Fachinformation Rasagilin-Hormosan 1 mg Tablette (generisch) [17]	„Rasagilin-Hormosan ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit „End-of-Dose“-Fluktuationen indiziert.“
Safinamid (MAO-B-Hemmer) Quelle: Fachinformation Xadago® 50 mg Filmtabletten [18]	„Xadago ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.“
Non-Ergot-Dopaminagonisten¹	
Piribedil (Non-Ergot-Dopaminagonist) Quelle: Fachinformation Clarium® 50 mg [19]	„Behandlung der Parkinsonschen Krankheit : entweder in Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit L-Dopa vom Behandlungsbeginn an oder sekundär“

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Zulassung gemäß Fachinformation (Abschnitt 4.1)
<p>Rotigotin (Non-Ergot-Dopaminagonist) Quelle: Fachinformation Leganto[®] 4 mg/24 h // 6 mg/24 h // 8 mg/24 h transdermales Pflaster [20]</p>	<p>„Leganto wird eingesetzt als Monotherapie (d. h. ohne Levodopa) zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des Krankheitsverlaufs, einschließlich der Spätstadien, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unbeständig ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls oder während „On-off“-Fluktuationen).“</p>
<p>Pramipexol (Non-Ergot-Dopaminagonist) Quellen: Fachinformation Pramipexol-ratiopharm[®] Tabletten und Fachinformation Pramipexol-ratiopharm[®] Retardtabletten (generisch) [21, 22]</p>	<p>„Pramipexol-ratiopharm[®] ist bei Erwachsenen angezeigt zur symptomatischen Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson, allein (ohne Levodopa) oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des gesamten Krankheitsverlaufs bis hin zum fortgeschrittenen Stadium, in dem die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen der therapeutischen Wirkung auftreten (sog. „End-of-Dose“- oder On-Off-Phänomene).“</p>
<p>Ropinirol (Non-Ergot-Dopaminagonist) Quellen: Fachinformation REQUIP[®] 0,25 /- 0,5 /- 1 / - 2/- 5 mg Filmtabletten bzw. Fachinformation REQUIP-MODUTAB[®] (generisch) [23, 24]</p>	<p>“Zur Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initialbehandlung als Monotherapie, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern • In Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Erkrankung, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen in der therapeutischen Wirkung auftreten („end of dose“- oder „on/off“-Fluktuationen).“
<p>Apomorphin (Non-Ergot-Dopaminagonist) Quelle: Fachinformation Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung (generisch) [25]</p>	<p>„Bei Patienten mit Morbus Parkinson zur Behandlung hindernder motorischer Fluktuationen („On-off“-Phänomen), die trotz individuell eingestellter Behandlung mit Levodopa (und einem peripheren Decarboxylasehemmer) und/oder anderen Dopamin-Agonisten persistieren.“</p>
<p>¹ Ergot-Dopaminagonisten (Bromocriptin, Pergolid, Alpha-Dihydroergocryptin, Cabergolin und Lisurid) sind ebenfalls zur Behandlung der PD zugelassen, sie werden aufgrund ihres Fibrose-Risikos aber nur im Ausnahmefall eingesetzt und kommen daher auch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Opicapon in Frage [3, 26]. Daher werden sie hier nicht aufgeführt.</p> <p>² Selegilin ist zur Behandlung der PD zugelassen. Es gehört allerdings nicht mehr zu den 3000 meistverordneten Arzneimitteln in Deutschland und stellt laut aktueller S3-Leitlinie im Vergleich zu Rasagilin eine zweite Wahl dar [3, 27].</p>	

Ergänzend zu den Wirkstoffen in Tabelle 2-3 sind Amantadin und Anticholinergika zur Behandlung der PD zugelassen. Letztere werden insbesondere zur Behandlung des Tremors eingesetzt, aber kommen nicht maßgeblich zur Behandlung von PD-Patienten mit Fluktuationen in Frage [3]. Daher werden sie hier und auch in der Herleitung der zVT für Opicapon des G-BA nicht weiter berücksichtigt [26]. Dasselbe gilt für Amantadin, das

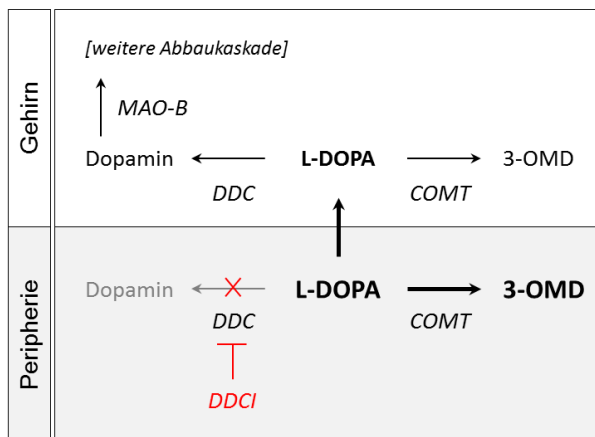
insbesondere zur Behandlung von Dyskinesien im Spätstadium der Erkrankung zum Einsatz kommt [3, 28].

COMT-Inhibitoren

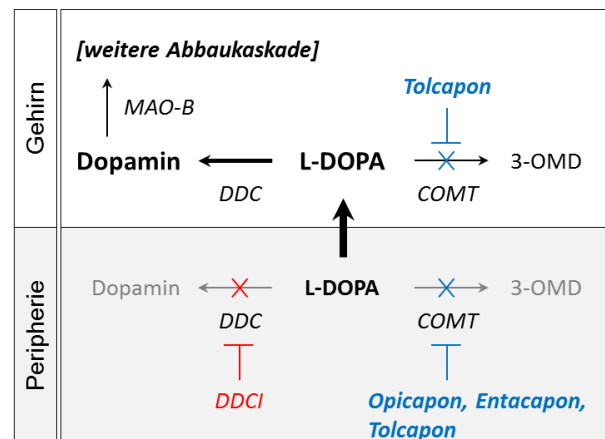
Die in Deutschland derzeit verfügbaren COMT-Inhibitoren Entacapon und Tolcapon sind grundsätzlich gemeinsam mit L-DOPA/DDCI angezeigt [10, 11]. Opicapon ist ebenso wie Entacapon hauptsächlich peripher wirksam, wohingegen Tolcapon sowohl peripher als auch im zentralen Nervensystem aktiv ist.

Alle Arzneimittel dieser Klasse hemmen selektiv und reversibel das Enzym COMT, wodurch der Abbau von L-DOPA zu 3-O-Methyldopa (3-OMD) verhindert wird und entsprechend ein größerer Anteil des verabreichten L-DOPA über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden kann und so seinen Wirkungsort im Gehirn erreicht (Abbildung 2-2) [1, 4, 14, 15]. Mittels COMT-Inhibitoren kann die Dosis an L-DOPA/DDCI verringert werden und „End-of-Dose“-Fluktuationen verhindert oder gelindert werden. Da Entacapon ein gutes Nebenwirkungsprofil aufweist, wohingegen Tolcapon mit Leberschäden assoziiert ist, wird Entacapon derzeit als der COMT-Inhibitor erster Klasse empfohlen [3, 4, 10]. Für Opicapon sind derartige Nebenwirkungen bisher nicht gezeigt.

a) L-DOPA/DDCI



b) L-DOPA/DDCI + COMT-Hemmer



3-OMD: 3-O-Methyldopa; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA/Decarboxylase-Inhibitor; MAO-B: Monoaminoxidase-B

Abbildung 2-2: Wirkmechanismus der COMT-Inhibitoren (Quelle: Eigene Darstellung)

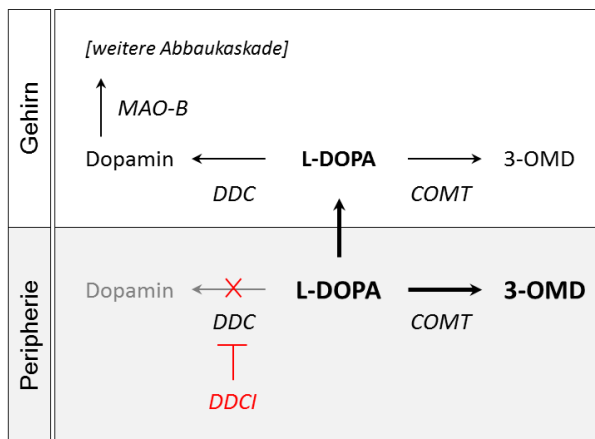
MAO-B-Inhibitoren

MAO-B-Inhibitoren, wie Rasagilin, Safinamid und Selegilin, verhindern mittels selektiver und teils irreversibler Hemmung des Enzyms MAO-B den Abbau von Dopamin zu dessen diversen Abbauprodukten im zentralen Nervensystem (Abbildung 2-3) [4, 16-18]. Selegilin blockiert außerdem die präsynaptische Wiederaufnahme von Dopamin [16]. Letztlich führen MAO-B-Hemmer zu einem Anstieg der extrazellulären Dopamin-Spiegel im Striatum. Die dadurch erhöhte dopaminerge Aktivität verringert die Symptome der Patienten mit PD.

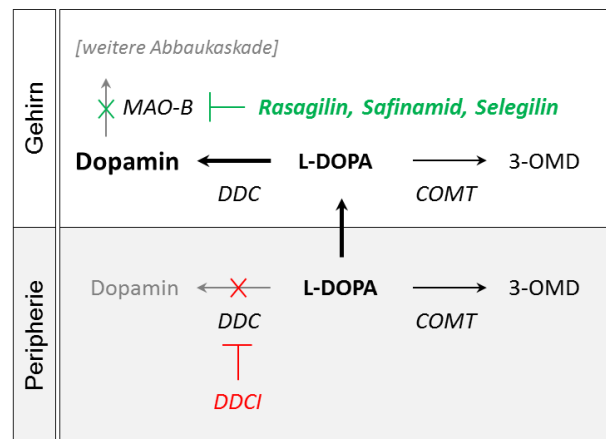
Safinamid wird zusätzlich mit der zustandsabhängigen Hemmung der spannungsgesteuerten Natrium-Kanäle und der Modulation der stimulierten Freisetzung von Glutamat in Verbindung gebracht. Inwiefern diese nicht-dopaminergen Wirkungen zur allgemeinen Wirksamkeit beitragen, ist bisher nicht erwiesen [18].

MAO-B-Inhibitoren können im Frühstadium auch als Monotherapie angewandt werden, doch bei Patienten mit Fluktuationen sind sie grundsätzlich in Kombination mit L-DOPA/DDCI angezeigt [3, 10, 11].

a) L-DOPA/DDCI



b) L-DOPA/DDCI + MAO-B-Hemmer



3-OMD: 3-O-Methyldopa; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA/Decarboxylase-Inhibitor; MAO-B: Monoamin-oxidase-B

Abbildung 2-3: Wirkmechanismus der MAO-B-Inhibitoren (Quelle: Eigene Darstellung)

Non-Ergot-Dopaminagonisten

Die dopaminergen Agonisten Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piribedil und Apomorphin, die zur symptomatischen Behandlung von PD im Frühstadium auch als Monotherapie eingesetzt werden, können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und binden an Dopamin-Rezeptoren des Gehirns mit einer hohen und spezifischen Affinität für die Rezeptorsubtypen D₁, D₂ und/oder D₃ (Abbildung 2-4). Durch die Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Corpus striatum werden die motorischen Störungen der PD-Patienten verringert [19, 21-24]. Dopaminagonisten sind in nahezu jedem Stadium der Erkrankung indiziert; lediglich im Spätstadium werden sie nicht empfohlen, da sie bei Patienten mit Demenz oder kognitiver Leistungseinschränkung Halluzinationen auslösen oder fördern können [3]. Sie können sowohl in Kombination mit L-DOPA/DDCI als auch als Monotherapie angewandt werden [3, 10, 11].

Pramipexol wird oral verabreicht und bindet mit hoher Spezifität und Selektivität an die D₃-Rezeptoren und besitzt eine volle intrinsische Wirksamkeit. Tierversuche zeigten außerdem, dass Pramipexol die Synthese, Freigabe und die Umsetzung des Dopamins hemmt, was ebenfalls zur verstärkten Stimulation von Dopaminrezeptoren mittels Dopamin führen kann [21, 22].

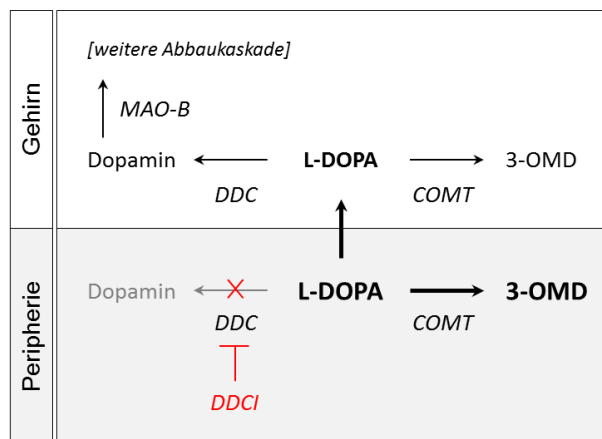
Ropinirol wird ebenfalls oral eingenommen und ist auch als Retardtablette verfügbar. Es bindet an die D₂/D₃-Dopaminrezeptoren im Striatum. Außerdem bewirkt es eine Hemmung der Prolaktin-Sekretion im Hypothalamus und in der Hypophyse [23, 24].

Es wird davon ausgegangen, dass **Rotigotin** die D₃-, D₂- und D₁-Dopaminrezeptoren von Nucleus caudatus und Putamen aktiviert und so die PD-Symptomatik lindert. Rotigotin wird transdermal mittels Pflaster appliziert [20].

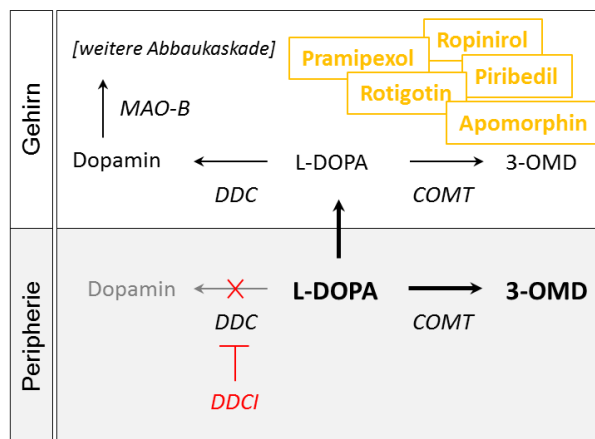
Piribedil wird oral verabreicht und ist auch als Retardtablette verfügbar. Es bindet an D₂- und D₃-Dopaminrezeptoren mit einer hohen und spezifischen Affinität und wirkt auf alle wesentlichen motorischen Symptome der PD. Es unterscheidet sich von den anderen Dopaminagonisten dadurch, dass es zusätzlich auch als Antagonist der beiden wichtigsten α_2 -adrenergen Rezeptoren des Zentralnervensystems (α_{2A} und α_{2C}) aktiv ist [19].

Aufgrund der geringen oralen Bioverfügbarkeit und extrem kurzen Halbwertszeit ist **Apomorphin** parenteral zu verabreichen. Es ist ein direktes Stimulanz der D₁- als auch D₂-Dopaminrezeptoren und hat keine Transportmechanismen oder Stoffwechselwege mit L-DOPA gemein [25]. Der finanzielle und personelle Aufwand bei der Anwendung von Apomorphin ist vergleichsweise hoch, und deshalb wird Apomorphin erst nach Ausschöpfung aller oralen Dopaminagonisten bzw. herkömmlichen Anti-PD-Medikamenten empfohlen [3, 10].

a) L-DOPA/DDCI



b) L-DOPA/DDCI + Dopaminagonisten



3-OMD: 3-O-Methylidopa; COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA/Decarboxylase-Inhibitor; MAO-B: Monoaminoxidase-B

Abbildung 2-4: Wirkmechanismus der Non-Ergot-Dopaminagonisten (Quelle: Eigene Darstellung)

Tiefe Hirnstimulation

Für Patienten, die trotz ausgeschöpfter herkömmlicher Therapie unter Symptomen und motorischen Komplikationen leiden, wird die tiefe Hirnstimulation als nicht-medikamentöse Behandlung empfohlen [3]. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie bestätigt dieser Methode sogar eine bessere Wirksamkeit als der medikamentösen Therapie und empfiehlt die tiefe

Hirnstimulation unter Abwägung der Risiken des operativen Eingriffs daher ergänzend auch Patienten unter 60 Jahren schon in den ersten drei Jahren nach Einsetzen von Fluktuationen oder Dyskinesien [3].

Neben der tiefen Hirnstimulation kommen für die Patienten mit motorischen Komplikationen, die unter herkömmlicher Medikation nicht beherrscht werden können, auch die Injektion bzw. Infusion von Apomorphin sowie die intestinale Gabe von L-DOPA/DDCI (L-DOPA/Carbidopa Intestinal Gel, LCIG) in Frage. Die Indikationen dieser Anwendungen sind prinzipiell identisch mit der der tiefen Hirnstimulation, wie von der deutschen S3-Leitlinie bestätigt wird [3, 8, 25]. Die Auswahl der jeweils geeigneten Therapie beruht auf Kontraindikationen und Patientenpräferenz.

Abgrenzung des Wirkmechanismus von Opicapon gegenüber den anderen zugelassen medikamentösen Therapieoptionen

Opicapon ist ein COMT-Inhibitor der dritten Generation und gehört somit einer Wirkstoffklasse an, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus grundlegend von den MAO-B-Inhibitoren und den Dopaminagonisten unterscheiden lässt. So werden einerseits unterschiedliche Enzyme gehemmt (COMT bzw. MAO-B), die den Abbau von L-DOPA bzw. Dopamin vermitteln (siehe auch Abbildung 2-2 und Abbildung 2-3). Andererseits stimulieren Dopaminagonisten direkt die Dopaminrezeptoren im Gehirn, womit deren Wirksamkeit ebenfalls auf einen klar von dem der COMT-Inhibitoren abzugrenzenden Wirkmechanismus zurückzuführen ist (siehe auch Abbildung 2-3 und Abbildung 2-4).

Hinsichtlich der Gruppe der COMT-Inhibitoren ist der Wirkmechanismus von Opicapon, Entacapon und Tolcapon prinzipiell gleich, da jeder Wirkstoff das Enzym COMT reversibel inhibiert. Entacapon und Opicapon wirken nach derzeitigem Erkenntnisstand hauptsächlich peripher, wohingegen Tolcapon zusätzlich im zentralen Nervensystem wirksam ist. Dennoch besteht ein wichtiger Unterschied in der physiologischen Wirksamkeit beider Wirkstoffe. So zeichnet sich Opicapon durch eine außergewöhnlich hohe Bindungsaffinität im subpikomolaren Bereich und eine daher sehr lange Wirksamkeit von über 24 Stunden *in vivo* aus. Daher muss Opicapon im Gegensatz zu Entacapon (zu jeder L-DOPA/DDCI-Dosis) und Tolcapon (drei Mal täglich) nur einmal täglich eingenommen werden, was für die PD-Patienten eine große Vereinfachung ihrer komplexen Kombinationstherapie darstellt [5].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	24. Juni 2016	A ¹ , B ²
a: Fortlaufende 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.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der aktuellen Produktinformation (SmPC) von Ongentys[®] entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Ongentys[®] herangezogen. Für die Beschreibung der Wirkmechanismen wurden ebenfalls die jeweiligen Fach- bzw. Produktinformationen verwendet sowie ergänzend Fachartikel bzw. nationale und internationale Leitlinien hinzugezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bial (2016): Ongentys 50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 07/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Connolly BS, Lang AE (2014): Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA; 311(16):1670-83.
3. DGN (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie. [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>.
4. Palma PN, Bonifacio MJ, Almeida L, Soares-da-Silva P (2007): Restoring dopamine levels. In: Smith HJ, Simons C, Sewell RDE: Protein Misfolding in Neurodegenerative Diseases. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 411-42.
5. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. (2015): Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol; 15(2):154 - 65.
6. Jimenez-Shahed J (2016): A review of current and novel levodopa formulations for the treatment of Parkinson's disease. Ther Deliv; 7(3):179-91.
7. Poewe W, Antonini A (2015): Novel formulations and modes of delivery of levodopa. Mov Disord; 30(1):114-20.
8. Abbvie (2004): Duodopa®, 20 mg/ml + 5 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung; Fachinformation. Stand: 05/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Kiss LE, Soares-da-Silva P (2014): Medicinal chemistry of catechol O-methyltransferase (COMT) inhibitors and their therapeutic utility. J Med Chem; 57(21):8692-717.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. NICE (2006): Parkinson's disease in over 20s: diagnosis and management. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: <http://nice.org.uk/guidance/cg35>.
11. Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. (2011): Late (complicated) Parkinson's disease. In: Gilhus NE, P. BM, Brainin M: European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing Ltd; 237-67.
12. AbZ-Pharma GmbH (2008): Levodopa/Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 09/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. AbZ-Pharma GmbH (2003): Levodopa/Carbidopa AbZ 100 mg/25 mg bzw. 200 mg/50 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: 01/2014 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Neuraxpharm (2012): Entacapon-neuraxpharm 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (1997): Tasmar 100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Teva (1995/1997): Selegilin-Teva® 5mg/-10 mg Tabletten Fachinformation. Stand: 02/2008 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Hormosan Pharma (2015): Rasagilin-Hormosan 1 mg Tablette; Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Zambon (2015): Xadago 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Desitin (2006): Clarium® 50 mg; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Bayer (2011): Leganto® 4 mg/24h // 6 mg/24h // 8mg/24h transdermales Pflaster; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Ratiopharm GmbH (2010): Pramipexol-Ratiopharm® Tabletten; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Ratiopharm GmbH (2013): Pramipexol-Ratiopharm® Retardtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. GSK (1996): REQUIP® 0,25/- 0,5/- 1/- 2/ 5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. GSK (2008): REQUIP-MODUTAB® Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Archimedes Pharma (2010): Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. G-BA (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-001.
27. Schwabe U, Paffrath D (2015): Parkinsonmittel. In: Arzneiverordnungs-Report 2015 - Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 925-37.
28. AbZ-Pharma GmbH (1996): Amantadin AbZ 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2014 [Zugriff: 19.04.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.