Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Opicapon (Ongentys®)

Bial-Portela & C[a], S.A.

Modul 3A

Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 28.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **7**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 93
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 111

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Bestimmung des Schweregrads der PD nach Hoehn & Yahr [17, 21] 23
Tabelle 3-2: Bestimmung des Schweregrads der PD mittels UPDRS [18] 24
Tabelle 3-3: Domänen des NMSS [20] 26
Tabelle 3-4: Prävalenzangaben zur PD in Deutschland aus der Literatur 34
Tabelle 3-5: Prävalenzangaben zum Morbus Parkinson in Deutschland, basierend auf dem Morbi-RSA (HMG 235) 35
Tabelle 3-6: Zusammensetzung der HMG235 des Morbi-RSA (Ausgleichsjahr 2015) nach ICD-10-Diagnose-Code [52] 35
Tabelle 3-7: Prävalenzangaben zur PD mit End-of-Dose-Fluktuationen in Deutschland 37
Tabelle 3-8: Prävalenzangaben zur PD mit „End-of-Dose“-Fluktuationen und L-DOPA-Behandlung in Deutschland für das Jahr 2015 37
Tabelle 3-9: Inzidenzangaben zur PD in Deutschland aus der Literatur 38
Tabelle 3-10: Zunahme der Morbus Parkinson-Patienten (mit Dauermedikation) gemäß Morbi-RSA-Daten [49, 56-58] 39
Tabelle 3-11: Zunahme der PD-Patienten in den nächsten 5 Jahren 39
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 40
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 41
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 49
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 54
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 56
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 62
Tabelle 3-18: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr 68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 73
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 77
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 80
Tabelle 3-22: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr 82

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 84
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient, DDD und gewichtet nach Verbrauch) 86
Tabelle 3-25: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Risk-Management-Plan (CTD Abschnitt 1.8.2) [3] 98

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Therapieempfehlung zur Initialtherapie nach Diagnose und im frühen Stadium der PD 17
Abbildung 3-2: Therapieempfehlung im mittleren bis späten Stadium der PD 18
Abbildung 3-3: Therapieempfehlung im späten Stadium der PD, wenn herkömmliche Medikation nicht ausreicht 19
Abbildung 3-4: Therapieschema der Parkinson-Patienten und Identifizierung der Zielpopulation des COMT-Inhibitors Opicapon (rot umrandet) 27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ADL	Activities of Daily Living
Apomorphin	Apomorphinhydrochlorid
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AVP	Apothekenverkaufspreis
BVA	Bundesversicherungsamt
COMT-I	Catechol-*O*-Methyltransferase-Inhibitor
CTD	Common Technical Document
DDC	DOPA-Decarboxylase (L-Aminosäure-Decarboxylase)
DDCI	DOPA-Decarboxylase-Inhibitor
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (German Diagnosis-related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis-Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
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
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Idiopathische Parkinson-Krankheit)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LCIG	Levodopa/Carbidopa-Intestinal-Gel
L-DOPA	Levodopa (L-β-3,4-dihydroxyphenylalanine)

Abkürzung	**Bedeutung**
MAO-B-I	Monoaminoxidase-B-Inhibitor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MNS	Malignes neuroleptisches Syndrom
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMSQuest	Non-Movement Symptoms Questionnaire
NMSS	Non-Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson’s Disease
OPC	Opicapon
PD	Parkinson’s Disease (Idiopathische Parkinson-Krankheit/ Idiopathisches Parkinson-Syndrom/ Morbus Parkinson)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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].

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer Opicapon in Kombination mit L-DOPA/DDCI in der oben genannten Indikation für Patienten, bei denen eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen, wird die Zusatztherapie mit **COMT-Hemmern** gewählt. Hierbei wird Entacapon herangezogen, da für diesen COMT-Hemmer geeignete Evidenz vorliegt.

Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, sind außerdem die tiefe Hirnstimulation oder die Gabe von Apomorphin oder von intestinal verabreichtem L-DOPA/DDCI (LCIG) mittels Arzneimittelpumpe in Erwägung zu ziehen. Diese Methoden bzw. Arzneimittel stellen somit eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar und werden in Modul 3B näher dargelegt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie" stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 8 AM-NutzenV fand am 17. März 2016 statt (Vorgangsnummer 2016-B-001) [2]. Hierbei wurde die Frage von Bial Portela nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wie folgt beantwortet:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-Dose-Motorfluktuationen, die mit Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten nicht stabilisiert werden können, ist:

Die Zusatztherapie mit:

- einem Non-Ergot Dopaminagonisten

oder

- einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer

oder

- einem Monoamin-Oxidase (MAO)-B-Hemmer

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."

Aus den drei genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien kann somit 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 und dem G-BA in seiner Festlegung somit gefolgt.

Ergänzend werden die tiefe Hirnstimulation, Apomorphin und LCIG für Patienten, deren herkömmliche medikamentöse Optionen ausgeschöpft sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt; dies wird in Modul 3B näher dargelegt.

Wirkstoffklassen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Opicapon im vorliegenden Anwendungsgebiet kann aus den drei Klassen Non-Ergot-Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer und COMT-Inhibitoren eine zweckmäßige Vergleichstherapie ausgewählt werden, da alle genannten Wirkstoffklassen gleichermaßen zur symptomatischen Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PD) in Kombination mit L-DOPA/DDCI empfohlen werden und entsprechend als gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt wurden. Der Vergleich zwischen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Opicapon wird beispielhaft anhand eines Wirkstoffs der ausgewählten Klasse vorgenommen.

Diese zweckmäßigen Vergleichstherapien setzen sich prinzipiell aus den folgenden einzelnen Wirkstoffen in Kombinationstherapie mit L-DOPA/DDCI zusammen:

- **Non-Ergot-Dopaminagonisten:** Piribedil [3], Rotigotin [4], Pramipexol [5, 6], Ropinirol [7, 8] und Apomorphin [9];
- **COMT-Inhibitoren:** Entacapon [10] und Tolcapon [11];
- **MAO-B-Hemmer:** Selegilin [12], Rasagilin [13] und Safinamid [14].

Bei der Berücksichtigung einzelner Wirkstoffe in den Wirkstoffgruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapien ist zu berücksichtigen, dass der MAO-B-Hemmer Selegilin laut Arzneiverordnungsreport im Gegensatz zu Rasagilin keine ausschlaggebende Rolle mehr im Versorgungsalltag spielt [15]. Außerdem wurde Selegilin schon in der mittlerweile nicht mehr aktuellen S2k-Leitlinie zur PD gegenüber Rasagilin hinsichtlich zentralnervöser und kardiovaskulärer Nebenwirkungen als möglicher weise unterlegen dargestellt [16]. In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), die den derzeitigen medizinischen Stand der Wissenschaft darstellt und eine höhere methodische Qualität aufweist als die S2k-Leitlinie, wird lediglich die Empfehlung zur Anwendung von Rasagilin bei motorischen Komplikationen zur Verkürzung der OFF-Zeit gegeben [17]. Im Gegensatz dazu kann Selegilin nicht empfohlen werden. Weiterhin hat der G-BA in einem derzeit laufenden Prozess zur Festbetragsgruppenbildung Stufe 3 der MAO-B-Hemmer nur Rasagilin und Safinamid, nicht aber Selegilin, inkludiert [18]. Somit scheint der G-BA Selegilin nicht als therapeutisch vergleichbar mit diesen beiden Wirkstoffen einzustufen. Aus oben genannten Gründen wird Selegilin nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie „MAO-B-Hemmer“ betrachtet.

Ähnlich wie Selegilin in der Gruppe der MAO-B-Hemmer stellt Tolcapon einen COMT-Hemmer zweiter Wahl dar, wie in dessen Fachinformation festgehalten ist (s. u.) [11]. Im Gegensatz zu Selegilin gehört Tolcapon allerdings trotz seines Verordnungshinweises zu den 3000 meistverordneten Arzneimitteln und ist somit relevant für den Versorgungsalltag [15]. Daher wird Tolcapon als relevant für die zweckmäßige Vergleichstherapie COMT-Hemmer erachtet.

Der Non-Ergot-Dopaminagonist Apomorphin wird aufgrund seiner parenteralen Gabe über Spritzen oder eine Pumpe meist erst bei mangelndem Erfolg mit den verfügbaren medikamentösen Optionen empfohlen, ist aber ein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie Non-Ergot-Dopaminagonisten. Dies wurde vom G-BA während des Beratungsgesprächs bestätigt [2].

Begründung der Wahl von COMT-Hemmern als Vergleichstherapie für Opicapon

Opicapon ist ein neuer peripher wirkender, selektiver und reversibler COMT-Hemmer der dritten Generation, der aufgrund einer sehr großen Bindungsaffinität eine wirksame und langanhaltende Hemmung der Aktivität des Enzyms COMT bewirkt. Die Wirkstoffklasse der COMT-Inhibitoren setzt sich aus Entacapon, Tolcapon und zukünftig Opicapon zusammen. Entacapon ist derzeit der am häufigsten eingesetzte COMT-Hemmer, da Tolcapon aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden nicht als Zusatztherapie erster Wahl zu L-DOPA/DDCI betrachtet werden darf [11]. Entacapon ist somit unter den COMT-Hemmern der derzeitige Therapiestandard und als Substanz derselben Wirkstoffklasse wie Opicapon die am besten geeignete Substanz in der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer, um als Beispiel für diese Gruppe herangezogen zu werden. Daher wird der Zusatznutzen von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer am Beispiel von Entacapon dargelegt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf dem Protokoll des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Vorgangsnr. 2016-B-001), das die Herleitung und Festlegung der zVT durch den G-BA beinhaltet. Ergänzend wurden die führende deutsche S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur PD und die entsprechenden Fachinformationen zur Spezifizierung der in der zVT enthaltenen Wirkstoffe herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. G-BA (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-001.
3. Desitin (2006): Clarium® 50 mg; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. 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.
5. Ratiopharm GmbH (2010): Pramipexol-Ratiopharm® Tabletten; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
6. Ratiopharm GmbH (2013): Pramipexol-Ratiopharm® Retardtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

7. 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.
8. GSK (2008): REQUIP-MODUTAB® Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
9. Archimedes Pharma (2010): Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
10. Neuraxpharm (2012): Entacapon-neuraxpharm 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (1997): Tasmar 100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
12. Teva (1995/1997): Selegilin-Teva® 5mg/-10 mg Tabletten Fachinformation. Stand: 02/2008 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
13. Hormosan Pharma (2015): Rasagilin-Hormosan 1 mg Tablette; Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. Zambon (2015): Xadago 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
15. Schwabe U, Paffrath D (2015): Parkinsonmittel. In: Arzneiverordnungs-Report 2015 - Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 925-37.
16. Eggert K, Oertel WH, Reichmann H (2015): AWMF S2k-Leitlinie: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome_Diagnostik_Therapie_2012_verlaengert.pdf.
17. DGN (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie. [Zugriff: 03.05.2016]. URL: http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom.
18. Bundesanzeiger (2016): Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) vom 8. März 2016. [Zugriff: 05.04.2016]. URL: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=237734bf4009b493fb503a7868161298&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=9fbed4dd0390481d&fts_search_list.destHistoryId=37962.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Parkinson-Syndrome

Unter dem Begriff „Parkinson-Syndrom" werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst. Diesen ist allen das Vorliegen einer Brady- bzw. Akinese und eines der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und/oder posturale Instabilität gemeinsam [1]. Es werden vier verschiedene Parkinson-Syndrome unterschieden:

1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (im Rahmen dieses Dossiers als „Parkinson-Krankheit" (Parkinson's Disease, PD) bezeichnet),
2. genetische Formen,
3. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypisches Parkinson-Syndrom) und
4. symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome (medikamenteninduziert, Tumor-bedingt, posttraumatisch, Toxin-induziert, entzündlich oder metabolisch).

Dieses Dossier bezieht sich auf die Zulassung von Opicapon, die nur für das idiopathische Parkinson-Syndrom, also die PD, vorliegt. Die PD macht den Hauptteil aller Parkinson-Syndrome aus [1, 2].

Diagnose der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PD)

Die Diagnose der PD ist nicht mittels eines eindeutigen Tests möglich, sondern wird über Kardinalsymptome und Differenzialdiagnosen von Spezialisten gestellt [1, 3]. Hierbei wird gemäß der S3-Leitlinie nach drei Schritten vorgegangen, die sich weitestgehend an den relativ strengen Kriterien der *UK Brain Bank* orientieren [1]. Diese Kriterien sind zwar in sehr frühem Stadium der Erkrankung nur bedingt anwendbar und benötigen daher eine längere Beobachtungszeit, dennoch sind sie, auch mangels Alternativen, international anerkannt [1, 3-6]:

1. Diagnose eines Parkinson-Syndroms
2. Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose einer PD
    a. Ausschluss von symptomatischen Parkinson-Syndromen oder anderen häufigen Differenzialdiagnosen
    b. Ausschluss von einem atypischen Parkinson-Syndrom mittels spezifischen Warnsymptomen
    c. Ausschluss eines familiären Parkinson-Syndroms
3. Vorhandensein ergänzender Kriterien für das Vorliegen einer PD

Eine definitive, abschließende Diagnose ist allerdings in den meisten Fällen nur mittels Autopsie möglich.

Diagnose eines Parkinson-Syndroms

Ein Hauptsymptom aller Parkinson-Syndrome ist Bradykinese, also die Verlangsamung beim Initiieren und Durchführen willkürlicher Bewegungen sowie eine progressive Abnahme der Schnelligkeit und der Amplitude von repetitiven Bewegungen. Ergänzend muss mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen, damit auf ein Parkinson-Syndrom geschlossen werden kann [1]:

- Muskulärer Rigor,
- Ruhetremor (mit 4 – 6 Hz und selten bis zu 9 Hz, Auftreten in Ruhe und Abnahme bei Bewegungen)
- posturale Instabilität, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist.

Liegt Bradykinese in Kombination mit mindestens einem der oben genannten Symptome vor, wird im nächsten Schritt eine Differenzialdiagnose vorgenommen.

Kriterien, die auf ein nicht-idiopathisches Parkinson-Syndrom hindeuten

Unter anderem anhand der folgenden Kriterien kann das Vorliegen einer PD ausgeschlossen werden [1]:

- Behandlung mit Neuroleptika oder anderen Dopaminrezeptorantagonisten oder mit Valproinsäure oder mit Kalziumantagonisten wie Flunarizin oder Lithium zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Parkinson-Symptome;
- Nachweis eines zerebralen Tumors oder *Hydrocephalus communicans* in der Bildgebung;
- wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik assoziiert waren;
- rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte;

- diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte;
- Intoxikationen (selten);
- Remissionen über längere Perioden (bei dem extrem seltenen psychogenen Parkinson-Syndrom) oder
- eine im Vordergrund stehende Gangstörung.

Es gibt weitere Symptome, die ebenfalls auf ein anderes Parkinson-Syndrom hindeuten als PD, wie beispielsweise ein geringes Ansprechen auf L-DOPA, Stürzen im frühen Krankheitsstadium und ein symmetrisches Auftreten der Symptome auf beiden Körperhälften [1, 5]. So sind die motorischen Symptome im Normalfall erst nur auf eine Körperhälfte beschränkt. Lässt sich keine Differenzialdiagnose stellen, wird von dem Vorliegen einer PD ausgegangen.

Ursachen und natürlicher Verlauf der PD

Bei der PD handelt es sich um eine chronische, langsam progressive neurodegenerative Erkrankung, deren Ursache nicht bekannt ist und die bei über 90 % der betroffenen Personen spontan auftritt. Charakteristisch für PD ist der Verlust der Neuromelanin-haltigen dopaminergen Neuronen des Signalwegs zwischen der Substantia nigra und dem Striatum. Dies wiederum führt zu einem massiven Dopamin-Mangel im Gehirn, der seinerseits die motorischen Symptome der PD auslöst. Zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome haben die Patienten bereits ungefähr 60 % der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra verloren und der Dopamingehalt im Striatum ist um circa 80 % gesunken [7]. Dennoch sind die degenerativen Veränderungen bei PD nicht auf diesen Signalweg beschränkt, sondern werden auch in anderen dopaminergen und nicht-dopaminergen Zellgruppen beobachtet [8]. Neben den typischen motorischen Symptomen, die zunächst nur bei einer Körperhälfte vorliegen, können außerdem nicht-motorische Symptome auftreten. Häufig werden außerdem bei der Autopsie von Patienten intraneuronale Ablagerungen, sogenannte Lewy-Körper, in den Zellen der betroffenen Gehirnregionen gefunden, weshalb erst die Autopsie zu einer gesicherten Diagnose der PD führt [2].

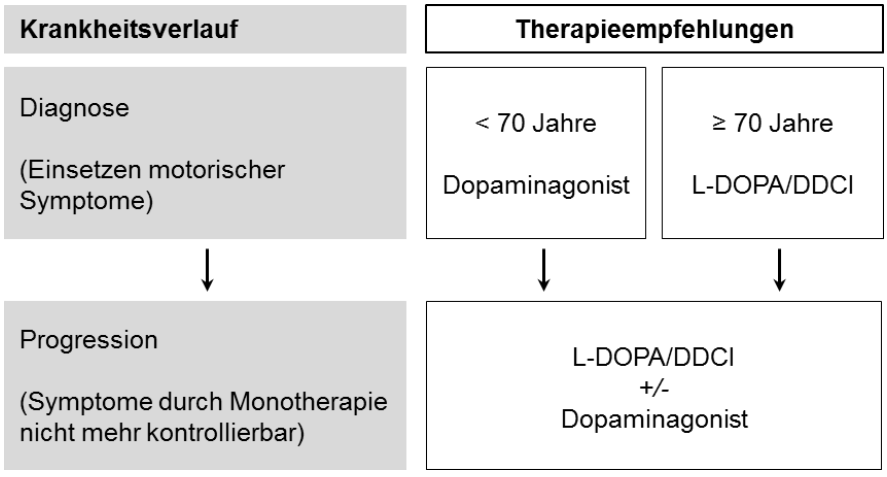
Es wird vermutet, dass von Beginn der Erkrankung bis zur Manifestation der Motorsymptome ungefähr 4,5 Jahre vergehen. Die Zeit zwischen Beginn der Symptome und Tod wird auf circa 10 bis 13 Jahre geschätzt, was bei erfolgreicher Behandlung der Symptome einer relativ normalen Lebenserwartung entspricht, da sich PD normalerweise erst im höheren Alter manifestiert [7]. Das gemeinsame Auftreten der progressiven motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie Komplikationen aufgrund der Behandlung führt im Krankheitsverlauf allerdings zu gravierenden Einschränkungen der Lebensqualität der PD-Patienten und letztlich zum Verlust der Eigenständigkeit und im Zuge dessen zur Pflegebedürftigkeit.

Überblick über die Therapiemöglichkeiten der PD

PD ist nicht heilbar, es ist lediglich eine symptomatische Behandlung möglich. Diese hat die Therapie der motorischen, autonomen, kognitiven und kommunikativen sowie

psychiatrischen Symptome der Erkrankung zum Ziel, bei gleichzeitiger Vermeidung von medikamentösen Nebenwirkungen und motorischen sowie nicht-motorischen Komplikationen. Insgesamt soll die Selbstständigkeit der Patienten möglichst lange erhalten und damit die Pflegebedürftigkeit verhindert oder vermindert werden [1].

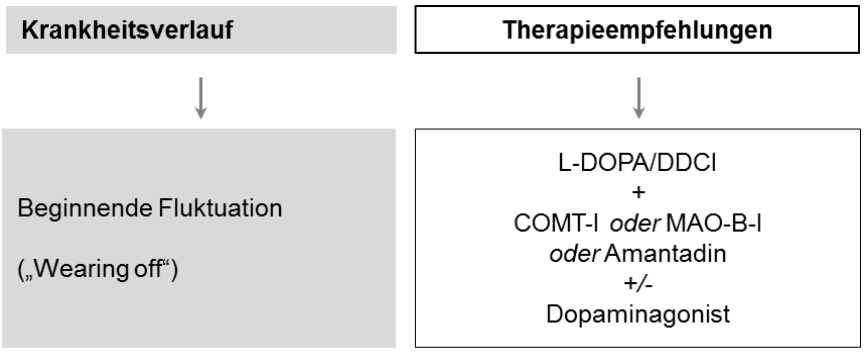
Die Symptome der PD werden primär mittels dopaminerger Therapie behandelt. So ist L-DOPA in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor (DDCI) das wirksamste Medikament zur Behandlung der PD-Symptome (Monotherapie) und stellt somit den Goldstandard der PD-Therapie dar [1, 3]. L-DOPA/DDCI wird in allen Stadien der Erkrankung eingesetzt; es verzögert jedoch nicht die Krankheitsprogression und trägt zur Entstehung von insbesondere motorischen Therapiekomplikationen (motorische Komplikationen beziehungsweise Dyskinesien, s. u.) bei, weshalb dessen Verabreichung bei jüngeren Patienten möglichst noch vermieden wird (Abbildung 3-1). Eine Alternative zu L-DOPA/DDCI, vor allem im frühen Stadium der Erkrankung bei jüngeren Patienten, sind Dopaminagonisten, welche später auch als Kombinationstherapie mit L-DOPA/DDCI angewandt werden können (Abbildung 3-1). Es gibt Hinweise darauf, dass eine Monotherapie mit Dopaminagonisten zu Beginn der Erkrankung das Auftreten von Dyskinesien im Krankheitsverlauf verzögern kann. Da Dopaminagonisten auch an periphere Dopaminrezeptoren binden, können allerdings stärkere nicht-motorische Nebenwirkungen als bei L-DOPA/DDCI auftreten (peripher: u. a. Übelkeit und Erbrechen sowie posturale Hypotension; zentral: u. a. Impulskontroll- und Zwangsstörungen, Halluzinationen, Schwindel s. u.), weshalb Dopaminagonisten als Monotherapie nur bei jüngeren Patienten unter 70 Jahren empfohlen werden (Abbildung 3-1). Non-Ergot-Dopaminagonisten sind Ergot-Dopamin-Agonisten vorzuziehen, da letztere mit Lungen-, retroperitonealer und Herzklappenfibrose assoziiert sind [3, 9]. Eine weitere Wirkstoffklasse, die als Monotherapie zugelassen ist, sind MAO-B-Inhibitoren [3]. Allerdings werden diese nur im frühen und milden Krankheitsstadium bei unbehandelten Patienten in Erwägung gezogen.



L-DOPA/DDCI: Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (verändert nach [10])

Abbildung 3-1: Therapieempfehlung zur Initialtherapie nach Diagnose und im frühen Stadium der PD

Im späteren Krankheitsverlauf, meist nach jahrelanger Behandlung mit L-DOPA/DDCI, treten motorische Komplikationen wie Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien auf, wobei erstere zunächst relativ vorhersehbar sind („Wearing off"), im späteren Stadium aber irregulär werden (nähere Beschreibung s. unten). Daher werden Dosierung und Zusammensetzung der Medikamente laufend je nach Kontrolle der Fluktuationen, Auftreten von Dyskinesien, Verträglichkeit, Patientenpräferenzen und Erfahrung des Behandlers an die aktuelle Symptomatik angepasst [9]. Hierbei werden MAO-B-Inhibitoren und COMT-Hemmer gleichermaßen als Zusatz zu L-DOPA/DDCI empfohlen, um die Wirkungszeit von L-DOPA zu verlängern und Wirkungsfluktuationen möglichst zu reduzieren oder zu verhindern, ohne dass vermehrt Dyskinesien auftreten (Abbildung 3-2) [1, 3, 6, 9, 11]. Diese Medikamente bewirken somit eine relevante Verbesserung der Therapie mit dem Goldstandard L-DOPA/DDCI. Insbesondere zur Behandlung von Dyskinesien wird im späteren Stadium auch Amantadin, ein N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist, empfohlen [1, 3, 6].



L-DOPA/DDCI: Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor; COMT-I: Catechol-*O*-Methyltransferase-Inhibitor; MAO-B-I: Monoaminoxidase-B-Inhibitor (verändert nach [10])

Abbildung 3-2: Therapieempfehlung im mittleren bis späten Stadium der PD

Im fortgeschrittenen Stadium der PD kann außerdem als invasive Methode die tiefe Hirnstimulation in Betracht gezogen werden (Abbildung 3-3) [1, 9]. Diese beeinflusst die drei motorischen Kernsymptome Akinese, Tremor und Rigor positiv und erreicht dabei eine mindestens mit L-DOPA vergleichbare Wirkungsstärke. Außerdem hält die Wirkung über 24 Stunden an und Dyskinesien können durch mögliche Medikamentenreduktion ebenfalls reduziert oder verhindert werden [1, 12]. Es gibt Hinweise darauf, dass nicht-vorhersehbare, irreguläre Motorfluktuationen ebenfalls durch tiefe Hirnstimulation kontrolliert werden können [9]. Allerdings handelt es sich um einen teuren und invasiven Eingriff, dessen Risiken abgewogen werden müssen. So können einerseits Komplikationen während des Eingriffs auftreten (z. B. Tod, intrazerebrale Hämatome, Embolien) andererseits gibt es post-operative Risiken, wie beispielsweise Depression und Psychosen sowie Gewichtsverlust [12].

Daher wird die tiefe Hirnstimulation vorwiegend im späteren Krankheitsstadium empfohlen, wenn mittels medikamentöser Kombinationsbehandlung keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome mehr erreicht werden kann [1]. Dies gilt aber nur für Patienten, deren

Symptome auf eine Behandlung mit L-DOPA ansprechen und die keine Frühsymptome der Demenz aufweisen sowie keine instabilen psychiatrischen Erkrankungen, keine signifikante Komorbidität und keine neurochirurgischen Kontraindikationen haben [1].

Eine weitere Möglichkeit ist die Anpassung der L-DOPA-Darreichungsform (duodenales L-DOPA bzw. L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG)) oder die Gabe von Apomorphin mittels einer Injektionspumpe (Abbildung 3-3), was in Modul 2 näher beschrieben ist. Alle drei Behandlungsmöglichkeiten sind für die gleiche Patientenpopulation geeignet, d. h. PD-Patienten im Spätstadium, bei denen die Behandlung mit herkömmlicher Anti-PD-Medikation nicht zur Symptomkontrolle ausreicht. Die individuelle Auswahl der jeweiligen Therapie für diese Patienten wird je nach Kontraindikationen und Patientenpräferenz ausgewählt [1, 10]. Dies ist in Modul 3B näher beschrieben und diskutiert, da es sich auf Patienten im PD-Spätstadium, bei denen herkömmliche medikamentöse Therapieoptionen nicht ausreichen, bezieht.

LCIG: Levodopa/Carbidopa-Intestinal-Gel (verändert nach [10])

Abbildung 3-3: Therapieempfehlung im späten Stadium der PD, wenn herkömmliche Medikation nicht ausreicht

Detaillierte Darstellung der Symptome und Komplikationen der PD

Motorische Symptome

Die primären Motorsymptome der PD sind Ruhetremor (circa 70 % der Patienten bei Diagnose), Bradykinese (100 %) und Rigidität (circa 90 %) [2]. Später, ungefähr fünf bis zehn Jahre nach Auftreten der ersten Symptome, können behandlungsresistente axiale Symptome auftreten. Diese sind beispielsweise ein Erstarren des Bewegungsablaufs und/oder der Mimik („Freezing"), posturale Instabilität und Stürze sowie seltener Schluckstörungen und eine leiser und monotoner werdende Sprechweise [1, 2]. Insgesamt nehmen die Bewegungsstörungen im Krankheitsverlauf zu und können sich von zunächst nur einer Körperhälfte auf beiden Seiten manifestieren, bleiben aber meist asymmetrisch. Die Behinderung der Patienten nimmt dabei progressiv zu und führt zu einem steigenden Verlust der Selbstständigkeit und letztlich zur Pflegebedürftigkeit. Daher ist das Ziel der Behandlung der PD die Verminderung der motorischen Symptome um die Selbständigkeit der Patienten möglichst lange aufrecht zu erhalten. Ein Aufhalten des Krankheitsverlaufs oder gar eine Heilung ist derzeit noch nicht möglich.

Nicht-motorische Symptome

Neben den motorischen Kardinalsymptomen sind auch nicht-motorische Symptome im frühen Stadium der PD häufig. Diese beinhalten in den meisten Fällen eine Störung des Geruchssinns (Hyposmie), Fatigue, Depression und Obstipation sowie eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung [2, 8]. So leiden nahezu alle PD-Patienten unter Schlafstörungen und exzessiver Tagesmüdigkeit (60 – 90 % der Patienten); Symptome, die bereits sehr früh in der Erkrankung und bereits vor dem Bemerken motorischer Symptome auftreten können [8, 9]. Depressionen werden bei bis zu 40 % der Patienten beobachtet [9]. Später, meist fünf bis zehn Jahre nach Einsetzen der ersten motorischen Symptome, können außerdem psychiatrische Störungen, wie Angstzustände und Panikattacken sowie Störungen des vegetativen Nervensystems, wie orthostatische Hypotension, Sialorrhoe, starker Harndrang und sexuelle Dysfunktion auftreten [2, 8]. Ein Teil dieser nicht-motorischen Symptome wird allerdings nicht auf die PD, sondern auf deren Behandlung mit Dopaminagonisten und/oder L-DOPA zurückgeführt.

Mit erhöhtem Alter der Patienten steigt ferner das Risiko für das Auftreten von milder kognitiver Beeinträchtigung und Demenz (Prävalenz von 30 bis 40 %) [2, 8, 9].

Nebenwirkungen der Behandlung mit L-DOPA und/oder Dopaminagonisten

L-DOPA stellt als wirksamstes Medikament zweifelsfrei den Goldstandard zur Behandlung der Parkinson-Symptome dar, da es den Dopamin-Mangel der Patienten direkt ausgleicht und in Kombination mit DDCI nur im zentralen Nervensystem wirkt. Allerdings treten nach einem Behandlungszeitraum von circa drei bis fünf Jahren chronische Nebenwirkungen auf, die gravierenden Einfluss auf das Leben der Patienten nehmen können. So sind motorische Komplikationen, beruhend auf Wirkungsfluktuationen (bei circa 40 % der Patienten nach vier bis sechs Jahren ab Behandlungsbeginn und bei 70 % nach neun bis 15 Jahren oder später), und Dyskinesien bei der Therapie mit L-DOPA (bei circa 35 % der Patienten nach vier bis sechs Jahren und bei 85 % nach neun bis 15 Jahren oder länger) sehr häufig [2, 3]. Weitere Nebenwirkungen können Impulskontrollstörungen bzw. Zwangsstörungen und Suchtverhalten, Übelkeit sowie Halluzinationen sein. Diese Symptome treten jedoch häufiger bei der Therapie mit Dopaminagonisten als bei L-DOPA-Behandlung auf [2, 8].

Motorische Fluktuationen

L-DOPA/DDCI wird in der Regel mehrmals am Tag eingenommen [13, 14]. Sogenannte Motorfluktuationen oder motorische Wirkungsfluktuationen treten auf, wenn die Wirkung von L-DOPA nicht bis zur nächsten Dosis konstant vorliegt („End-of-Dose“), sondern zum Ende des Zeitraums zwischen zwei Einnahmen nachlässt (sogenanntes „Wearing off“) [9]. Infolgedessen treten sogenannte OFF-Zeiten auf, in denen die Medikation nicht effektiv ist und der Patient trotz Behandlung PD-Symptome erleidet. Diese stehen im Gegensatz zu ON-Zeiten, in denen die Linderung der Symptome erfolgreich ist. Motorische Fluktuationen bestehen somit aus sich häufig am Tag abwechselnden ON- und OFF-Zeiten, beruhend auf einem sehr raschen Wirkungsverlust und einem ebenso schnell möglichen Wiedereintritt der Beweglichkeit nach Einnahme der nächsten Dosis [15]. Das Ausmaß der motorischen Fluktuationen kann variieren und im Laufe des Krankheitsverlaufs können auch zufällige,

nicht vorhersagbare Fluktuationen zwischen OFF-Zeiten (in der Regel ohne Dyskinesien) und ON-Zeiten, gegebenenfalls mit Dyskinesien, auftreten, die nicht auf ein „Wearing off" zurückzuführen sind [3]. Daher werden motorische Fluktuationen häufig durch das Führen spezieller Tagebücher engmaschig beobachtet und dokumentiert.

Motorfluktuationen werden in der Regel mittels Erhöhung der L-DOPA/DDCI-Dosis, Ergänzen eines weiteren dopaminergen Arzneimittels (z. B. Dopaminagonisten) und Teilen der L-DOPA/DDCI-Dosis in häufigere, kleinere Einnahmen behandelt. Außerdem kann neben Dopaminagonisten auch zusätzlich ein MAO-B-Inhibitor oder ein COMT-Hemmer gegeben werden, da diese die zentral verfügbare Menge des L-DOPA bzw. letztlich des Dopamins erhöhen und somit dessen Wirkungszeit verlängern [3, 9]. Auch eine Anpassung der L-DOPA/DDCI-Darreichungsform zu Retardtabletten am Abend oder in der Nacht sowie zu enteralen oder duodenalen Infusionen kann in Betracht gezogen werden (s. Modul 3B). Die Wirksamkeit der Behandlungsanpassung kann schnell überprüft werden, da sich ON- und OFF-Zeiten meist mehrmals am Tag abwechseln und somit ein Behandlungserfolg zeitnah anhand des Ausbleibens oder Verkürzens von OFF-Zeiten ablesbar ist.

Dyskinesien

Dyskinesien sind unfreiwillige, unregelmäßige, choreatische oder dystone Bewegungen, die häufig im Zusammenhang mit einem Dopamin-Spitzenpegel stehen und in ihrem Ausmaß stark variieren können [2, 9]. Dyskinesien können von den Patienten als einerseits behindernd oder schmerzhaft empfunden werden, sie können andererseits aber auch gar nicht bemerkt werden. Folgen der Dyskinesien können soziale Verlegenheit, gestörte Motorfunktion, Verletzungen und Gewichtsverlust sein [2].

Es wird zwischen ON-Dyskinesien, OFF-Dyskinesien und biphasischen Dyskinesien unterschieden [9, 16]. Erstere treten bei relativ guter Beweglichkeit auf und sind meist choreatische, nicht schmerzhafte Bewegungen. ON-Dyskinesien sind entweder mit Dopamin-Spitzenpegel („Peak-Dose") oder mit einem Dopamin-Plateau (Auftreten während der ON-Phase und zum Stillstand kommend bei Beginn der OFF-Phase) assoziiert. OFF-Dyskinesien treten hingegen bei niedriger dopaminerger Stimulation während der OFF-Phase auf und äußern sich häufig in Form schmerzhafter Dystonien. Biphasische Dyskinesien werden zu Beginn und/oder am Ende einer ON-Phase bei intermediärer Beweglichkeit und wechselnder dopaminerger Stimulation beobachtet. Sie sind durch dystone, seltener ballistische Dyskinesien oder repetitive Bewegungen der Beine oder Arme charakterisiert, die von den Patienten meist als sehr unangenehm empfunden werden [1, 16].

Dystonien werden, soweit möglich, mit L-DOPA-Reduktion behandelt. Um dies bei gleichzeitiger Kontrolle der motorischen PD-Symptome zu ermöglichen, wird zur Behandlung der ON-Dystonien die Kombinationstherapie von L-DOPA/DDCI mit einem Dopaminagonisten oder einem COMT-Inhibitor empfohlen [16]. Hierbei kann die L-DOPA/DDCI-Dosis bei gleicher Wirksamkeit reduziert werden, da COMT-Inhibitoren die verfügbare Menge und somit die Wirkungszeit von L-DOPA erhöhen. Entsprechend sind bei OFF-Dystonien die Steigerung der Dopaminagonisten-Dosis sowie die zusätzliche Gabe eines

COMT-Inhibitors angezeigt. Auch bei biphasischen Dystonien wird die Kombinationstherapie mit COMT-Hemmern empfohlen, außerdem sollte die dopaminerge Gesamtdosis (L-DOPA/DDCI oder Dopaminagonisten) erhöht werden. Für alle drei Dystonie-Arten werden darüber hinaus Amantadin oder Apomorphin sowie letztlich die tiefe Hirnstimulation erwogen [1] (Modul 3B).

Generell ist bei der Behandlung zu beachten, dass viele Patienten ON-Zeiten mit Dyskinesien (gute Beweglichkeit) gegenüber OFF-Zeiten ohne Dyskinesien (stark eingeschränkte Beweglichkeit) bevorzugen [9]. Dies liegt wahrscheinlich unter anderem darin begründet, dass Dyskinesien erst nach längerer Behandlung mit L-DOPA auftreten und der Krankheitsverlauf somit schon weiter fortgeschritten ist, was wiederum eine stärker ausgeprägte Symptomatik der PD während der OFF-Zeiten bedeutet.

Psychosen

Medikamenteninduzierte exogene Psychosen können als Folge fast aller Parkinsonmedikamente entstehen und das Risiko des Auftretens steigt mit der Dauer der Krankheit und der Therapie [8]. Am häufigsten treten visuelle Halluzinationen auf. Diese werden häufiger bei der Behandlung mit Dopaminagonisten als mit L-DOPA/DDCI beobachtet, weshalb L-DOPA/DDCI im späteren Stadium der Erkrankung zu bevorzugen ist. Auch bei der Behandlung mit Amantadin treten Halluzinationen auf. Daher wird Amantadin im späteren Stadium nur unter spezieller Berücksichtigung dieser Nebenwirkungen eingesetzt [1]. Generell wird beim Auftreten von Psychosen eine Reduktion der Parkinson-Medikation empfohlen, wobei die Dosisreduktion von L-DOPA dabei als letzter Schritt anzusehen ist, um motorische Symptome weiterhin behandeln zu können [1, 9]. Lässt sich eine zufriedenstellende Therapie der motorischen Symptome aber nicht in Einklang mit dem Auftreten der Halluzinationen bringen, wird eine antipsychotische Behandlung mit Neuroleptika empfohlen [1, 8]. Außerdem sollte nach einer begleitenden kognitiven Verschlechterung gesucht werden, da eine neu auftretende Psychose als Warnzeichen für die Entwicklung einer Demenz gilt [8, 9].

Impulskontrollstörungen und Suchtverhalten

Zwangshandlungen beziehungsweise das Auftreten von Impulskontrollstörungen, wie Spielsucht und Hypersexualität sowie zwanghaftes Einkaufen, Wiegen oder Videospielen, werden ebenfalls häufiger unter Dopaminagonisten beobachtet als bei der Therapie mit L-DOPA/DCCI [1, 3, 16]. Auf diese Verhaltensweisen sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko verstärkt geachtet und in der Regel mit einer Medikamentenumstellung (d. h. Dosisreduktion oder sogar das komplette Absetzen der Dopaminagonisten) reagiert werden [8]. Risikofaktoren sind Suchtverhalten oder Drogenmissbrauch in der Familie, männliches Geschlecht, junges Alter, lediger Familienstand, fortgeschrittenes Krankheitsstadium und Depression [16].

Stadien

Die Einteilung der PD in Stadien findet meist nach der Skala von Hoehn & Yahr ([17]) statt. Deren Einteilung ist auch in der weit verbreiteten *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*

(UPDRS [18]) in revidierter und erweiterter Fassung eingeschlossen. Die UPDRS untersucht eine deutlich größere Vielzahl an Aspekten der PD als Hoehn & Yahr, da sie auch nicht-motorische Symptome umfasst. Zur spezifischen Erfassung nicht-motorischer Symptome der PD sind außerdem der *Non-Movement Symptoms Questionnaire* (NMSQuest [19]) und die *Non-Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease* (NMSS [20]) gängig [16].

Hoehn & Yahr

Die Skala nach Hoehn & Yahr ist sehr breit gefasst und wenig detailliert [17, 21]. Deswegen wird teilweise eine modifizierte Form verwendet, die eine etwas ausführlichere Einteilung der PD-Stadien aufweist (Tabelle 3-1). Generell sind die Vorteile der ursprünglichen Hoehn & Yahr-Skala deren Einfachheit in der Anwendung und dass sie auf der progressiven Störung der Motorfunktionen beruht, die unabhängig von der Medikation der Patienten erhoben werden können. Allerdings wird, im Gegensatz zur modifizierten Skala, vernachlässigt, ob die Motorsymptome unilateral oder bilateral vorliegen [17, 21].

Bei beiden Versionen der Hoehn & Yahr-Skala werden Informationen über nicht-motorische Symptome nicht berücksichtigt. Die Skala umfasst fünf Stadien, wobei Stadium 1 und 2 in der modifizierten Form noch weiter unterteilt werden (Tabelle 3-1). Die modifizierte Fassung von 1987 ist dem Anhang des UPDRS beigefügt.

Tabelle 3-1: Bestimmung des Schweregrads der PD nach Hoehn & Yahr [17, 21]

Stadien des Parkinson-Syndroms nach Hoehn & Yahr		**Stadien des Parkinson-Syndroms nach modifizierter Skala nach Hoehn & Yahr (1987)**	
-	-	0	Keine sichtbaren Krankheitszeichen
1	Beteiligung einer einzigen Körperhälfte (unilaterale Erkrankung), normalerweise mit nur minimaler oder nicht-funktioneller Behinderung	1.0	Unilaterale Erkrankung
		1.5	Beteiligung einer einzigen Körperhälfte (unilaterale Erkrankung) unter Einbeziehung der Körperachse
2	Beteiligung beider Körperhälften (bilaterale Erkrankung) oder der Mittellinie ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts	2.0	Beteiligung beider Körperhälften (bilaterale Erkrankung) ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts
		2.5	Milde bilaterale Erkrankung ohne Auffälligkeit beim Zugtest
3	Bilaterale Erkrankung: Milde bis moderate Behinderung mit gestörten Haltungsreflexen; physische Unabhängigkeit	3.0	Mild bis moderate bilaterale Erkrankung; geringe posturale Instabilität; physische Unabhängigkeit
4	Schwere Behinderung; Fähigkeit zum Laufen oder Stehen ohne Hilfe ist aber weiterhin vorhanden	4.0	Schwere Behinderung; Fähigkeit zum Laufen oder Stehen ohne Hilfe ist aber weiterhin vorhanden
5	Ohne fremde Hilfe ans Bett oder an den Rollstuhl gefesselt	5.0	Ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder Bettlägerigkeit

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS ist die in klinischen Studien zur PD am weitesten verbreitete und validierte Skala [22]. Sie wurde 1987 entwickelt und besteht aus insgesamt vier Hauptkategorien und Anhängen, welche alle wesentlichen Aspekte der Erkrankung, einschließlich nicht-motorischer Symptome, erfassen (Tabelle 3-2) [18, 23]. Die vier Hauptkategorien bestehen aus insgesamt 42 Fragen und es sind in den meisten Fällen pro Frage Punkte von 0 (keine Behinderung/Beeinträchtigung) bis 4 (starke Behinderung/Beeinträchtigung) möglich. Insgesamt reicht die Skala des UPDRS letztlich von 0 (keine Behinderung/Beeinträchtigung) bis 199 Punkte (starke Behinderung/Beeinträchtigung). Ergänzend werden häufig die Hoehn & Yahr-Skala und die Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens (*Activities of Daily Living*, ADL) nach Schwab und England als Anhang zur UPDRS berichtet [24].

Tabelle 3-2: Bestimmung des Schweregrads der PD mittels UPDRS [18]

Kategorie	Abgefragte Aspekte	Details zu den Fragen
I	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung des Patienten	1. Intellektuelle Beeinträchtigung 2. Denkstörung 3. Depression 4. Motivation/Eigeninitiative
II	Aktivitäten des täglichen Lebens (für ON- und OFF-Zeiten)	5. Sprechen 6. Speichelbildung 7. Schlucken 8. Handschrift 9. Schneiden von Essen und Bedienung von Geräten 10. Ankleiden 11. Hygiene 12. Umdrehen im Bett und Richten von Schlafkleidung 13. Fallen (nicht in Zusammenhang stehend mit dem sogenannten „Freezing") 14. Einfrieren der Bewegungen beim Gehen („Freezing") 15. Gehen 16. Tremor 17. Sensorische Beschwerden, die mit PD in Zusammenhang stehen
III	Motorische Funktionalitäten	18. Sprechen 19. Gesichtsausdruck 20. Ruhetremor 21. Aktions- oder Haltungs-Tremor der Hände 22. Rigidität 23. Fingertippen 24. Handbewegung 25. Schnelle Änderungen der Handbewegung 26. Mobilität der Beine 27. Von einem Stuhl aufstehen 28. Haltung 29. Gang

Kategorie	Abgefragte Aspekte	Details zu den Fragen
		30. Posturale Stabilität 31. Bradykinese des Körper und Hypokinese
IV	Nebenwirkungen der Behandlung	A. Dyskinesien (Dauer, Behinderung, Schmerzen, Vorhandensein am frühen Morgen) B. Klinische Fluktuationen (Vorhersehbarkeit, Schnelligkeit des Eintretens, Anteil am Tag im Wachzustand) C. Andere Komplikationen (Anorexie/Übelkeit/Erbrechen, Schlafstörung, symptomatische Orthostase)
V (Anhang)	Modifizierte Schweregradeinteilung nach Hoehn & Yahr	Stadium 0 bis 5 (s. o.)
VI (Anhang)	Schwab and England Activities of Daily Living (ADL) Scale	Abstufung von 100 % bis 0 % in 10er-Schritten, 100 %: Komplett unabhängig 10 %: Komplett abhängig und hilflos, vollständig behindert 0 %: Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasenfunktion und Darmfunktion sind nicht mehr vorhanden, Bettlägerigkeit

Non-Movement Symptoms Questionnaire (NMSQuest)

Wie oben bereits beschrieben, leiden PD-Patienten neben den motorischen Kardinalsymptomen häufig auch an einer Vielzahl an nicht-motorischen Symptomen, die gleichzeitig oder sogar früher im Krankheitsverlauf auftreten können. Diese Symptome können beispielsweise Schmerzen, kognitive Störungen, Depressionen oder vegetative Störungen sein. Zur Erfassung dieser Symptome, die einen großen Einfluss auf die Lebensqualität von PD-Patienten nehmen können, ist der NMSQuest ein üblicher Fragebogen. Dieser besteht aus 30 Fragen, die das Auftreten nicht-motorischer Krankheitssymptome im jeweils letzten Monat abfragen und vom Patienten mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind [19].

Non-Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson’s Disease (NMSS)

Im Gegensatz zum NMSQuest wird der ebenfalls speziell für PD entwickelte, umfassende NMSS-Fragebogen nicht vom Patienten, sondern vom behandelnden Arzt ausgefüllt. Dieser Fragebogen besteht aus neun Domänen mit insgesamt 30 Fragen bei denen jeweils Schwere (von 0 = „keine“ bis 3 = „schwer“) und Frequenz (von 1 = „selten“ bis 4 = „sehr häufig“) der nicht-motorischen Symptome eingeschätzt werden müssen [20].

Tabelle 3-3: Domänen des NMSS [20]

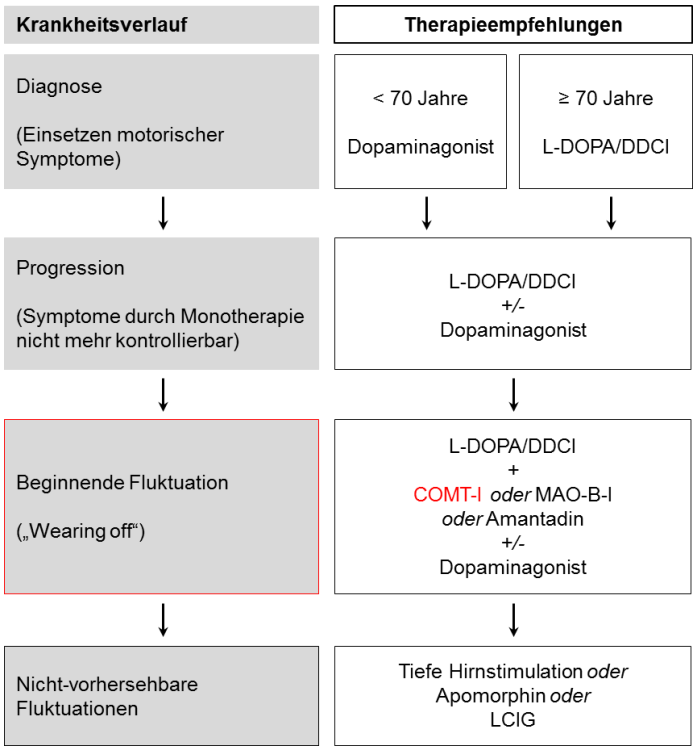
Domäne	Abgefragte Aspekte
1	Kardiovaskulär, einschließlich Fallen
2	Schlafen/Fatigue
3	Stimmung/Wahrnehmung
4	Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen
5	Aufmerksamkeit/Gedächtnis
6	Gastrointestinaltrakt
7	Harnfunktion
8	Sexualfunktion
9	Sonstiges

Charakterisierung der Zielpopulation

Opicapon (Ongentys®) ist als Zusatztherapie zu Kombinationen von L-DOPA/DDCI bei erwachsenen Patienten mit PD und motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen zugelassen, die unter bestehender Therapie nicht stabilisiert werden können.

Das Risiko, an PD zu erkranken, ist für Männer höher als für Frauen und 95 % der PD-Erkrankungen sind auf keine bekannte Ursache wie genetische Disposition zurückzuführen. Parkinson-Patienten im frühen Krankheitsstadium und jüngeren Alter werden häufig zunächst mit Dopaminagonisten in Monotherapie behandelt.

Für die Behandlung mit Opicapon kommen hingegen nur Patienten in Frage, die bereits L-DOPA/DDCI einnehmen und unter dieser Behandlung motorische Fluktuationen erleiden, die nicht stabilisiert werden können (Abbildung 3-4). Da motorische Wirkungsfluktuation in der Regel erst nach mehreren Jahren der L-DOPA/DDCI-Therapie auftreten, ist anzunehmen, dass bei der Zielpopulation für Opicapon bereits ein mittleres bis spätes Krankheitsstadium der Patienten vorliegt. Dies wird dadurch bekräftigt, dass Opicapon indiziert ist, wenn die motorischen Fluktuationen mittels Anpassung der L-DOPA/DDCI-Behandlung (Dosisänderung, veränderte Einnahmeintervalle) nicht (mehr) behandelt werden können (Abbildung 3-4).



L-DOPA/DDCI: Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor; COMT-I: Catechol-*O*-Methyltransferase-Inhibitor; MAO-B-I: Monoaminoxidase-B-Inhibitor; LCIG: Levodopa/Carbodiopa-Intestinal-Gel (verändert nach [10])

Abbildung 3-4: Therapieschema der Parkinson-Patienten und Identifizierung der Zielpopulation des COMT-Inhibitors Opicapon (rot umrandet)

Die motorischen Symptome der Patienten mit Fluktuationen treten meist 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 PD-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.

Opicapon stellt außerdem eine weitere medikamentöse Option für die Patienten dar, die ansonsten auf alternative Methoden, wie die tiefe Hirnstimulation, die Infusion von Apomorphin oder die intestinale Gabe von L-DOPA (Levodopa/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG)) zurückgreifen müssen, da alle herkömmlichen Behandlungsoptionen bereits ausgeschöpft sind und dennoch Symptome einschließlich motorischer Komplikationen vorliegen (s. Modul 3B).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 [1]. Hierzu werden je nach Verträglichkeit, Patientenpräferenz und Erfahrungen des behandelnden Arztes Kombinationen verschiedener Arzneimittel verwendet [9]. Eine Heilung beziehungsweise ein Aufhalten der Krankheits-progression 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 [1, 3, 5, 6, 9, 11].

Übersicht der herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten

Dopaminagonisten

Es gibt zwei Klassen der Dopaminagonisten: Ergot-Dopaminagonisten (Bromocriptin, Cabergolin, Dihydroergocryptin, Lisurid und Pergolid) und Non-Ergot-Dopaminagonisten (Piribedil, Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin und Apomorphin) [25-31]. Letztere sollen bevorzugt eingesetzt werden, da bei Ergot-Dopaminagonisten unter anderem Herzklappenfibrosen aufgetreten sind [1, 3, 5]. Daher wird diese Wirkstoffklasse im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Dopaminagonisten werden bevorzugt bei PD-Patienten im jüngeren Alter ohne kognitive Einschränkungen als Monotherapie verabreicht, da es Hinweise darauf gibt, dass ihre Anwendung die Entstehung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien verzögert. Generell sind sie aber bei vorhandener Verträglichkeit in jedem Krankheitsstadium indiziert. Im Krankheitsverlauf verschlimmern sich die Symptome der PD allerdings progressiv, sodass irgendwann auf eine Therapie mit dem wirksameren L-DOPA/DDCI umgestellt werden muss beziehungsweise eine Kombination aus beiden Wirkstoffen empfohlen wird. Die Behandlung mit L-DOPA/DDCI wird bei jüngeren Patienten unter 70 Jahren möglichst lange hinausgeschoben, um das Auftreten von L-DOPA-assoziierten Motorkomplikationen zu verzögern.

Dopaminagonisten haben häufig nicht-motorische Nebenwirkungen zur Folge, da Dopamin nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch außerhalb des zentralen Nervensystems

an Dopaminrezeptoren bindet. Sie können beispielsweise verstärkt zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, sowie zu Psychosen, wie Halluzinationen, zu Impulskontrollstörungen und Zwangshandlungen und zu orthostatischer Hypotonie führen [1]. Daher werden Dopaminagonisten bei älteren Patienten nicht in Monotherapie gegeben, sondern es wird direkt eine Therapie mit L-DOPA/DDCI ohne Dopaminagonisten begonnen.

L-DOPA/DDCI

Der wirksamste Wirkstoff und daher Goldstandard zur Behandlung der Symptome von PD ist L-DOPA, eine Vorstufe des Dopamins [1]. L-DOPA kann die Blut-Hirn-Schranke mittels Transportmechanismen passieren und wird im zentralen Nervensystem zu Dopamin metabolisiert. Damit eine ausreichende Menge L-DOPA das Gehirn erreicht und weniger periphere dopaminerge Nebenwirkungen auftreten, wird der periphere Abbau von L-DOPA zu Dopamin mittels DDCI unterbunden. Deshalb wird L-DOPA grundsätzlich zusammen mit DDCI verabreicht (L-DOPA/DDCI), wofür feste Wirkstoffkombinationen zur Verfügung stehen (L-DOPA/DDCI wird daher im Rahmen dieses Dossiers prinzipiell als Monotherapie bezeichnet, sofern keine Kombination mit weiteren Wirkstoffklassen vorliegt) [13, 14].

Im Verlauf der Erkrankung und jahrelanger L-DOPA/DDCI-Therapie nimmt die Wirksamkeit 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. Dies äußert sich in motorischen Wirkungsfluktuationen, d. h. der Patient erleidet abwechselnd ON- (L-DOPA-Therapie wirkt, es liegen keine Symptome vor) und OFF-Zeiten (L-DOPA-Behandlung wirkt nicht, der Patient erleidet trotz Therapie Symptome) [5]. Auch nicht-motorische Symptome können während der OFF-Zeit im Gegensatz zur ON-Zeit verstärkt auftreten. Auf Wirkungsfluktuationen wird zunächst mit einer Anpassung der L-DOPA/DDCI-Therapie reagiert. So werden die Dosisintervalle verkürzt und/oder die Dosis erhöht. Im weiteren Krankheitsverlauf reichen diese Therapieoptionen meist nicht mehr aus und es wird eine Kombinationstherapie mit Dopaminagonisten (zweite dopaminerge Therapie), MAO-B-Hemmern oder COMT-Inhibitoren (Erhöhung der Wirksamkeit bzw. Wirkdauer des L-DOPA) begonnen (s. u.) [10].

Ein weiteres Problem bei der längeren Behandlung mit L-DOPA ist das Auftreten von Dyskinesien. Patienten präferieren häufig ON-Zeiten mit guter Beweglichkeit und Dyskinesien gegenüber OFF-Zeit mit motorischen Symptomen ohne Dyskinesien [1, 9]. Da Dyskinesien mit einer langjährigen Therapie mit L-DOPA assoziiert sind, werden diese zunächst mittels dessen Dosisreduktion behandelt.

Generell besteht also der Konflikt, dass L-DOPA/DDCI das mit Abstand wirksamste Medikament zur Behandlung der Motorsymptome von PD-Patienten und daher den akzeptierten Goldstandard der PD-Therapie darstellt, da es direkt den Dopamin-Mangel mit extern zugeführtem Dopamin (nach Abbau des L-DOPA) ersetzt [32, 33]. Gleichzeitig löst es aber Dyskinesien aus und ist nach längerer Behandlungszeit mit Wirkungsfluktuationen verbunden. Um diesen zu begegnen, werden alternative Therapieoptionen benötigt.

Dopaminagonisten, die die Wirkung von Dopamin imitieren sollen, sind weniger wirksam als L-DOPA und lösen gleichzeitig nicht-motorische Nebenwirkungen aus. 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 [5, 6, 9, 16].

MAO-B-Hemmer

MAO-B-Hemmer inhibieren die Funktion des Enzyms MAO-B und somit den Abbau von Dopamin im zentralen Nervensystem. Somit wird ein Anstieg der extrazellulären Dopamin-Spiegel im Striatum erreicht und die Symptome der PD-Patienten verringert. MAO-B-Hemmer werden meist in Kombination mit L-DOPA/DDCI eingenommen, im frühen Stadium der PD können sie aber auch als Monotherapie verabreicht werden. Zur Verfügung stehen Rasagilin, Selegilin und Safinamid [34-36]. MAO-B-Hemmer werden in Deutschland deutlich seltener verordnet als COMT-Inhibitoren.

COMT-Inhibitoren

COMT-Inhibitoren hemmen die Funktion des Enzyms COMT und somit den peripheren (Tolcapon und Entacapon) beziehungsweise zentralen (nur Tolcapon) Abbau von L-DOPA [37-39]. Hierdurch wird erreicht, dass eine größere Menge an L-DOPA über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden kann und somit die Dopamin-Konzentration im Striatum erhöht wird. COMT-Hemmer werden gewöhnlich beim Auftreten von motorischen Wirkungs-fluktuationen beim „Wearing off“ in Kombination mit L-DOPA/DDCI eingesetzt und gelten als wichtige Behandlungsoption der Fluktuationen, da sie die OFF-Zeit reduzieren. Tolcapon hat sich hierbei zwar als wirksamer erwiesen, ist aber mit schweren Nebenwirkungen (Lebertoxizität) assoziiert und wird daher nur im Ausnahmefall angewandt. Entacapon hat ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil und wird daher bevorzugt; es ist aber weniger wirksam in der Reduktion der OFF-Zeit. Insgesamt werden COMT-Inhibitoren somit eingesetzt, um die Therapie mit dem Goldstandard L-DOPA/DDCI zu optimieren.

Weitere herkömmliche medikamentöse Therapieoptionen

Es gibt weitere Therapieoptionen der PD, die seltener angewandt werden und deren Wirksamkeit weniger gesichert ist als die der oben genannten. Dies sind Amantadin und Anticholinergika, welche der Vollständigkeit halber im Folgenden kurz erläutert werden, obwohl sie keine oder nur sehr geringe Relevanz im Anwendungsgebiet von Opicapon besitzen.

Amantadin

Amantadin ist ein NMDA-Hemmer und wird von Leitlinien unterschiedlich bewertet. So wird Amantadin zwar ein (kurzzeitiger) Effekt auf das Auftreten von Dyskinesien zugeschrieben; generell wird die Datenlage für eine Empfehlung der Behandlung von Motorfluktuation aber als nicht ausreichend eingeschätzt [3, 6, 16]. Die jüngst veröffentlichte S3-Leitlinie der DGN empfiehlt Amantadin zur Reduktion von Dyskinesien bei Patienten mit L-DOPA-induzierten motorischen Komplikationen unter Berücksichtigung anticholinerger und halluzinogener Nebenwirkungen [1].

Anticholinergika

Anticholinergika können unter Umständen den Ruhetremor von PD-Patienten verbessern, die S3-Leitlinie schätzt den Effekt aber als nicht hinreichend belegt ein [1]. Sie sind die ältesten bekannten Parkinson-Medikamente. Heutzutage werden sie aber generell nicht für ältere Patienten oder kognitiv eingeschränkte Patienten empfohlen [1]. Andere Leitlinien empfehlen diese Substanzklasse überhaupt nicht ([3]) beziehungsweise nur für junge Patienten mit früher PD ([5, 6]), da es keine ausreichende Evidenz gibt und ein erhöhtes Risiko für neuropsychiatrische Nebenwirkungen vorliegt.

Behandlungsmöglichkeiten nach Ausschöpfung aller herkömmlichen medikamentösen Therapieoptionen

Darüber hinaus werden für Patienten im späteren Stadium der Erkrankung, deren Symptome trotz medikamentöser Behandlung nicht kontrolliert werden können, die tiefe Hirnstimulation, die Injektion bzw. Infusion von Apomorphin und die intestinale Gabe von L-DOPA/DDCI (LCIG) empfohlen. Diese werden in Modul 3B näher beschrieben.

Apomorphin

Apomorphin gehört zu der Gruppe der Dopaminagonisten und wird aufgrund seiner geringen oralen Bioverfügbarkeit und extrem kurzen Halbwertszeit parenteral als Infusion oder als Injektion verabreicht. Hierbei kann es auch als sogenannte „Rescue“-Therapie beim Auftreten einer OFF-Zeit dienen. Für eine dauerhafte Anwendung ist allerdings eine Verabreichung mittels Pumpe notwendig, welche für PD-Patienten im Spätstadium angezeigt ist, wenn herkömmliche medikamentöse Optionen bereits ausgeschöpft sind. Diese Patientenpopulation wird in Modul 3B näher beschrieben.

Intestinale Gabe von L-DOPA/DDCI (LCIG)

Die intestinale Gabe eines L-DOPA/Carbidopa-Gels (LCIG) ist bei PD-Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesien angezeigt, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht ausreichen [40]. Dieses Anwendungsgebiet stimmt sowohl mit dem von Apomorphin als auch der tiefen Hirnstimulation überein und die S3-Leitlinie empfiehlt alle drei Optionen gleichermaßen [1]. LCIG wird über einen direkten Zugang zum Hauptresorptionsort im Darm mittels einer Pumpe und Kassetten verabreicht. Hierdurch werden Störungen bei der Aufnahme von L-DOPA im Darm aufgrund der PD-Symptome, wie z. B. der Gastroparese, vermieden [32, 33]. Aufgrund der komplizierten initialen Anlage und der folgenden dauerhaften Anwendung und deren Risiken sollte zwischen LCIG, Apomorphin und tiefer Hirnstimulation abgewogen werden, sobald herkömmliche Therapieansätze nicht mehr ausreichen; diese Patientenpopulation wird in Modul 3B näher dargestellt [1, 33].

Tiefe Hirnstimulation

Im fortgeschrittenen Stadium der PD bei Patienten, die auf L-DOPA ansprechen und keine Frühsymptome einer Demenz zeigen sowie keine signifikante psychische oder somatische Komorbidität haben, kann als invasive Methode die tiefe Hirnstimulation in Betracht gezogen werden, welche auch unregelmäßig auftretende Wirkungsfluktuationen positiv beeinflussen

kann und mittlerweile ein etabliertes Verfahren zur Therapie der PD darstellt [1, 9]. Aufgrund der Risiken des Eingriffs wird diese Methode aber meist nur bei Patienten vorgenommen, die anderweitig nicht zufriedenstellend behandelt werden können; diese Patientenpopulation wird in Modul 3B dargestellt. Entsprechend der aktuellen S3-Leitline sollte eine individuelle Entscheidung für oder gegen die operative Behandlung schon getroffen werden, solange noch medikamentöse Therapiealternativen bestehen [1]. Die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus ist gemäß der S3-Leitlinie erwiesenermaßen wirksamer als die medikamentöse Behandlung und sollte daher dringend mit dem Patienten diskutiert werden. Dies gilt insbesondere, aber nicht ausschließlich, für junge Patienten unter 60 Jahren mit einer tremorbetonten Ausprägung der Erkrankung, die erst seit kurzem Dyskinesien und Fluktuationen entwickelt haben [1]. Die medikamentöse Begleittherapie kann anschließend reduziert werden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Opicapon

Opicapon ist ein Wirkstoff der Klasse der COMT-Inhibitoren und für die Behandlung von PD-Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen angezeigt.

Wie oben ausgeführt, ist es derzeit trotz einer Vielzahl an Therapieoptionen immer noch nicht möglich, jeden PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen 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 motorischen Fluktuationen sind häufig höheren Alters und leiden teilweise auch an nicht-motorischen Symptomen wie Psychosen, Zwangsstörungen und Schlafstörungen. 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.

Diesem therapeutischen Bedarf wird Opicapon gerecht. Als COMT-Inhibitor verlängert es die Wirksamkeit von L-DOPA mit einer mindestens so hohen Effizienz wie Entacapon. Zusätzlich hat Opicapon den Vorteil, dass es im Gegensatz zu Entacapon nur einmal täglich vor dem Schlafengehen unabhängig von der L-DOPA/DDCI-Dosis eingenommen werden muss, da es eine sehr hohe Bindungsaffinität zur COMT aufweist, was sich in einer sehr langsamen Komplexdissoziation und einer langen Wirkdauer äußert [37, 39]. Entacapon wird hingegen zusammen mit jeder einzelnen L-DOPA/DDCI-Dosis eingenommen. Außerdem zeigt sich für Opicapon ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil. In Tierversuchen hatte Opicapon ebenso wie Entacapon nur geringen Zugang zum zentralen Nervensystem, was ebenfalls auf ein gutes Nebenwirkungsprofil schließen lässt [37]. Somit stellt Opicapon ein wirksames Arzneimittel zur Verlängerung der Wirkungszeit von L-DOPA bei gleichzeitig gutem Nebenwirkungsprofil dar, das mit einer einmal täglichen Einnahme im Gegensatz zu den bisher verfügbaren COMT-Inhibitoren ein sehr einfaches Therapieregime aufweist. Diese

Eigenschaften deuten außerdem darauf hin, dass mittels Opicapon eine Verzögerung der Notwendigkeit alternativer Therapiemethoden, wie die Behandlung mit Apomorphin durch eine Arzneimittelpumpe, die intestinale Gabe von L-DOPA (LCIG) und die tiefe Hirnstimulation, erreicht werden könnte.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Opicapon ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen PD-Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die unter bestehender Therapie nicht stabilisiert werden können.

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der PD in Deutschland wurde auf folgenden Internetseiten von gängigen, offiziellen, deutschen Quellen mit dem Stichwort „Parkinson" recherchiert:

- Robert Koch-Institut (RKI) (www.rki.de)
- Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)
- IQWiG (www.iqwig.de) und G-BA (www.g-ba.de)
- Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) (http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich.html)

Ergänzend wurden die jüngst veröffentlichte S3-Leitlinie zur PD und einschlägige deutsche Publikationen herangezogen, sofern sie Angaben zur Prävalenz und Inzidenz beinhalten. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt, da die oben genannte Handsuche der öffentlichen Online-Quellen bereits valide, öffentliche, offizielle Quellen ergeben hatte, die einen direkten Bezug zur GKV-Zielpopulation in Deutschland zuließen.

Prävalenz

Angaben in der Literatur

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (PD) mit einer Prävalenz von 100 bis 200 Patienten pro 100 000 Einwohner in Deutschland eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen [1]. Die Prävalenz steigt außerdem mit dem Alter, so wird sie je nach Quelle bei den über 65-Jährigen beziehungsweise den 75- bis 79-Jährigen

als 1800 Patienten pro 100 000 Einwohner angegeben. Daher ist auch mit einem Anstieg der Prävalenz in den nächsten Jahren, entsprechend zur sich verändernden Altersstruktur in Deutschland, zu rechnen.

Wojtecki et al. nennt die gleiche Prävalenz wie die Leitlinie, allerdings für Europa [10]. Ergänzend lässt sich die Studie von de Rijk et al. aus dem Jahr 2000 heranziehen, in der die Prävalenz von PD in Europa untersucht wird [41]. Für Deutschland wird eine Prävalenz von 712 Patienten pro 100 000 Einwohner über 65 Jahre beziehungsweise von ungefähr 1100 Patienten pro 100 000 Einwohner über 75 Jahre genannt.

Gustavsson et al. berichten in ihrer Publikation von 2010 für Deutschland 219 579 PD-Patienten [42]. Nimmt man eine Einwohnerzahl von 81,8 Millionen Menschen in 2010 an [43], ergibt sich eine Prävalenz von 268 Patienten pro 100 000 Einwohner.

PD tritt 1,5-mal häufiger bei Männern als bei Frauen auf und dieser Faktor scheint mit steigendem Alter größer zu werden [44, 45].

Tabelle 3-4: Prävalenzangaben zur PD in Deutschland aus der Literatur

Quelle	**Jahr**	**Prävalenz insg.**	**Prävalenz > 65 Jahre/ 75 – 79 Jahre [1]**
S3-Leitlinie [1]	2016	100 – 200 Patienten pro 100 000 Einwohner	1800 Patienten pro 100 000 Einwohner
Gustavsson et al. [42]	2010	268 Patienten pro 100 000 Einwohner	-
de Rijk et al. [41]	2000	-	712 Patienten pro 100 000 Einwohner

[1] Die S3-Leitlinie benennt, abweichend zur Angabe in der S2k-Leitlinie, eine Prävalenz von 1800 Patienten pro 100 000 Einwohner für 75 – 79-jährige Patienten.

Recherche offizieller, deutscher Online-Quellen

Im Rahmen der Recherche der öffentlichen, deutschen Online-Quellen wurden die IQWiG-Nutzenbewertung und der entsprechende G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung des PD-Arzneimittels Safinamid (Xadago®) identifiziert (A15-18) [46, 47]. Da Safinamid ebenso wie Opicapon für die Behandlung der Motorfluktuationen bei PD-Patienten zugelassen ist und der Beschluss zur Nutzenbewertung erst kürzlich veröffentlicht wurde (Ende 2015) und damit sehr aktuell ist, werden diese Dokumente als valide, offizielle und öffentliche Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der Zielpopulation von Opicapon herangezogen.

Außerdem wurde auf der Seite des Bundesversicherungsamts (BVA) nach Angaben des Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) zu Parkinson-Syndromen recherchiert. Die Ergebnisse zur Prävalenz der Zielpopulation von Opicapon werden im Folgenden näher erläutert.

Die Recherche bezüglich des Morbi-RSA hat ergeben, dass die hierarchisierte Morbiditätsgruppe Nr. 235 (HMG235) Patienten mit „Morbus Parkinson mit

Dauermedikation“ für das Jahr 2015 abbildet [48]. Diese Quelle wurde auch vom IQWiG und G-BA zur Nutzenbewertung von Safinamid herangezogen [46, 47]. Es werden 146 112 Parkinson-Patienten mit Dauermedikation (HMG235) für das Ausgleichsjahr 2015[1] (basierend auf Daten von 2014) genannt (Tabelle 3-6) [48, 49]. Dies entspricht bei 70,3 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2014[2] einer Anzahl von 208 diagnostizierten und behandelten Parkinson-Patienten pro 100 000 Versicherte. Diese Zahl stimmt mit den Angaben der Literatur weitestgehend überein (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-5: Prävalenzangaben zum Morbus Parkinson in Deutschland, basierend auf dem Morbi-RSA (HMG 235)

Quelle	Jahr	Anzahl Patienten	Prävalenz
Morbi-RSA, HMG 235 [48, 49] [1, 2]	2015	146 112 GKV-versicherte Patienten mit Dauermedikation	208 Patienten /100 000 GKV-Versicherte [3]

[1] www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/
[2] Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2015; basierend auf den Daten von 2014 [48]
[3] Bei 70,3 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2014 [50]

In der HMG235 werden alle Patienten der sogenannten Diagnosegruppe (DxG) Nr. 847 eingeschlossen [51]. Diese inkludiert eine Vielzahl von ICD-10-Codes, die nicht nur PD (G20.xx), sondern auch weitere Parkinson-Syndrome, wie beispielsweise das arzneimittelinduzierte Parkinson-Syndrom (G21.1) oder sonstige sekundäre Parkinson-Syndrome (G21.8), enthalten. Eine vollständige Liste ist in Tabelle 3-6 dargestellt [52].

Tabelle 3-6: Zusammensetzung der HMG235 des Morbi-RSA (Ausgleichsjahr 2015) nach ICD-10-Diagnose-Code [52]

ICD-Code	ICD-Bezeichnung
G20.0	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung
G20.00	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G20.01	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G20.1	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung
G20.10	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G20.11	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation

[1] Mittlerweile sind die Daten für das Ausgleichsjahr 2016 (basierend auf den Daten von 2015) verfügbar. Diese weichen nicht maßgeblich von den hier herangezogenen ab und werden daher nicht aktualisiert.
[2] http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf

ICD-Code	ICD-Bezeichnung
G20.2	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung
G20.20	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G20.21	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G20.9	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet
G20.90	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
G20.91	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Mit Wirkungsfluktuation
G21.1	Sonstiges arzneimittelinduziertes Parkinson-Syndrom
G21.2	Parkinson-Syndrom durch sonstige exogene Agenzien
G21.3	Postenzephalitisches Parkinson-Syndrom
G21.4	Vaskuläres Parkinson-Syndrom
G21.8	Sonstiges sekundäres Parkinson-Syndrom
G21.9	Sekundäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet
G22	Parkinson-Syndrom bei anderenorts klassifizierten Krankheiten

Beruhend hierauf ist von einer Überschätzung der Patientenzahl auszugehen, da ein Teil der Patienten der HMG235 ein anderes Parkinson-Syndrom aufweist als PD. Dieser Anteil wird im Folgenden aber vernachlässigt, da er, basierend auf Krankenhausdiagnosedaten des Statistischen Bundesamtes, als geringfügig eingeschätzt wird [53].

Darüber hinaus greift bei DxG-Gruppen mit Arzneimittelzuordnung („Morbus Parkinson *mit Dauermedikation*“) und chronischem Krankheitsgeschehen die Sonderregelung, dass die Versicherten mindestens 183 Behandlungstage mit den Arzneimitteln aufweisen müssen [54]. Dies kann dazu führen, dass die Patientenzahlen basierend auf der HMG235 möglicherweise leicht unterschätzt sind.

Entsprechend der Nutzenbewertung zu Safinamid wird davon ausgegangen, dass ungefähr 40 % der PD-Patienten an Fluktuationen aufgrund von „Wearing off“ leiden, also einer Wiederkehr der PD-Symptome vor der nächsten Dosis L-DOPA [46]. Dies ist die häufigste Form der Wirkungsfluktuationen und deckt sich mit dem Anwendungsgebiet von Opicapon („End-of-Dose“-Fluktuationen) [46]. Daher wird für die Bestimmung der Zielpopulation von Opicapon ebenfalls von 40 % PD-Patienten mit End-of-Dose-Fluktuationen ausgegangen, was zu einer Population von 58 445 Patienten bzw. 83 Patienten pro 100 000 GKV-Versicherte in Deutschland führt (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prävalenzangaben zur PD mit End-of-Dose-Fluktuationen in Deutschland

Jahr	Anzahl Patienten	Prävalenz
2015	58 445 GKV-versicherte Patienten mit Dauermedikation und End-of-Dose-Fluktuationen [1]	83 Patienten / 100 000 GKV-Versicherte [2]

[1] Ein geschätzter Anteil von 40 % der Patienten leidet unter End-of-Dose-Fluktuationen [46]
[2] Bei 70,3 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2014 [50]

Opicapon ist in Kombination mit L-DOPA/DDCI zugelassen, wobei L-DOPA grundsätzlich gemeinsam mit DDCI verabreicht wird und gängige Kombinationspräparate verfügbar sind [13, 14]. Das IQWiG berechnet die Patientenzahl in seiner Bewertung von Safinamid auf der Basis, dass 91 % der PD-Patienten mit L-DOPA behandelt werden. Legt man diesen Anteil hier ebenfalls zugrunde, ergibt sich eine Zielpopulation von 53 185 (45 207 – 61 163) [3] GKV-versicherten PD-Patienten mit Dauermedikation mit L-DOPA/DDCI und „End-of-Dose"-Fluktuationen beziehungsweise 76 (65 – 87) [2] Patienten pro 100 000 GKV-Versicherten in Deutschland (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prävalenzangaben zur PD mit „End-of-Dose"-Fluktuationen und L-DOPA-Behandlung in Deutschland für das Jahr 2015

Bezugsgröße	Anzahl Patienten	Prävalenz
GKV	53 185 GKV-versicherte Patienten mit L-DOPA-Dauermedikation und „End-of-Dose"-Fluktuationen (45 207 – 61 163) [1]	76 Patienten / 100 000 GKV-Versicherte [2] (65 – 87) [1]
Bevölkerung	61 132 Patienten mit L-DOPA-Dauermedikation und „End-of-Dose"-Fluktuationen [3] (51 962 – 70 302) [1]	75 Patienten / 100 000 Einwohner [3] (64 – 86) [1]

[1] Gemäß der Nutzenbewertung zu Safinamid wird von einer Unsicherheit von +/- 15 % ausgegangen [46, 47].
[2] Bei 70,3 Millionen GKV-Versicherte in Deutschland im Jahr 2014 [50]
[3] Von 81,2 Millionen Einwohner in Deutschland im Jahr 2014 [55] sind 87 % der Einwohner bei der GKV versichert.

Wie oben bereits diskutiert, kann diese Patientenzahl sowohl leicht unterschätzt (Sonderregelung der 183 Tagen Dauermedikation) als auch überschätzt (Berücksichtigung der nicht-idiopathischen Parkinson-Syndrome) sein. Insgesamt wird aber von einer leichten Unterschätzung ausgegangen, da bei Patienten mit motorischen Fluktuationen gemäß der nationalen und internationalen Leitlinien grundsätzlich von einer Behandlung mit L-DOPA/DDCI auszugehen ist und auch nur Patienten mit Dauermedikation im Morbi-RSA berücksichtigt wurden. Die Patientenpopulation (58 445 Patienten) wurde allerdings analog zu dem Vorgehen des vorliegenden IQWiG-Berichts auf einen Anteil von ungefähr 91 % der

[3] Gemäß der Nutzenbewertung zu Safinamid wird von einer Unsicherheit von +/- 15 % ausgegangen [35, 36].

Patienten mit L-DOPA-Behandlung eingeschränkt (53 185 Patienten). Dieses Vorgehen ist sehr konservativ und könnte daher zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Inzidenz

Generell wird in der Literatur die Inzidenz zu PD nur selten genannt. Dies könnte damit zu erklären sein, dass bei einer chronischen Erkrankung der Prävalenz häufig eine größere Bedeutung beigemessen wird als der Inzidenz.

Stacy et al. berichten eine jährliche Inzidenz der PD für Deutschland von 9 bis 15 Patienten pro 100 000 Einwohner und die deutsche S3-Leitlinie führt 16 bis 20 Patienten pro 100 000 Personen auf (Tabelle 3-9) [1, 15].

Tabelle 3-9: Inzidenzangaben zur PD in Deutschland aus der Literatur

Jahr	Anzahl Patienten	Inzidenz
2007 [15]	7398 – 12 330 Patienten mit PD pro Jahr	9 – 15 Patienten / 100 000 Einwohner [1]
2003 [1]	13 200 – 16 500 Patienten mit PD pro Jahr	16 – 20 Patienten / 100 000 Einwohner [2]

[1] Bei 82,2 Millionen Einwohnern in Deutschland im Jahr 2007 [43].
[2] Bei 82,5 Millionen Einwohnern in Deutschland im Jahr 2003 [43].

Diese Angabe von einer jährlichen Inzidenz von 9 – 20 Patienten pro 100 000 Einwohner kann sowohl über- als auch unterschätzt sein, da nur zwei Quellen vorliegen. Generell ist aber eher eine Unterschätzung zu erwarten, da die Angaben bereits fast beziehungsweise sogar über zehn Jahre alt sind und aufgrund der demographischen Entwicklung hin zu einer älteren Bevölkerung von einer über die Zeit steigenden Inzidenz der PD auszugehen ist.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Es ist zu erwarten, dass Prävalenz und Inzidenz der PD in den nächsten Jahren zunehmen, da das Auftreten der Erkrankung mit einem höheren Alter (> 65 Jahre) korreliert und der demographische Wandel zu einem größeren Anteil an älteren Personen an der Bevölkerung in Deutschland führt.

In der Nutzenbewertung zu Safinamid wird von einer jährlichen Zunahme um 1,5 % ausgegangen [46, 47]. Betrachtet man die Anzahl der Parkinson-Patienten mit Dauermedikation laut Morbi-RSA-Daten (HMG235), liegt die Zunahme von 2012 bis 2015 bei im Mittel 1,46 % pro Jahr (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Zunahme der Morbus Parkinson-Patienten (mit Dauermedikation) gemäß Morbi-RSA-Daten [49, 56-58]

Jahr	Anzahl Köpfe in der HMG235 [1]	Prozentuale Zunahme pro Jahr	Mittlere prozentuale Zunahme pro Jahr von 2012 bis 2015
2012	140 254		
2013	142 436	1,56	
2014	143 352	0,64	
2015	146 112	2,18	**1,46**

[1] Die HMG235 schloss in jedem der genannten Jahre die gleichen Diagnose-Codes ein [49, 52, 56-61].

Da aufgrund des stetigen demographischen Wandels tendenziell eine Erhöhung der Zunahme der Prävalenz pro Jahr zu erwarten ist, wird analog zur Bewertung durch das IQWiG und den G-BA eine mittlere Zunahme um 1,5 % pro Jahr in den kommenden 5 Jahren angenommen.

Tabelle 3-11: Zunahme der PD-Patienten in den nächsten 5 Jahren

Jahr	PD-Patienten mit Dauermedikation [1]	PD-Patienten mit Dauermedikation und „End-of-Dose“-Fluktuationen	PD-Patienten mit L-DOPA-Dauerbehandlung und „End-of-Dose“-Fluktuationen
2015	146 112	58 445	53 185
2016	148 304	59 322	53 983
2017	150 528	60 212	54 793
2018	152 786	61 115	55 614
2019	155 078	62 031	56 448
2020	157 404	62 962	57 295

[1] Basierend auf den Daten des Morbi-RSA (Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2015, HMG235 [49]) und dem Beschluss des G-BA zu Safinamid [47].

Dabei ist zu beachten, dass jüngst von Darweesh et al. ein Trend zu einer sinkenden Inzidenz der PD publiziert wurde [62]. In dieser Beobachtungsstudie aus den Niederlanden wurden zwei Kohorten einer überwiegend weißen Population mittleren bis höheren Alters je 10 Jahre lang nachverfolgt. Die erste Kohorte wurde ab 1990 untersucht und die zweite ab 2000. Insgesamt zeigte sich eine altersunabhängige Abnahme der Inzidenz der PD, die auf eine Verschiebung der Risikofaktoren (z. B. Kaffee-Konsum, Cholesterin-Werte und Rauchen) zurückzuführen sein könnte. Allerdings befanden sich in der 2000er-Kohorte beispielsweise deutlich weniger Patienten als in der 1990er-Kohorte.

Insgesamt ist es also möglich, dass die Zunahme der PD-Prävalenz in den nächsten Jahren geringer ausfallen könnte als derzeit noch weitläufig angenommen wird. Mangels weiterer Evidenz wird aber im Rahmen dieses Dossiers weiterhin von einer geschätzten Zunahme von 1,5 % pro Jahr ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Opicapon (in Kombination mit L-DOPA/DDCI)	53 185 (45 207 – 61 163) [1]	53 185 (45 207 – 61 163) [1, 2]

[1] Gemäß der Nutzenbewertung zu Safinamid wird von einer Unsicherheit von +/- 15 % ausgegangen [46, 47].
[2] Die Zielpopulation wurde mittels Angaben des Morbi-RSA (HMG235 [49]) ermittelt, diese Angaben beziehen sich bereits auf die GKV-Population.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Opicapon ist in Kombination mit L-DOPA/DDCI zugelassen für erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung (PD) mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die unter der bestehenden Therapie nicht stabilisiert werden können. Die Zielpopulation sind somit nur Patienten, die bereits mit L-DOPA/DDCI behandelt werden und an motorischen Fluktuationen leiden.

Die Anzahl der Patienten in Tabelle 3-12 beruht auf der Anzahl der Patienten mit Morbus Parkinson und Dauermedikation gemäß Morbi-RSA-Angaben für das Jahr 2015 (146 112 Patienten; Tabelle 3-5) [48, 49]. Da nur Patienten mit motorischen Fluktuationen für die Therapie mit Opicapon in Frage kommen, wird entsprechend der Nutzenbewertung von Safinamid ein Anteil von ungefähr 40 % berücksichtigt (58 445 Patienten; Tabelle 3-7) [46,

47]. Gemäß dem Vorgehen des IQWiG wird außerdem wiederum ein Anteil von 91 % dieser Patienten herangezogen, da dies den geschätzten Anteil der Patienten mit L-DOPA/DDCI-Behandlung ausmacht (53 185 Patienten; Tabelle 3-8) [46]. Berücksichtigt man eine geschätzte Unsicherheit von 15 %, deren Ausmaß ebenfalls der IQWiG-Nutzenbewertung zu Safinamid entnommen ist, ergibt sich eine geschätzte Patientenzahl von 45 207 – 61 163 mit einer mittleren Zahl von 53 185 Patienten [46].

Da diese Daten auf dem Morbi-RSA beruhen, liegen bereits GKV-versicherte Patienten vor, somit entspricht die Zielpopulation der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Opicapon ist nur für erwachsene PD-Patienten zugelassen. Da PD aber nur bei erwachsenen Personen, meist im höheren Alter, auftritt, wird die gesamte aus dem Morbi-RSA ermittelte Population herangezogen, ohne einen potentiellen Anteil an minderjährigen Patienten abzuziehen.

Letztlich ergibt sich somit für die Zielpopulation von Opicapon eine Anzahl von 53 185 (45 207 – 61 163) GKV-versicherten, erwachsenen PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen und einer Behandlung mit L-DOPA/DDCI in Deutschland (Tabelle 3-12).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Opicapon (in Kombination mit L-DOPA/DDCI)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die bereits mit L-DOPA/DDCI behandelt werden und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommt.	beträchtlich	53 185 (45 207 – 61 163)[1]
[1] Gemäß der Nutzenbewertung zu Safinamid wird von einer Unsicherheit von +/- 15 % ausgegangen [46, 47].			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der GKV mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der in Tabelle 3-12 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten der Zielpopulation. Die Herleitung beruht auf den Angaben des Morbi-RSA und der Nutzenbewertung von Safinamid [46, 47, 49]. Subgruppenanalysen haben keinen Hinweis auf Interaktion gezeigt und somit gilt der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation. Für diese Patienten besteht, wie in Modul 4 hergeleitet, ein geringer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Opicapon. Die Erläuterung und Ergebnisse dazu finden sich in Modul 4A.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte mit Hilfe von nationalen und internationalen Leitlinien sowie weiteren Publikationen, die einer nicht-systematischen, orientierenden Handsuche von Februar 2016 entstammen. Es wurde nach „Parkinson-Krankheit“ gesucht.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz wurden anhand einer orientierten Handsuche im März 2016 auf nationalen, öffentlichen und offiziellen Quellen (RKI, IQWiG, G-BA, BVA) ermittelt. Es wurde nach „Parkinson“ gesucht. Hierbei wurden insbesondere die Homepage des BVA zum Morbi-RSA sowie die Dokumente der Nutzenbewertung von Safinamid herangezogen, da diese Quellen die Kriterien der Dossiervorgabe – öffentlich, auf

Deutschland bezogen und offiziell – erfüllen. Ergänzend wurde eine Publikation von April 2016 herangezogen.

Die Suche wird für den Abgabezeitpunkt des Dossiers zum 1. Oktober 2016 als aktuell und repräsentativ erachtet, da nicht zu erwarten ist, dass sich epidemiologische Daten sowie die Beschreibung des Krankheitsbildes einer chronischen Erkrankung wie PD über einen kurzen Zeitraum von wenigen Monaten maßgeblich verändern. Sofern Fachinformation herangezogen wurden, wurde deren Aktualität im September 2016 überprüft.

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. DGN (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie. [Zugriff: 03.05.2016]. URL: http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom.
2. Connolly BS, Lang AE (2014): Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. JAMA; 311(16):1670-83.
3. SIGN (2010): Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://www.sign.ac.uk.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992): Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 55(3):181-4.
5. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I, Fon E, Martin W, et al. (2012): Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci; 39 (4 Suppl 4):S1-30.
6. NICE (2006): Parkinson's disease in over 20s: diagnosis and management. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://nice.org.uk/guidance/cg35.
7. Jankovic J, Tolosa E (2015): Etiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease. In: Elfrank J: Parkinson's Disease & Movement Disorders. Wolters Kluwer; 51 - 64.
8. Schulz JB (2007): Wenn die Begleitsymptome das Bild beherrschen - Parkinson heißt mehr als motorische Defizite. Der Neurologe-Psychiater; 12:43-5.
9. 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.
10. Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A (2009): Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Dtsch Arztebl International; 1(1):24(a-j)-5.
11. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. (2013): Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol; 20(1):5-15.
12. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al. (2015): Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease:

Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism & related disorders; 21(10):1133-44.
13. 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.
14. 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.
15. Stacy M, Hauser R (2006): Development of a Patient Questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. J Neural Transm; 114(2):211-7.
16. Eggert K, Oertel WH, Reichmann H (2015): AWMF S2k-Leitlinie: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome_Diagnostik_Therapie_2012_verlaengert.pdf.
17. Bhidayasiri R, Tarsy D (2012): Chapter 2: Parkinson's Disease: Hoehn and Yahr Scale. In: Movement Disorders: A Video Atlas. Current Clinical Neurology: Springer; 4-5.
18. PD Workbook (2006): The WEMOVE Clinicians' Guide to Parkinson's Disease - Unified PD Rating Scale. [Zugriff: 17.02.2016]. URL: http://img.medscape.com/fullsize/701/816/58977_UPDRS.pdf.
19. International PD Non-Motor Group (n.a.): PD NMS Questionnaire. [Zugriff: 17.02.2016]. URL: http://www.pdnmg.com/imagelib/pdf/nms-quest.pdf.
20. International PD Non-Motor Group (n.a.): Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease. [Zugriff: 17.02.2016]. URL: http://www.pdnmg.com/imagelib/pdf/nms-scale08.pdf.
21. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. (2004): Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. Mov Disord; 19(9):1020-8.
22. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ (2002): Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. Mov Disord; 17(5):867-76.
23. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. (2007): Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. Mov Disord; 22(1):41-7.
24. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's D (2003): The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Mov Disord; 18(7):738-50.
25. Archimedes Pharma (2010): Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
26. 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.
27. Desitin (2006): Clarium® 50 mg; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
28. 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.

29. GSK (2008): REQUIP-MODUTAB® Fachinformation. Stand: 11/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
30. Ratiopharm GmbH (2010): Pramipexol-Ratiopharm® Tabletten; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
31. Ratiopharm GmbH (2013): Pramipexol-Ratiopharm® Retardtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
32. Poewe W, Antonini A (2015): Novel formulations and modes of delivery of levodopa. Mov Disord; 30(1):114-20.
33. 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.
34. Hormosan Pharma (2015): Rasagilin-Hormosan 1 mg Tablette; Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
35. Teva (1995/1997): Selegilin-Teva® 5mg/-10 mg Tabletten Fachinformation. Stand: 02/2008 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
36. Zambon (2015): Xadago 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
37. Bial (2016): Ongentys 50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 07/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
38. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (1997): Tasmar 100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
39. Neuraxpharm (2012): Entacapon-neuraxpharm 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
40. 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.
41. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. (2000): Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology; 54(11 Suppl 5):S21-3.
42. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. (2011): Cost of disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol; 21(10):718-79.
43. GBE-Bund (2016): Bevölkerung am Jahresende (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990). [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.gbe-bund.de/.
44. Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, et al. (2015): Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 0:1-6.
45. Kaasinen V, Vahlberg T, Suominen S (2015): Increasing age-adjusted male-to-female incidence ratio of Parkinson's disease. Mov Disord; 30(2):286-8.
46. IQWiG (2015): Safinamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung Nr. 319, A15-18 (Stand 13.08.2015). [Zugriff: 22.02.2016]. URL: www.g-ba.de.
47. G-BA (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Safinamid (vom 5. Nov. 2015). [Zugriff: 22.02.2016]. URL: www.g-ba.de.
48. BVA (2015): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2015; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien - HMG-Bezeichnungen, Ausgleichsjahr 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/I

nfo-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2015.xlsx.

49. BVA (2015): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2015.xlsx.
50. BMG (2015): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2015. [Zugriff: 25.02.2016]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf.
51. BVA (2015): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2015; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien - Krankheitsauswahl, Ausgleichsjahr 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2015.xlsx.
52. BVA (2015): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2015; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien - Zuordnung ICD-DXG-MG, Ausgleichsjahr 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2015.xlsx.
53. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2013): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2012. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301127015.xlsx?__blob=publicationFile.
54. BVA (2014): Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2015; Anlage 1: ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx-(DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)G) für das Ausgleichsjahr 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2015/Festlegung_Klassifikationsmodell_2015.zip.
55. GBE-Bund (2016): Bevölkerung am Jahrensende (Zensus 2011). [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=37063653&nummer=10&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=93440814.
56. BVA (2012): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2012. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2012.xls.

57. BVA (2013): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2013. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2013.xls.
58. BVA (2014): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2014. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2014.xlsx.
59. BVA (2014): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2014; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien - Zuordnung ICD-DXG-MG, Ausgleichsjahr 2014. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2014.xlsx.
60. BVA (2013): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2013; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien - Zuordnung ICD-DXG-MG, Ausgleichsjahr 2013. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2014.xlsx.
61. BVA (2012): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2012; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien - Zuordnung ICD-DXG-MG, Ausgleichsjahr 2012. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2014.xlsx.
62. Darweesh SK, Koudstaal PJ, Stricker BH, Hofman A, Ikram MA (2016): Trends in the Incidence of Parkinson Disease in the General Population: The Rotterdam Study. Am J Epidemiol; 183(11):1018-26.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	1 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
COMT-Hemmer				
Entacapon (Neuraxpharm®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	3 – 4 x täglich [1]	kontinuierlich (365)	1
Tolcapon (Tasmar®)		3 x täglich	kontinuierlich (365)	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Non-Ergot-Dopaminagonisten				
Ropinirol (Ropinirol Neuraxpharm® Ropinirol 1 A Pharma®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	3 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Ropinirol Retardformulierung (Ropinirol Aurobindo®)		1 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Pramipexol (Pramipexol Ratiopharm®, Pramipexol Neuraxpharm®)		3 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Pramipexol Retardformulierung (Pramipexol Ratiopharm®, OPRYMEA®)		1 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Piribedil (CLARIUM®)		3 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Rotigotin (LEGANTO®)		1 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®) [2]		1 – 10 x täglich als Injektion [3]	kontinuierlich (365)	1
MAO-B-Hemmer				
Selegilin (Selegilin AL®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	1 – 2 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Rasagilin (Rasagilin Hormosan®)		1 x täglich	kontinuierlich (365)	1
Safinamid (Xadago®)		1 x täglich	kontinuierlich (365)	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

[1] Laut Fußnote 7 (S. 15) im G-BA Beschluss zu Safinamid kann „*Entacapon bis zu 10-mal genommen werden. Entacapon wird zusammen mit jeder Dosis Levodopa/Carbidopa oder Levodopa/Benserazid eingenommen. Der Behandlungsmodus sowie die Verbrauchsspanne ergeben sich somit aus dem Behandlungsmodus der Levodopa-Therapie"*. Laut Fachinformationen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa, muss die Tagesdosis in jeweils mindestens 4 Einzeldosen beziehungsweise mindestens 3 bis 4 Einzeldosen verteilt werden. Aus diesen Gründen sollte Entacapon 3 – 4 x pro Tag eingenommen werden.

[2] Apomorphin wird in Modul 3A und 3B aufgeführt, da der Wirkstoff als Dopaminagonist zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dieses

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Anwendungsgebietes zählt. Im Modul 3A werden der Verbrauch und die Kosten von Apomorphin als Injektion dargestellt. Patienten, die mit intermittierenden Injektionen insgesamt noch keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen oder viele und häufige Injektionen (mehr als 10 pro Tag) benötigen, können laut Fachinformation mittels einer Minipumpe und/ oder Spritzenpumpe auf die subkutane Dauerinfusion ein- oder umgestellt werden. Dies trifft auf Patienten im Spätstadium, die für die tiefe Hirnstimulation, LCIG oder Apomorphin in Frage kommen, zu. Deswegen werden der Verbrauch und die Kosten von Apomorphin als Infusion mittels einer Arzneimittelpumpe nur in Modul 3B dargestellt. [3] Laut Fachinformation wird Apomorphin subkutan als intermittierende Bolusinjektion angewendet [1]. Apomorphin kann auch mit Hilfe einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe als subkutane Dauerinfusion verabreicht werden, wenn mehr als 10 einzelne Injektionen pro Tag benötigt werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Opicapon (Ongentys®)

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.

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Opicapon [2]. Opicapon wird 1 x täglich verabreicht und die Behandlung erfolgt kontinuierlich. In der Fachinformation wird keine maximale Therapiedauer angegeben. Dementsprechend wird die Behandlung mit Opicapon als eine kontinuierliche Dauertherapie betrachtet, die rechnerisch ein Jahr mit 365 Behandlungstagen umfasst.

Zweckmäßige Therapie

Der G-BA hat folgende Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert:

- Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer,

oder

- Non-Ergot-Dopaminagonisten,

oder

- Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer

In der Kostendarstellung sind daher die Kosten für jede Wirkstoffklasse anzugeben.

Die Kostenberechnung erfolgt auf Basis einzelner Packungen, die einem Wirkstoff zugeordnet sind. Unterscheiden sich die Kosten je Wirkstoff, dann ergeben sich die Kosten je Wirkstoffklasse als Spanne, die sich aus den Kosten der Therapien mit dem einzelnen Wirkstoff bestimmen.

Die Patienten in der Zielpopulation sind mit einer stabilen Dosis von L-DOPA eingestellt. L-DOPA wird zusammen mit einem peripheren Decarboxylase-Hemmer (Carbidopa oder Benserazid) in einer fixen Kombination verabreicht. Zusätzlich sind bei Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können, aber für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen, folgende Wirkstoffe angezeigt:

COMT-Hemmer:

- Entacapon (generisch, Tabletten): Laut Fachinformation wird Entacapon in Kombination mit L-DOPA/DDCI (Benserazid oder Carbidopa) eingenommen [3]. Die empfohlene Höchstdosis von Entacapon beträgt 200 mg zehnmal täglich. Laut Fußnote 7 auf Seite 15 des G-BA Beschlusses zu Safinamid [4] ergeben sich für Entacapon „*der Behandlungsmodus sowie die Vebrauchsspanne […] somit aus dem Behandlungsmodus der Levodopa Therapie*". Laut Fachinformationen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa muss die Tagesdosis in jeweils mindestens 4 Einzeldosen beziehungsweise mindestens 3 bis 4 Einzeldosen verteilt werden [5, 6]. Aus diesen Gründen sollte Entacapon 3 – 4 x pro Tag eingenommen werden[4].

- Tolcapon (Tasmar®, Tabletten): Laut Fachinformation wird Tolcapon 3 x pro Tag verabreicht. Allerdings darf Tolcapon aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschaden nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu L-DOPA/DDCI betrachtet werden [7].

Non-Ergot-Dopaminagonisten:

- Ropinirol (generisch, Tabletten oder Retardtabletten): Ropinirol steht als Standardformulierung und Retardformulierung zur Verfügung. Laut Fachinformationen wird die Standardformulierung Ropinirol 3 x pro Tag und die Retardformulierung 1 x täglich eingenommen [8-10].

- Pramipexol (generisch, Tabletten oder Retardtabletten): Pramipexol steht als Standardformulierung und Retardformulierung zur Verfügung. Laut Fachinformationen wird die Standardformulierung Pramipexol 3 x pro Tag und die Retardformulierung 1 x täglich eingenommen [11-13].

- Piribedil (generisch, Retardtabletten): Laut Fachinformation wird Piribedil 3 x pro Tag eingenommen [14].

[4] Eine Fixkombination von Levodopa/Carbidopa/Entacapon ist auf dem deutschen Markt verfügbar. Sie wird hier nicht weiter ausgeführt, da sie laut Fachinformation von Stalevo® für gewöhnlich „*bei Patienten angewendet werden [soll], die bisher mit Standardpräparaten von Levodopa/DDC-Hemmer und Entacapon in entsprechenden Dosen behandelt wurden*". Bei der Umstellung von derzeit nicht mit Entacapon behandelten Patienten auf die Fixkombination „*kann die Einleitung einer Behandlung (…) erwogen werden*". Daher ist sie bei der Zielpopulation von Opicapon „Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Motorfluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können", nicht regelhaft einzusetzen.

- Rotigotin (generisch, transdermale Pflaster): Laut Fachinformation wird täglich eine Einzeldosis verabreicht [15].

- Apomorphin[5] (generisch, Injektions-Infusionslösung): Laut Fachinformation werden täglich 1 – 10 einzelne Injektionen verabreicht [1]. Patienten, die mit intermittierenden Injektionen insgesamt noch keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen oder viele häufige Injektionen (mehr als 10 pro Tag) benötigen, können mittels einer Minipumpe und/ oder Spritzenpumpe auf die subkutane Dauerinfusion ein- oder umgestellt werden.

MAO-B-Hemmer:

- Selegilin (generisch, Tabletten): Laut Fachinformation wird Selegilin 1 bis 2 x pro Tag eingenommen [16].[6]

- Rasagilin (generisch, Tabletten): Laut Fachinformation wird Rasagilin 1 x täglich eingenommen [17].

- Safinamid (Xadago®, Tabletten): Laut Fachinformation wird Safinamid 1 x pro Tag eingenommen [18].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

[5] Apomorphin wird in Modul 3A und 3B aufgeführt, da der Wirkstoff in der Niederschrift des G-BA explizit erwähnt wurde. Im Modul 3A werden der Verbrauch und die Kosten Apomorphin als Injektion dargestellt. Patienten, die mit intermittierenden Injektionen insgesamt noch keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen oder viele und häufige Injektionen (mehr als 10 pro Tag) benötigen, können laut Fachinformation mittels einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe auf die subkutane Dauerinfusion ein- oder umgestellt werden. Dies trifft auf Patienten im Spätstadium, die für die tiefe Hirnstimulation, LCIG oder Apomorphin in Frage kommen, zu. Deswegen werden der Verbrauch und die Kosten von Apomorphin als Infusion mittels einer Arzneimittelpumpe nur in Modul 3B dargestellt.

[6] Vollständigkeitshalber wird der Wirkstoff Selegilin dargestellt. Jedoch ist dieser Wirkstoff nicht relevant und auch nicht als Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Opicapon zu betrachten, u.a. da keine Versorgungsdaten verfügbar sind, da es nicht zu den 3000 meist-verordneten Arzneimitteln gehört.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
COMT-Hemmer			
Entacapon (Neuraxpharm®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	3 – 4 x täglich [1]	365
Tolcapon (Tasmar®)		3 x täglich	365
Non-Ergot-Dopaminagonisten			
Ropinirol (Ropinirol Neuraxpharm® Ropinirol 1 A Pharma®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	3 x täglich	365
Ropinirol Retardformulierung (Ropinirol Aurobindo®)		1 x täglich	365
Pramipexol (Pramipexol Ratiopharm®, Pramipexol Neuraxpharm®)		3 x täglich	365
Pramipexol Retardformulierung (Pramipexol Ratiopharm®, OPRYMEA®)		1 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Piribedil (CLARIUM®)		3 x täglich	365
Rotigotin (LEGANTO®)		1 x täglich	365
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®) [2]		1 – 10 x täglich [3]	365
MAO-B-Hemmer			
Selegilin (Selegilin AL®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	1 – 2 x täglich	365
Rasagilin (Rasagilin Hormosan®)		1 x täglich	365
Safinamid (Xadago®)		1 x täglich	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

[1] Laut Fußnote 7 (S. 15) im G-BA Beschluss zu Safinamid kann „*Entacapon bis zu 10-mal genommen werden. Entacapon wird zusammen mit jeder Dosis Levodopa/Carbidopa oder Levodopa/Benserazid eingenommen. Der Behandlungsmodus sowie die Verbrauchsspanne ergeben sich somit aus dem Behandlungsmodus der Levodopa-Therapie"*. Laut Fachinformationen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa, muss die Tagesdosis in jeweils mindestens 4 Einzeldosen beziehungsweise mindestens 3 bis 4 Einzeldosen verteilt werden. Aus diesen Gründen sollte Entacapon 3 – 4 x pro Tag eingenommen werden.

[2] Apomorphin wird in Modul 3A und 3B aufgeführt, da der Wirkstoff in der Niederschrift des G-BA expliziert erwähnt wurde. Im Modul 3A werden der Verbrauch und die Kosten Apomorphin als Injektion dargestellt. Patienten, die mit intermittierenden Injektionen insgesamt noch keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen oder viele und häufige Injektionen (mehr als 10 pro Tag) benötigen, können laut Fachinformation mittels einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe auf die subkutane Dauerinfusion ein- oder umgestellt werden. Dies trifft auf Patienten im Spätstadium, die für die tiefe Hirnstimulation, LCIG oder Apomorphin in Frage kommen, zu. Deswegen werden der Verbrauch und die Kosten von Apomorphin als Infusion mittels einer Arzneimittelpumpe nur in Modul 3B dargestellt.

[3] Laut Fachinformation wird Apomorphin subkutan als intermittierende Bolusinjektion angewendet. Apomorphin kann auch mit Hilfe einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe als subkutane Dauerinfusion verabreicht werden, wenn mehr als 10 einzelnen Injektionen pro Tag benötigt werden [1].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arznei-mittelpumpe noch nicht in Frage kommen	365	1 Hartkapsel à 50 mg (50 mg)	365 Hartkapseln (18 250 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
COMT-Hemmer				
Entacapon (Neuraxpharm®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arznei-mittelpumpe noch nicht in Frage kommen	365	3 Tabletten à 200 mg – 4 Tabletten à 200 mg (600 – 800 mg)	1095 – 1460 Tabletten (219 000 – 292 000 mg)
Tolcapon (Tasmar®)		365	3 Tabletten à 100 mg (300 mg)	1095 Tabletten (109 500 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Non-Ergot-Dopaminagonisten				
Ropinirol (Ropinirol Neuraxpharm® Ropinirol 1 A Pharma®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arznei-mittelpumpe noch nicht in Frage kommen	365	3 Tabletten à 1 mg – 6 Tabletten à 4 mg (3 – 24 mg)	1095 – 2190 Tabletten (1095 – 8760 mg)
Ropinirol Retardformulierung (Ropinirol Aurobindo®)		365	1 Tablette à 4 mg – 3 Tabletten à 8 mg (4 – 24 mg)	365 – 1095 Tabletten (1460 – 8760 mg)
Pramipexol (Pramipexol Ratiopharm®, Pramipexol Neuraxpharm®)		365	3 Tabletten à 0,5 mg – 3 Tabletten à 1,5 mg[1] (1,5 – 4,5 mg)	1095 Tabletten (547,5 – 1642,5 mg)
Pramipexol Retardformulierung (Pramipexol Ratiopharm®, OPRYMEA®)		365	1 Tablette à 1,5 mg – 1 Tablette à 4,5 mg (1,5 – 4,5 mg)	365 Tabletten (547,5 – 1642,5 mg)
Piribedil (CLARIUM®)		365	3 Tabletten à 50 mg – 5 Tabletten à 50 mg (150 – 250 mg)	1095 – 1825 Tabletten (54 750 – 91 250 mg)
Rotigotin (LEGANTO®)		365	1 Pflaster à 4 mg – 2 Pflaster à 8 mg (4 – 16 mg)	365 – 730 Pflaster (1460 – 5840 mg)
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)		365	1 Ampulle à 50 mg – 2 Ampullen à 50 mg (3 – 100 mg)	365 – 730 Ampullen (1095 – 36 500 mg)
MAO-B-Hemmer				
Selegilin (Selegilin AL®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-	365	1 Tablette à 5 mg[2] – 1 Tablette à 10 mg[2] (5 – 10 mg)	365 Tabletten (1825 – 3650 mg)
Rasagilin (Rasagilin Hormosan®)		365	1 Tablette à 1 mg (1 mg)	365 Tabletten (365 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Safinamid (Xadago®)		365	1 Tablette à 50 mg - 1 Tablette à 100 mg (50 – 100 mg)	365 Tabletten (18 250 – 36 500 mg)
[1] Salzform [2] Laut Fachinformation beträgt die Anfangsdosis gewöhnlich 5 mg bis 10 mg, wobei die maximale Erhaltungsdosis von 10 mg nicht überschritten werden darf. Dies entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 5 – 10 mg. Die untere Spanne kann für die gesetzliche Krankenversicherung kostenminimal mit einer Tablette mit der Wirkstärke 5 mg erreicht werden und die obere Spanne kann für die gesetzliche Krankenversicherung kostenminimal mit einer Tablette mit der Wirkstärke 10 mg erreicht werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Opicapon (Ongentys®)

Laut Fachinformation wird eine Hartkapsel täglich verabreicht [2]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 Hartkapseln pro Jahr (= 1 x 365 Tage) mit insgesamt 18 250 mg (= 50 mg x 365 Tage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat folgende Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert:

– COMT-Hemmer,

oder

– Non-Ergot-Dopaminagonisten,

oder

– MAO-B-Hemmer

Deshalb sind in der Kostendarstellung die Kosten je Wirkstoffklasse anzugeben.

Die Kostenberechnung erfolgt auf Basis einzelner Packungen, die einem Wirkstoff zugeordnet sind. Unterscheiden sich die Kosten je Wirkstoff, dann ergeben sich die Kosten je

Wirkstoffklasse als Spanne, die sich aus den Kosten der Therapien mit dem einzelnen Wirkstoff bestimmen.

COMT-Hemmer

Für den Wirkstoff Entacapon wird dieses laut Fachinformation mit L-DOPA/DDCI-Hemmer (Benserazid oder Carbidopa) eingenommen [3]. Die empfohlene Höchstdosis von Entacapon beträgt 200 mg zehnmal täglich. Laut Fußnote 7 des G-BA Beschlusses zu Safinamid (S. 15) ergeben sich für Entacapon „*der Behandlungsmodus sowie die Vebrauchsspanne […] aus dem Behandlungsmodus der Levodopa-Therapie*". Laut Fachinformationen von Levodopa/Benserazid und Levodopa/Carbidopa muss die Tagesdosis in jeweils mindestens 4 Einzeldosen beziehungsweise mindestens 3 bis 4 Einzeldosen verteilt werden. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne für Entacapon von 600 – 800 mg. Daraus ergibt sich eine Jahresverbrauchspanne von 1095 – 1460 Tabletten pro Jahr (= 3 Tabletten x 365 Tage – 4 Tabletten x 365 Tage) mit insgesamt 219 000 – 292 000 mg (= 600 mg x 365 Tage – 800 mg x 365 Tage).

Für den Wirkstoff Tolcapon (Tasmar®) sollte laut Fachinformation 3 x pro Tag eine Tablette verabreicht werden [7]. Dies entspricht einem täglichen Verbrauch von 300 mg (3 Tabletten x 100 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1095 Tabletten pro Jahr (= 3 Tabletten x 365 Tage) mit insgesamt 109 500 mg (= 300 mg x 365 Tage).

Non-Ergot-Dopaminagonisten

Für die Standardformulierung des Wirkstoffes Ropinirol kann laut Fachinformation ein Ansprechen auf die Behandlung ab einer Dosierung von 3 mg/Tag erwartet werden, wobei eine Steigerung der Dosis auf 24 mg/Tag zulässig ist [8, 10]. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 3 – 24 mg. Laut Fachinformation soll die tägliche Dosis über 3 Gaben verteilt werden. Die untere Spanne von 3 mg kann mit der Gabe 3 x pro Tag von einer Tablette mit der Wirkstärke 1 mg erreicht werden. Die obere Spanne von 24 mg kann mit der Gabe 3 x pro Tag von 2 Tabletten mit der Wirkstärke 4 mg erreicht werden. Daraus ergibt sich eine Jahresverbrauchspanne von 1095 – 2190 Tabletten pro Jahr (= 3 Tabletten x 365 Tage – 6 Tabletten x 365 Tage) mit insgesamt 1095 – 8760 mg (= 3 mg x 365 Tage – 24 mg x 365 Tage).

Für die Retardformulierung des Wirkstoffes Ropinirol kann laut Fachinformation ein Ansprechen auf die Behandlung bei einer Dosierung von 4 mg einmal täglich gesehen werden, wobei die maximale Tagesdosis 24 mg beträgt [9]. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 4 – 24 mg. Die untere Spanne von 4 mg kann mit der Einzelgabe von einer Tablette mit der Wirkstärke 4 mg erreicht werden. Die obere Spanne von 24 mg kann mit der Einzelgabe von 3 Tabletten mit der Wirkstärke 8 mg erreicht werden. Daraus ergibt sich eine Jahresverbrauchspanne von 365 – 1095 Tabletten pro Jahr (= 1 Tablette x 365 Tage – 3 Tabletten x 365 Tage) mit insgesamt 1460 – 8760 mg (= 4 mg x 365 Tage – 24 mg x 365 Tage).

Für die Standardformulierung des Wirkstoffes Pramipexol beträgt laut Fachinformation die Tagesgesamtdosis 1,5 mg/Tag (Salzform[7]), wobei eine Höchstdosis von 4,5 mg/Tag (Salzform) erreicht werden kann [11, 13]. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 1,5 – 4,5 mg. Laut Fachinformation soll die tägliche Dosis über 3 Gaben verteilt werden. Die untere Spanne von 1,5 mg (Salzform) kann mit der Gabe 3 x pro Tag von einer Tablette mit der Wirkstärke 0,5 mg (Salzform) erreicht werden. Die obere Spanne von 4,5 mg (Salzform) kann mit der Gabe 3 x pro Tag von einer Tablette mit der Wirkstärke 1,5 mg (Salzform) erreicht werden. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1095 Tabletten pro Jahr (= 3 Tabletten x 365 Tage) mit insgesamt 547,5 – 1642,5 mg (= 1,5 mg x 365 Tage – 4,5 mg x 365 Tage).

Für die Retardformulierung des Wirkstoffes Pramipexol beträgt laut Fachinformation die Tagesgesamtdosis 1,5 mg/Tag (Salzform), wobei eine Höchstdosis von 4,5 mg/Tag (Salzform) erreicht werden kann [12]. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 1,5 – 4,5 mg. Die untere Spanne von 1,5 mg (Salzform) kann mit der Einzelgabe von einer Tablette mit der Wirkstärke 1,5 mg erreicht werden. Die obere Spanne von 4,5 mg kann mit der Einzelgabe von einer Tablette mit der Wirkstärke 4,5 mg (Salzform) erreicht werden. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 Tabletten pro Jahr (= 1 Tablette x 365 Tage) mit insgesamt 547,5 – 1642,5 mg (= 1,5 mg x 365 Tage – 4,5 mg x 365 Tage).

Für den Wirkstoff Piribedil können laut Fachinformation 150 mg bis 250 mg auf 3 Einzelgaben verteilt eingenommen werden, was der Einnahme von 3 bis 5 Tabletten mit der Wirkstärke 50 mg pro Tag entspricht [14]. Daraus ergibt sich eine Jahresverbrauchspanne von 1095 - 1825 Tabletten pro Jahr (= 3 Tabletten x 365 Tage – 5 Tabletten x 365 Tage) mit insgesamt 54 750 – 91 250 mg (= 150 mg x 365 Tage – 250 mg x 365 Tage).

Für den Wirkstoff Rotigotin kann laut Fachinformation für Patienten mit fortgeschrittener PD-Erkrankung mit Fluktuationen eine Dosis von 4 mg/24 h bzw. 6 mg/24 h ausreichend sein, wobei die Höchstdosis 16 mg/24 h beträgt [15]. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 4 – 16 mg. Laut Fachinformation können, um bei Dosierungen über 8 mg/24h die endgültige Dosis zu erzielen, mehrere Pflaster angewendet werden. Die untere Spanne von 4 mg kann mit der Anwendung eines 4 mg/24 h-Pflasters erreicht werden. Die obere Spanne von 16 mg kann mit der Anwendung von zwei 8 mg/24 h-Pflaster erreicht werden. Daraus ergibt sich eine Jahresverbrauchspanne von 365 – 730 Pflastern pro Jahr (= 1 Pflaster x 365 Tage – 2 Pflaster x 365 Tage) mit insgesamt 1460 – 5840 mg (= 4 mg x 365 Tage – 16 mg x 365 Tage).

Für den Wirkstoff Apomorphin können laut Fachinformation für Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung zur Behandlung behindernder motorischer Fluktuationen 1 bis 10 einzelne Injektionen täglich verabreicht werden [1]. Patienten, die mit

[7] Laut Fachinformation beziehen sich „*die in der Literatur veröffentlichten Dosierungen von Pramipexol auf die Salzform*“ [11, 13]. Eine Pramipexol Tablette 0,35 mg (Base) enthält 0,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O (Salzform) und eine Tablette 1,1 mg Pramipexol (Base) 1,5 mg Pramipexoldihydrochlorid 1 H_2O (Salzform).

intermittierenden Injektionen insgesamt noch keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen oder viele häufige Injektionen (mehr als 10 pro Tag) benötigen, können mittels einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe auf die subkutane Dauerinfusion ein- oder umgestellt werden. Die Fachinformation empfiehlt, eine Tagesdosis von 100 mg Apomorphin und bei den einzelnen Bolusinjektionen eine Dosis von 10 mg pro Stunde nicht zu überschreiten. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 3 – 100 mg. Die untere Spanne von 3 mg kann mit dem Einsatz von einer Ampulle à 5 ml erreicht werden[8]. Die obere Spanne von 100 mg kann mit dem Einsatz von zwei Ampullen à 5 ml erreicht werden. Daraus ergibt sich eine Jahresverbrauchspanne von 365 – 730 Ampullen pro Jahr (= 1 Ampulle x 365 Tage – 2 Ampullen x 365 Tage) mit insgesamt 1095 – 36 500 mg (= 3 mg x 365 Tage – 100 mg x 365 Tage).

MAO-B-Hemmer

Für den Wirkstoff Selegilin beträgt laut Fachinformation die Anfangsdosis gewöhnlich 5 bis 10 mg, wobei die maximale Erhaltungsdosis von 10 mg nicht überschritten werden darf [16]. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 5 – 10 mg. Laut Fachinformation sollte Selegilin 1 – 2 x pro Tag eingenommen werden. Die untere Spanne kann mit einer Tablette mit der Wirkstärke 5 mg erreicht werden und die obere Spanne mit einer Tablette mit der Wirkstärke 10 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 Tabletten pro Jahr (= 1 Tablette x 365 Tage) mit insgesamt 1825 – 3650 mg (= 5 mg x 365 Tage – 10 mg x 365 Tage).

Der Wirkstoff Rasagilin wird laut Fachinformation 1 mg einmal täglich eingenommen [17]. Dies entspricht einem täglichen Verbrauch von 1 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 Tabletten pro Jahr (= 1 Tablette x 365 Tage) mit insgesamt 365 mg (= 1 mg x 365 Tage).

Bei dem Wirkstoff Safinamid (Xadago®) sollte laut Fachinformation die Behandlung mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden [18]. Die Tagesdosis kann je nach individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden. Das entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 50 – 100 mg. Laut Fachinformation wird Safinamid 1 x pro Tag eingenommen. Die untere Spanne kann mit einer Tablette mit der Wirkstärke 50 mg erreicht werden und die obere Spanne mit der Einnahme einer Tablette mit der Wirkstärke 100 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 Tabletten pro Jahr (= 1 Tablette x 365 Tage) mit insgesamt 18 250 – 36 500 mg (= 50 mg x 365 Tage – 100 mg x 365 Tage).

[8] Laut Fachinformation von Apomorphin wird bei einem Verbrauch von 3 mg täglich eine Ampulle pro Tag eingesetzt, was zum Verwurf des restlichen Inhalts der Ampulle führt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Opicapon	Ongentys®, 50 mg, Hartkapseln, PZN: 12420428, n = 90 AVP: 543,52 €	512,27 €
	Ongentys®, 50 mg, Hartkapseln, PZN: 12420411, n = 30, N2 AVP: 188,50 €	176,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
COMT-Hemmer		
Entacapon	Entacapon Neuraxpharm®, 200 mg, Filmtabletten, PZN: 09923108, n = 175, N3 AVP: 245,00 €	232,12 €
Tolcapon	TASMAR®, 100 mg, Filmtabletten, PZN: 10980844, n = 200, N3 AVP: 444,87 €	390,06 €
Non-Ergot-Dopaminagonisten		
Ropinirol	Ropinirol Neuraxpharm®, 1 mg, Filmtabletten, PZN: 00474790, n = 84, N3 Festbetrag (AVP): 60,11 €	56,23 €
	Ropinirol 1A Pharma®, 4 mg, Filmtabletten, PZN: 09062474, n = 84, N3 Festbetrag (AVP): 199,29 €	197,52 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Ropinirol Retardformulierung	Ropinirol Aurobindo®, 4 mg, Retardtabletten, PZN: 11167789, n = 84, N3 Festbetrag (AVP): 199,29 €	182,63 €
	Ropinirol Aurobindo®, 8 mg, Retardtabletten, PZN: 11167826, n = 84, N3 Festbetrag (AVP): 379,65 €	348,72 €
Pramipexol	Pramipexol ratiopharm®, 0,35 mg (0,5 mg Salzform), Tabletten, PZN: 06492079, n = 100, N3 Fesbetrag (AVP): 63,02 €	61,25 €
	Pramipexol neuraxpharm®, 1,1 mg (1,5 mg Salzform), Tabletten, PZN: 07409353, n = 100, N3 Festbetrag (AVP): 172,78 €	171,01 €
Pramipexol Retardformulierung	Pramipexol Ratiopharm®, 1,05 mg (1,5 mg Salzform), Retardtabletten, PZN: 10072199, n = 100, N3 Festbetrag (AVP): 172,78 €	171,01 €
	OPRYMEA®, 3,15 mg (4,5 mg Salzform), Retardtabletten, PZN: 10090702, n = 100, N3 Festbetrag (AVP): 514,01 €	472,45 €
Piribedil	CLARIUM®, 50 mg, Retardtabletten, PZN: 06159440, n = 200, N3 AVP: 585,46 €	551,88 €
Rotigotin	LEGANTO®, 4 mg/24 h, transdermale Pflaster, PZN: 08873992, n = 84, N3 AVP: 746,86 €	704,35 €
	LEGANTO®, 8 mg/24 h, transdermale Pflaster, PZN: 08874365, n = 84, N3 AVP: 945,63 €	892,11 €
Apomorphin	Apomorphin Archimedes®, 10 mg/ml, 5 ml PZN: 06119452, n = 5, N1 AVP: 125,69 €	115,81 €
MAO-B-Hemmer		
Selegilin	Selegilin AL® 5, 5 mg, Tabletten, PZN: 00569510, n = 100, N3 Festbetrag (AVP): 55,95 €	54,18 €
	Selegilin AL® 10, 10 mg, Tabletten, PZN: 00619194, n = 100, N3 Festbetrag (AVP): 104,18 €	102,41 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Rasagilin	Rasagilin Hormosan®, 1 mg, Tabletten, PZN: 11311200, n = 100, N3 AVP: 311,17 €	295,15 €
Safinamid	XADAGO®, 50 mg, Filmtabletten, PZN: 10938032, n = 100, N3 AVP: 286,36 €	269,34 €
	XADAGO®, 100 mg, Filmtabletten, PZN:10937995, n = 100, N3 AVP: 286,36 €	269,34 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten des bewertenden Arzneimittels: Opicapon (Ongentys®)

Packung mit 90 Hartkapseln

Der vom pU festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 421,20 € für eine Packung mit 90 Hartkapseln mit der Wirkstärke 50 mg. Nach Berechnung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom ApU bis auf maximal 37,80 € und mit einem Festzuschlag von 0,70 €) sowie des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,51 €) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) inkl. Mehrwertsteuer von 19 % für eine Packung 543,52 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [19]. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Unterlagenschutzes nach § 24b Abs. 1 Satz 3 AMG für neu zugelassene Anwendungsgebiete)

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 512,27 € (= 543,52 € - 29,48 € - 1,77 €).

Packung mit 30 Hartkapseln

Der vom pU festgelegte ApU beträgt zur Markteinführung 140,40 € für eine Packung mit 30 Hartkapseln mit der Wirkstärke 50 mg. Nach Berechnung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom ApU bis auf maximal 37,80 € und mit einem Festzuschlag von 0,70 €) sowie des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von 8,51 €) beträgt der resultierende AVP inkl. Mehrwertsteuer von 19 % für eine Packung 188,50 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [19]. Folgende gesetzlich

vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % aufgrund des Unterlagenschutzes nach § 24b Abs. 1 Satz 3 AMG für neu zugelassene Anwendungsgebiete)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 176,90 € (= 188,50 € - 9,83 € - 1,77 €).

Im weiteren Verlauf wird mit der Packung mit 90 Hartkapseln gerechnet, da diese Packung hinsichtlich der tatsächlichen Kosten für die GKV die günstigere Packung ist.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

COMT-Hemmer

Der AVP für **Entacapon** (Entacapon Neuraxpharm®) 200 mg Tabletten beträgt 245,00 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (11,11 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 232,12 € (= 245,00 € - 11,11 € - 1,77 €).

Der AVP für **Tolcapon** (TASMAR®) 100 mg Tabletten beträgt 444,87 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (24,02 €), des Rabatts nach § 130a Abs. 3a (29,02 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 390,06 € (= 444,87 € - 24,02 € - 29,02 € - 1,77 €).

Dopaminagonisten

Der Festbetrag für **Ropinirol** (Ropinirol Neuraxpharm®) 1 mg Filmtabletten beträgt 60,11 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (2,11 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 56,23 € (= 60,11 € - 2,11 € - 1,77 €).

Für die Ropinirol Packung mit der Wirkstärke 4 mg (Ropinirol 1A Pharma®) beläuft sich der Festbetrag auf 199,29 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €)[9] entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 197,52 € (= 199,29 € - 1,77 €).

[9] Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V entfällt aufgrund von entsprechender Preissenkung zum 01.04.2014.

Der Festbetrag für **Ropinirol Retardformulierung** (Ropinirol Aurobindo®) 4 mg Retardtabletten beträgt 199,29 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (14,89 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 182,63 € (= 199,29 € - 14,89 € - 1,77 €).

Für die Packung Ropinirol Retardformulierung (Ropinirol Aurobindo®) 8 mg beläuft sich der Festbetrag auf 379,65 €. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (29,16 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 348,72 € (= 379,65 € - 29,16 € - 1,77 €).

Der Festbetrag für **Pramipexol** (Pramipexol Ratiopharm®) 0,35 mg Filmtabletten beträgt 63,02 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €)[10] entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 61,25 € (= 63,02 € - 1,77 €).

Für die Pramipexol Packung (Pramipexol Neuraxpharm®) 1,1 mg beläuft sich der Festbetrag auf 172,78 €. Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €)[11] entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 171,01 € (= 172,78 € - 1,77 €).

Der Festbetrag für **Pramipexol Retardformulierung** (Pramipexol Ratiopharm®) 1,05 mg Retardtabletten beträgt 172,78 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €)[12] entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 171,01 € (= 172,78 € - 1,77 €).

Für die Pramipexol Retardformulierung Packung 3,15 mg (OPRYMEA®) beläuft sich der Festbetrag auf 514,01 €. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (39,79 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 472,45 € (= 514,01 € - 39,79 € - 1,77 €).

Der AVP für **Piribedil** (CLARIUM®) 50 mg Retardtabletten beträgt 585,46 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (31,81 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 551,88 € (= 585,46 € - 31,81 € - 1,77 €).

Der AVP für **Rotigotin** (LEGANTO®) 4 mg/24 h transdermale Pflaster beträgt 746,86 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V

[10] Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V entfällt aufgrund von entsprechender Preissenkung zum 01.01.2015.
[11] Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V entfällt aufgrund von entsprechender Preissenkung zum 01.01.2015.
[12] Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V entfällt aufgrund von entsprechender Preissenkung zum 01.01.2015.

(40,74 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 704,35 € (= 746,86 € - 40,74 € - 1,77 €).

Für Rotigotin (LEGANTO®) 8 mg/24 h transdermale Pflaster beläuft sich der AVP auf 945,63 €. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (51,75 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 892,11 € (= 945,63 € - 51,75 € - 1,77 €).

Der AVP für **Apomorphin** (Apomorphin Archimedes®) 10 mg/ml, 5 ml Ampulle beträgt 125,69 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (5,44 €), des Rabatts nach § 130a Abs. 3a SGB V (2,67 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 115,81 € (= 125,69 € - 5,44 € - 2,67 € - 1,77 €).

MAO-B-Hemmer

Der Festbetrag für **Selegilin** 5 mg (Selegilin AL® 5) beträgt 55,95 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 54,18 € (= 55,95 € - 1,77 €).

Der Festbetrag für Selegilin 10 mg (Selegilin AL® 10) beträgt 104,18 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 102,41 € (= 104,18 € - 1,77 €).

Der AVP für **Rasagilin** (Rasagilin Hormosan®) 1 mg Tabletten beträgt 311,17 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (14,25 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 295,15 € (= 311,17 € - 14,25 € - 1,77 €).

Der AVP für **Safinamid** (XADAGO®) 50 mg Tabletten beträgt 286,36 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (14,25 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 269,34 € (= 286,36 € - 15,25 € - 1,77 €).

Für Safinamid (XADAGO®) 100 mg Tabletten beläuft sich der AVP auf 286,36 €. Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (15,25 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 269,34 € (= 286,36 € - 15,25 € - 1,77 €).

Tabelle 3-18: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Produkt**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte in Euro**	**Jahresdurch-schnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedika-mentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs-gebiet international gebräuchlichen Maßes)**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr[13]**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Opicapon	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	Ongentys®, 50 mg, Hartkapseln, PZN: 12420428, n = 90 AVP: 543,52 €	512,27 €	365 Hartkapseln (4,06 Packungen)	2077,54 €
		Ongentys®, 50 mg, Hartkapseln, PZN: 12420411, n = 30 AVP: 188,50 €	176,90 €	365 Hartkapseln (12,17 Packungen)	2152,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
COMT-Hemmer					
Entacapon	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden	Entacapon Neuraxpharm®, 200 mg, Filmtabletten, PZN: 09923108, n = 175, N3 AVP: 245,00 €	232,12 €	1095 – 1460 Tabletten (6,26 – 8,34 Packungen)	1452,41 € – 1936,54 €

[13] Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Produkt**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte in Euro**	**Jahresdurch-schnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedika-mentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs-gebiet international gebräuchlichen Maßes)**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr[13]**
Tolcapon		TASMAR®, 100 mg, Filmtabletten, PZN: 10980844, n = 200, N3 AVP: 444,87 €	390,06 €	1095 Tabletten (5,48 Packungen)	2135,58 €
Non-Ergot-Dopaminagonisten					
Ropinirol	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	Ropinirol Neuraxpharm®, 1 mg, Filmtabletten, PZN: 00474790, n = 84, N3 FB: 60,11 €	56,23 €	1095 Tabletten (13,04 Packungen)	733,00 € – 5149,63 €
		Ropinirol 1A Pharma®, 4 mg, Filmtabletten, PZN: 09062474, n = 84, N3 FB: 199,29 €	197,52 €	2190 Tabletten (26,07 Packungen)	
Ropinirol Retard-formulierung		Ropinirol Aurobindo®, 4 mg, Retardtabletten, PZN: 11167789, n = 84, N3 FB: 199,29 €	182,63 €	365 Tabletten (4,35 Packungen)	793,57 € – 4545,81 €
		Ropinirol Aurobindo®, 8 mg, Retardtabletten, PZN: 11167826, n = 84, N3 FB: 379,65 €	348,72 €	1095 Tabletten (13,04 Packungen)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Produkt**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte in Euro**	**Jahresdurch-schnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedika-mentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs-gebiet international gebräuchlichen Maßes)**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr[13]**
Pramipexol		Pramipexol Ratiopharm®, 0,35 mg, Tabletten, PZN: 06492079, n = 100, N3 FB: 63,02 €	61,25 €	1095 Tabletten (10,95 Packungen)	670,69 € – 1872,56 €
		Pramipexol Neuraxpharm®, 1,1 mg, Tabletten, PZN: 07409353, n = 100, N3 FB: 172,78 €	171,01 €	1095 Tabletten (10,95 Packungen)	
Pramipexol Retard-formulierung		Pramipexol Ratiopharm®, 1,05 mg, Retardtabletten, PZN: 10072199, n = 100, N3 FB: 172,78 €	171,01 €	365 Tabletten (3,65 Packungen)	624,19 € – 1724,44 €
		OPRYMEA®, 3,15 mg, Retardtabletten, PZN: 10090702, n = 100, N3 FB: 514,01 €	472,45 €	365 Tabletten (3,65 Packungen)	
Piribedil		CLARIUM®, 50 mg, Retardtabletten, PZN: 06159440, n = 200, N3 AVP: 585,46 €	551,88 €	1095 – 1825 Tabletten (5,48 – 9,13 Packungen)	3021,54 € – 5035,91 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Produkt**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte in Euro**	**Jahresdurch-schnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedika-mentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs-gebiet international gebräuchlichen Maßes)**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr[13]**
Rotigotin		LEGANTO®, 4 mg/24 h, transdermale Pflaster, PZN: 08873992, n = 84, N3 AVP: 746,86 €	704,35 €	365 transdermale Pflaster (4,35 Packungen)	3060,57 € – 7752,86 €
		LEGANTO®, 8 mg/24 h, transdermale Pflaster, PZN: 08874365, n = 84, N3 AVP: 945,63 €	892,11 €	730 transdermale Pflaster (8,69 Packungen)	
Apomorphin		Apomorphin Archimedes ®, 10 mg/ml, 5 ml, PZN: 06119452, n = 5, N1 AVP: 125,69 €	115,81 €	365 – 730 Ampullen (73 – 146 Packungen)	8454,13 € – 16 908,26 €
MAO-B-Hemmer					
Selegilin	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in	Selegilin AL® 5, 5 mg, Tabletten, PZN: 00569510, n = 100, N3 FB: 55,95 €	54,18 €	365 Tabletten (3,65 Packungen)	197,76 € – 373,80 €
		Selegilin AL® 10, 10 mg, Tabletten, PZN: 00619194, n = 100, N3 FB: 104,18 €	102,41 €	365 Tabletten (3,65 Packungen)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Produkt**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte in Euro**	**Jahresdurch-schnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedika-mentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungs-gebiet international gebräuchlichen Maßes)**	**AM-Kosten pro Patient pro Jahr[13]**
Rasagilin		Rasagilin Hormosan®, 1 mg, Tabletten, PZN: 11311200, n = 100, N3 AVP: 311,17 €	295,15 €	365 Tabletten (3,65 Packungen)	1077,30 €
Safinamid		XADAGO®, 50 mg, Filmtabletten, PZN: 10938032, n = 100, N3 AVP: 286,36 €	269,34 €	365 Tabletten (3,65 Packungen)	983,09 €
		XADAGO®, 100 mg, Filmtabletten, PZN:10937995, n = 100, N3 AVP: 286,36 €	269,34 €	365 Tabletten (3,65 Packungen)	

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-18 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit dieser Anzahl wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a)), berechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichst-herapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich not-wendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arznei-mittelpumpe noch nicht in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichst-herapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich not-wendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
COMT-Hemmer				
Entacapon (Neuraxpharm®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arznei-mittelpumpe noch nicht in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Tolcapon (Tasmar®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Non-Ergot-Dopaminagonisten				
Ropinirol (Ropinirol Neuraxpharm® Ropinirol 1 A Pharma®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arznei-mittelpumpe noch nicht in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Ropinirol Retard-formulierung (Ropinirol Aurobindo®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Pramipexol (Pramipexol Ratiopharm®, Pramipexol Neuraxpharm®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Pramipexol Retard-formulierung (Pramipexol Ratiopharm®, OPRYMEA®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Piribedil (CLARIUM®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Rotigotin (LEGANTO®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichst-herapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich not-wendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)		Prämedikation (Domperidon, 10 mg)	6 Tabletten pro Tag	12 Tabletten
		Einstellung auf die Apomorphin-Therapie	1 Krankenhaus-aufenthalt [1]	1 Kranken-hausauf-enthalt [1]
		Begleitmedikation (Domperidon, 10 mg)	1 – 6 Tabletten pro Tag	363 – 2178 Tabletten
		Applikationshilfe	1 – 2 Spritzen pro Tag (Luer)	363 – 726 Spritzen (Luer)
MAO-B-Hemmer				
Selegilin (Selegilin AL®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arznei-mittelpumpe noch nicht in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Rasagilin (Rasagilin Hormosan®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Safinamid (Xadago®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-

[1] Die Einstellung auf die Apomorphin-Therapie sollte regelhaft in einer Spezialklinik stattfinden. Daher ist ein Klinikbesuch notwendig.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß G-BA-Vorgaben sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach-oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Laut G-BA Beschluss zu Safinamid werden „*regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung der Parkinson-Krankheit hinausgehen, nicht berücksichtigt*" [4].

Gemäß der Fachinformation von Opicapon, Entacapon, Tolcapon Ropinirol (Retard), Pramipexol (Retard), Piribedil, Rotigotin, Apomorphin, Selegilin, Rasaligin, und Safinamid sowie unter Berücksichtigung der Tragenden Gründe zum Beschluss zu Safinamid fallen zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV nur für den Wirkstoff **Apomorphin** an [1, 3-18]:

Beschreibung der zusätzlichen GKV-Leistungen

Prämedikation

Die Fachinformation von Apomorphin (Apomorphin Archimedes®) schreibt vor, dass „*der Patient unbedingt auf Domperidon eingestellt sein [muss], und zwar in der Regel auf dreimal täglich 20 mg seit mindestens zwei Tagen vor Therapiebeginn*“ [1].

Einstellung auf die Apomorphin-Therapie

Gemäß Fachinformation soll die Einstellung auf die Apomorphin-Therapie unter kontrollierten Bedingungen in einer Spezialklinik erfolgen [1].

Begleitmedikation

Laut Fachinformation von Apomorphin (Apomorphin Archimedes®) kann, „*sobald die Behandlung eingestellt ist, Domperidon bei manchen Patienten schrittweise reduziert werden. Es kann aber nur bei wenigen Patienten völlig darauf verzichtet werden, ohne, dass es zu Erbrechen oder Hypotonie kommt.*“ [1].

Applikationshilfe

Laut Fachinformation von Apomorphin (Apomorphin Archimedes®) wird Apomorphin „*subkutan als intermittierende Bolusinjektion angewendet. Apomorphinhydrochlorid kann auch mit Hilfe einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe als kontinuierliche subkutane Infusion angewendet werden*.“ Die kontinuierliche Injektion betrifft Patienten, die *„in der Einstellungsphase zwar mit einer guten „On“-Reaktion ansprechen, aber mit intermittierenden Injektionen insgesamt noch keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen oder viele und häufige Injektionen (mehr als 10 pro Tag) benötigen […] mittels einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe auf eine kontinuierliche subkutane Infusion ein- oder umgestellt werden […]*“ [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Prämedikation (Domperidon, 10 mg)	3,39 €
Einstellung auf die Apomorphin-Therapie	21,18 €
Begleitmedikation (Domperidon, 10 mg)	0,00 € – 615,07 €
Applikationshilfe (Spritzen für die Injektion oder Pumpe für die Infusion bei höheren Dosen (+ Zubehör))	12,09 € – 34,56 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Beschreibung der Kostenberechnung für die zusätzlichen GKV-Leistungen

Prämedikation

Der Patient soll laut Fachinformation 2 Tage vor Einstellung auf Apomorphin auf Domperidon (dreimal täglich 20 mg) eingestellt werden. Dies entspricht der Einnahme von 6 Tabletten mit der Wirkstärke 10 mg pro Tag. Daraus ergibt sich einen Jahresverbrauch von **12 Tabletten pro Jahr** (= 6 Tabletten x 2 Tage) mit insgesamt **120 mg** (= 60 mg x 2 Tage).

Der Festbetrag für Domperidon (Domperidon Hexal® – PZN: 02462118, N3, 100 Stück) 10 mg Tabletten beträgt 30,01 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Berücksichtigung des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V[14] und Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 28,24 € (= 30,01 € – 1,77 €) pro Packung. Es entstehen für die Prämedikation (12 Tabletten à 10 mg) GKV-Kosten pro Patient in Höhe von **3,39 €**.

Einstellung auf die Apomorphin-Therapie

Laut Fachinformation von Apomorphin (Apomorphin Archimedes®) sollte „*die Einstellung auf Apomorphin […] unter den kontrollierten Bedingungen einer Spezialklinik erfolgen. Der Patient ist dabei von einem in der Behandlung des Morbus Parkinson erfahrenen Arzt (z. B. einem Neurologen) zu überwachen*". Weiter wird ausgeführt, dass „*zu Beginn der Therapie mit Apomorphin […] der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Wirkungsverstärkung zu überwachen [ist]*" [1].

[14] Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V entfällt aufgrund von entsprechender Preissenkung zum 01.04.2010.

Für die Einstellung auf eine Apomorphin-Therapie unter kontrollierten Bedingungen in einer Spezialklinik wurden für den ambulanten Sektor die folgenden Gebührenordnungspositionen (GOP) im Einheitlichen Bewertungsmaßstab[15] (EBM-Katalog) herangezogen [20]:

- **16220**: Neurologisches Gespräch, neurologische Behandlung, Beratung, Erörterung und/oder Abklärung mit 90 Punkten entsprechend **9,39 €**

und

- **16222**: Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 16220 bei Patienten mit schweren neuropsychologischen und verhaltensneurologischen Störungen auf Basis der in der Anmerkung genannten Erkrankungen mit 133 Punkten entsprechend **11,79 €**

Die Gesamtkosten bei der Einstellung auf Apomorphin belaufen sich auf **21,18 €** (= 9,39 € + 11,79 €).

Begleitmedikation

Domperidon kann laut Fachinformation als Begleitmedikation bei manchen Patienten schrittweise reduziert werden. Dies entspricht bei der Berücksichtigung von einer schrittweisen Reduzierung des Verbrauchs der Einnahme von 0 – 6 Tabletten mit der Wirkstärke 10 mg pro Tag. Daraus ergibt sich eine **Jahresverbrauchspanne von 0 – 2178 Tabletten pro Jahr** (= 0 Tablette x 363 Tage – 6 Tabletten x 363 Tage[16]) mit insgesamt **0 – 21 780 mg** (= 0 mg x 363 Tage – 60 mg x 363 Tage).

Der Festbetrag für Domperidon (Domperidon Hexal® – PZN: 02462118, N3, 100 Stück) 10 mg Tabletten beträgt 30,01 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Berücksichtigung des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V[17] und Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 28,24 € (= 30,01 € – 1,77 €) pro Packung. Es entstehen für die Begleitmedikation (363 – 2178 Tabletten à 10 mg) GKV-Kosten pro Patient in Höhe von **0,00 € – 615,07 €**.

Applikationshilfe

Laut Fachinformation beträgt die Verbrauchspanne für Apomorphin 3 – 100 mg.

Die tägliche Gabe von 3 mg Apomorphin (10 mg/ml) entspricht 0,3 ml und kann anhand einer einzelnen Spritze verabreicht werden. Zu diesem Zweck können die Einwegspritzen (2 ml) von actiPart GmbH Medical (PZN: 05977610 - Hilfsmittel-Nummer: 03.99.01.3900) verwendet werden. Laut Angaben in der Lauer-Taxe beträgt der Apothekeneinkaufspreis für eine Packung von 100 Spritzen 2,80 €. Nach Berücksichtigung der Mehrwertsteuer ergibt sich

[15] Der EBM-Punktwert liegt derzeit bei 10,4361 Cent.
[16] Es wird von einer jährlichen Begleitmedikationsdauer von 363 Tagen ausgegangen, da 2 Tage für die Prämedikation abzuziehen sind.
[17] Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V entfällt aufgrund von entsprechender Preissenkung zum 01.04.2010.

einen Preis von 3,33 €[18]. Da jährlich 363[19] Spritzen benötigen werden, entstehen Kosten in der Höhe von **12,09 €**.

Die tägliche Gabe von 100 mg Apomorphin (10 mg/ml) entspricht 10 ml (2 Ampullen) und kann anhand von zwei Spritzen verabreicht werden. Zu diesem Zweck können die Einwegspritzen (5 ml) von B. Braun Medical (PZN: 08482292 – Hilfsmittel-Nummer: 03.99.01.3900) verwendet werden. Laut Angaben in der Lauer-Taxe beträgt der Apothekeneinkaufspreis für eine Packung von 100 Spritzen 4,00 €. Nach Berücksichtigung der Mehrwertsteuer ergibt sich einen Preis von 4,76 €. Da jährlich 726 Spritzen benötigen werden, entstehen Kosten in der Höhe von **34,56 €**.

Bei dem Einsatz von Apomorphin sind dementsprechend Gesamtkosten von **36,66 € – 674,20 €** (3,39 € + 0 € + 12,09 € + 21,18 €; 3,39 €+ 615,07 € + 34,56 € + 21,18 €) zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

[18] Zur Berechnung der Kosten für Hilfsmittel: Gemäß 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (§ 9 Absatz 7) hat der pharmazeutische Unternehmer „die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu übermitteln." Bei Hilfsmitteln besteht die Besonderheit, dass eine zahlreiche Anzahl an Verträge zwischen einzelnen Kassenärztlichen Vereinigungen und einzelnen Krankenkassen zu den Kosten von Hilfsmitteln existiert. Um der Vorgabe des G-BA zur Kostenberechnung nachzukommen und die Kostenberechnung der Hilfsmittel zu vereinfachen, wird ein „fiktiver" AVP berechnet. Der „fiktive" AVP errechnet sich aus dem in der Lauer-Taxe gelisteten Apothekeneinkaufspreis und der in der Lauer-Taxe angegebenen Mehrwertsteuersatz (voll: 19 %; ermäßigt: 7 %). Der „fiktive" AVP wird für alle nachfolgenden Berechnungen verwendet.

[19] Es wird von einer jährlichen Begleitmedikationsdauer von 363 Tagen ausgegangen, da 2 Tage für die Prämedikation abzuziehen sind.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
COMT-Hemmer				
Entacapon (Neuraxpharm®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Tolcapon (Tasmar®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Non-Ergot-Dopaminagonisten				
Ropinirol (Ropinirol Neuraxpharm® Ropinirol 1 A Pharma®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Ropinirol Retardformulierung (Ropinirol Aurobindo®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Pramipexol (Pramipexol Ratiopharm®, Pramipexol Neuraxpharm®)	oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Pramipexol Retardformulierung (Pramipexol Ratiopharm®, OPRYMEA®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Piribedil (CLARIUM®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Rotigotin (LEGANTO®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)		Prämedikation (Domperidon, 10 mg)	3,39 €	153 252 € – 207 343 €
		Einstellung auf die Apomorphin-Therapie	21,18 €	957 484 € – 1 295 432 €
		Begleitmedikation (Domperidon, 10 mg)	0,00 € – 615,07 €	0,00 € – 37 619 526 €
		Applikationshilfe	12,09 € – 34,56 €	546 553 € – 2 113 793 €
		Gesamtsumme	*36,66 € – 674,20 €*	*1 657 289 € – 41 236 095 €*
MAO-B-Hemmer				
Selegilin (Selegilin AL®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-
Rasagilin (Rasagilin Hormosan®)		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Safinamid (Xadago®)	können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe noch nicht in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-	-

Die nachfolgende Tabelle 3-22 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten

Tabelle 3-22: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	2077,54 €	-	2077,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
COMT-Hemmer				
Entacapon (Neuraxpharm®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	1452,41 € – 1936,54 €	-	1452,41 € – 1936,54 €
Tolcapon (Tasmar®)		2135,58 €	-	2135,58 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr**	**Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Non-Ergot-Dopaminagonisten				
Ropinirol (Ropinirol Neuraxpharm® Ropinirol 1 A Pharma®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	733,00 € – 5149,63 €	-	733,00 € – 5149,63 €
Ropinirol Retardformulierung (Ropinirol Aurobindo®)		793,57 € – 4545,81 €	-	793,57 € – 4545,81 €
Pramipexol (Pramipexol Ratiopharm®, Pramipexol Neuraxpharm®)		670,69 € – 1872,56 €	-	670,69 € – 1872,56 €
Pramipexol Retardformulierung (Pramipexol Ratiopharm®, OPRYMEA®)		624,19 € – 1724,44 €	-	624,19 € – 1724,44 €
Piribedil (CLARIUM®)		3021,54 € – 5035,91 €	-	3021,54 € – 5035,91 €
Rotigotin (LEGANTO®)		3060,57 € – 7752,86 €	-	3060,57 € – 7752,86 €
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)		8454,13 € – 16 908,26 €	36,66 € – 674,20 €	8490,79 € – 17 582,46 €
MAO-B-Hemmer				
Selegilin (Selegilin AL®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	197,76 € – 373,80 €	-	197,76 € – 373,80 €
Rasagilin (Rasagilin Hormosan®)		1077,30 €	-	1077,30 €
Safinamid (Xadago®)		983,09 €	-	983,09 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	2077,54 €	93 919 351 € – 127 068 579 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
COMT-Hemmer			
Entacapon (Neuraxpharm®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	1452,41 € – 1936,54 €	65 659 099 € – 118 444 596 €
Tolcapon (Tasmar®)		2135,58 €	96 543 165 € – 130 618 480 €
Gesamt		**1452,41 € – 2135,58 €**	**65 659 099 € – 130 618 480 €**
Non-Ergot-Dopaminagonisten			
Ropinirol (Ropinirol Neuraxpharm® Ropinirol 1 A Pharma®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	733,00 € – 5149,63 €	33 136 731 € – 314 966 820 €
Ropinirol Retardformulierung (Ropinirol Aurobindo®)		793,57 € – 4545,81 €	35 874 919 € – 278 035 377 €
Pramipexol (Pramipexol Ratiopharm®, Pramipexol Neuraxpharm®)		670,69 € – 1872,56 €	30 319 883 € – 114 531 387 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Pramipexol Retardformulierung (Pramipexol Ratiopharm®, OPRYMEA®)		624,19 € – 1724,44 €	28 217 757 € – 105 471 924 €
Piribedil (CLARIUM®)		3021,54 € – 5035,91 €	136 594 759 € – 308 011 363 €
Rotigotin (LEGANTO®)		3060,57 € – 7752,86 €	138 359 188 € – 474 188 176 €
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)		8490,79 € – 17 582,46 €	383 843 144 € – 1 075 396 001 €
Gesamt		**624,19 € – 17 582,46 €**	**28 217 757 € – 1 075 396 001 €**
MAO-B-Hemmer			
Selegilin (Selegilin AL®)	Erwachsene Patienten mit motorischen „End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen	197,76 € – 373,80 €	8 940 136 € – 22 862 729 €
Rasagilin (Rasagilin Hormosan®)		1077,30 €	48 701 501 € – 65 890 900 €
Safinamid (Xadago®)		983,09 €	44 442 550 € – 60 128 734 €
Gesamt[1]		**983,09 € – 1077,30 €**	**44 442 550 € – 65 890 900 €**

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

[1] Selegilin wird nicht berücksichtigt, da es nicht mehr zu den 3000 meist-verordneten Arzneimitteln gehört, von der aktuellen S3-Leitlinie im Vergleich zu Rasagilin eine zweite Wahl darstellt und daher nicht in die zVT inkludiert wird.

Der G-BA hat folgende Wirkstoffklassen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert:

– COMT-Hemmer,

oder

– Non-Ergot-Dopaminagonisten,

oder

– MAO-B-Hemmer

Deshalb sind in der Kostendarstellung die Kosten je Wirkstoffklasse anzugeben.

Die Kostenberechnung erfolgt auf Basis einzelner Packungen, die einem Wirkstoff zugeordnet sind. Unterscheiden sich die Kosten je Wirkstoff, dann ergeben sich die Kosten je Wirkstoffklasse als Spanne, die sich aus den Kosten der Therapien mit dem einzelnen Wirkstoff bestimmen. Soweit letztere wiederum als Spannen vorliegen, werden ungewichtete wirkstoffbezogene Durchschnittskosten ermittelt (s. Tabelle 3-24). Für die Non-Ergot-Dopaminagonisten liegt die Spanne zwischen 624,19 € und 16 908,26 €, für die MAO-B-Hemmer zwischen 983,09 € und 1077,30 €[20] und für die COMT-Hemmer zwischen 1452,41 € und 2135,58 €.

Gewichtete Jahrestherapiekosten nach verordneter Tagesdosis (DDD)

Zudem werden an dieser Stelle die Durchschnittskosten der verschiedenen möglichen Wirkstoffklassen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnet. Hierzu werden die ungewichteten, wirkstoffbezogenen Durchschnittskosten entsprechend ihres Anteils an den Verordnungen innerhalb der Wirkstoffklasse gewichtet. Die folgende Tabelle 3-24 stellt die Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie dar, wobei eine verbrauchsabhängige Gewichtung (DDD in Millionen) berücksichtigt wird.

Für Entacapon werden die Angaben des Verbrauchs von Comtess® herangezogen, da dieses Produkt das einzige ist, dessen Verbrauch im Arzneiverordnungsreport angegeben ist [21]. Für die Kostenberechnung wird aber, konsistent zu den anderen Angaben in diesem Modul, das günstigste Präparat herangezogen (Entacapon-neuraxpharm). Da Comtess® in der Realität gemäß Arzneiverordnungsreport den größten Anteil an der Versorgung ausmacht, sind die in Tabelle 3-24 angegebenen Kosten von Entacapon somit höchstwahrscheinlich unterschätzt.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient, DDD und gewichtet nach Verbrauch)

Wirkstoff	Verbrauch (DDD in Mio [1])	Anteil an Wirkstoff-klasse	MIN Kosten	MAX Kosten	Durch-schnitts-kosten [2]	Gewichtete Kosten/Jahr
COMT-Hemmer						
Entacapon	0,93	64,6 %	1452,41 €	1936,54 €	1694,48 €	1094,35 €
Tolcapon	0,51	35,4 %	2135,58 €	2135,58 €	2135,58 €	756,35 €
Gesamtsumme	**1,44**	**100 %**			**1915,03 €**	**1850,70 €**

[20] Selegilin wird nicht berücksichtigt, da es nicht mehr zu den 3000 meist-verordneten Arzneimitteln gehört und von der aktuellen S3-Leitlinie im Vergleich zu Rasagilin eine zweite Wahl darstellt. Daher ist Selegilin nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wirkstoff	Verbrauch (DDD in Mio [1])	Anteil an Wirkstoff-klasse	MIN Kosten	MAX Kosten	Durch-schnitts-kosten [2]	Gewichtete Kosten/Jahr
Non-Ergot-Dopaminagonisten						
Ropinirol (schnell wirkend)	-	-	733,00 €	5149,63 €	2941,32 €	-
Ropinirol (Retardformulierung)	-	-	793,57 €	4545,81 €	2669,69 €	-
Ropinirol	10,7	26,9 %			**2805,51 €**	**756,15 €**
Pramipexol (schnell wirkend)	-	-	670,69 €	1872,56 €	1271,63 €	-
Pramipexol (Retardformulierung)	-	-	624,19 €	1724,44 €	1174,32 €	-
Pramipexol	21	52,9 %	-	-	**1222,98 €**	**646,92 €**
Piribedil	2,2	5,5 %	3021,54 €	5035,91 €	**4028,73 €**	**223,25 €**
Rotigotin	5,8	14,7 %	3060,57 €	7752,86 €	**5406,72 €**	**796,71 €**
Apomorphin[21]	-	-	8454,13 €	16 908,26 €	**12 681,20 €**	-
Gesamtsumme	**39,7**	**100 %**			**5229,03 €**	**2423,03 €**
MAO-B-Hemmer						
Selegilin [3]	k. A.	k. A.	197,76 €	373,80 €	285,78 €	k. A.
Rasagilin	8,7	100 %	1090,58 €	1077,30 €	1077,30 €	1077,30 €
Xadago® (Safinamid) (neu 2015)	k. A.	k. A.	983,09 €	983,09 €	983,09 €	k. A.
Gesamtsumme	**8,7**	**100 %**			**782,06 €**	**1077,30 €**

k. A.: Keine Angabe verfügbar; DDD: Verordnete Tagesdosen (*Defined Daily Dose*); MIN: Minimum; MAX: Maximum; MAO-B: Monoaminoxidase-B; COMT: Catechol-*O*-Methyltransferase
[1] Verordnete Tagesdosen in 2014 laut Arzneiverordnungs-Report 2015 [21].
[2] Bei verschiedenen Darreichungsformen wird der Durchschnittswert als gewichteter Mittelwert gebildet.
[3] Selegilin gehört nicht mehr zu den 3000 meistverordneten Arzneimittel laut Arzneiverordnungs-Report 2015 [21].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie

[21] Für Apomorphin wurden bei dieser Betrachtung nur die Arzneimittelkosten berücksichtigt.

insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Versorgungsanteil von Opicapon kann anhand der folgenden Kriterien abgeschätzt werden:

- Inzidenz und Prävalenz der PD mit motorischen Fluktuationen
- Versorgung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, d. h. COMT-Inhibitoren, MAO-B-Hemmer und Non-Ergot-Dopaminagonisten
- Anteil der Therapieabbrüche bei der Behandlung mit Opicapon
- Anteil der Patienten mit Kontraindikationen
- Patientenpräferenzen

Inzidenz und Prävalenz der PD mit Motorfluktuationen

Nach Schätzung der Angaben in Abschnitt 3.2.3 wird von einer jährlichen Zunahme um 1,5 % in den nächsten fünf Jahren bei einer Inzidenz von 9 – 15 Patienten/ 100 000 Einwohner pro Jahr ausgegangen. Die Prävalenz von PD wurde mit 75 Patienten/ 100 000 Einwohner hergeleitet.

Versorgung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffklassen Non-Ergot-Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer und COMT-Inhibitoren vom G-BA bestimmt. Deren prozentualen Anteile am Verbrauch für das Jahr 2014 wurden dem Arzneiverordnungsreport von 2015 entnommen (s. auch Abschnitt 3.3.5). Demnach wurden folgende verordnete Tagesdosen (DDD) verschrieben (insg. 49,84 DDD über alle Klassen) [21]:

- Non-Ergot-Dopaminagonisten: 39,7 Mio. DDD ≙ 79,65 %
- MAO-B-Hemmer: 8,7 Mio. DDD ≙ 17,46 %
- COMT-Hemmer: 1,44 Mio. DDD ≙ 2,89 %

Die COMT-Hemmer werden im Gegensatz zu den MAO-B-Hemmern ausschließlich in Kombination mit L-DOPA/DDCI verschrieben. Innerhalb der COMT-Inhibitoren wird derzeit vorwiegend Entacapon verwendet, da Tolcapon mit einem erhöhten Auftreten von Leber-assoziierten Nebenwirkungen und in Folge Todesfällen assoziiert ist. Da Opicapon sich als sehr gut verträglich erwiesen hat, eine mit Entacapon mindestens vergleichbare Reduktion der

OFF-Zeit aufweist sowie in der Einschätzung der Erkrankung mit dem *Investigator's* und *Patient's Global Assessment of Change* einen Zusatznutzen gegenüber Entacapon aufweist, ist davon auszugehen, dass Opicapon einen relevanten Anteil an der Versorgung einnehmen wird. So ist zu erwarten, dass Opicapon sowohl einen Teil der vorhandenen COMT-Hemmer als auch einen Anteil der MAO-B-Inhibitoren ersetzen wird.

Anteil der Therapieabbrüche bei der Behandlung mit Opicapon

Angaben zur Abbruchrate in der medizinischen Praxis liegen nicht vor, daher wird auf die Angaben der pivotalen Opicapon-Studie BIPARK-I zurückgegriffen. Dort haben 4,3 % der Patienten des 50 mg-Opicapon-Arms die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Dieser Anteil ist sehr gering und ähnlich hoch wie in der Gruppe der mit Placebo behandelten Studienteilnehmer und kann daher vernachlässigt werden.

Anteil der Patienten mit Kontraindikationen

Opicapon ist generell sehr gut verträglich und es ist keine Dosisreduktion für bestimmte Patientenpopulationen, wie ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder leichten Leberfunktionsstörungen vorgesehen. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen nur begrenzte Erfahrungen und bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen keine Erfahrungen vor, weshalb es dort nicht empfohlen wird.

Kontraindikationen liegen in Form von Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber dem Wirkstoff vor. Außerdem ist Opicapon bei Patienten mit Phäochromocytom, Paragangliom oder anderen Katecholamin-sezernierenden Neoplasmen kontraindiziert. Patienten, die eine Krankheitsgeschichte mit malignem neuroleptischem Syndrom und/oder nicht-traumatischer Rhabdomyolyse aufweisen, sind ebenfalls von der Behandlung mit Opicapon ausgeschlossen.

Weiterhin ist die gleichzeitige Behandlung mit MAO-A- oder MAO-B-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin und Moclobemid), die nicht für die Behandlung der PD eingesetzt werden, kontraindiziert.

Es liegen keine Angaben zu Patientenzahlen mit Kontraindikationen vor. Da der Anteil gering geschätzt wird, wird er in den folgenden Annahmen nicht weiter berücksichtigt.

Patientenpräferenzen

Für Patienten mit PD und motorischen Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI allein nicht kontrolliert werden können, werden je nach individueller Präferenz des Patienten oder Arztes und vorliegenden Kontraindikationen gleichermaßen Non-Ergot-Dopaminagonisten oder MAO-B-Hemmer oder COMT-Inhibitoren als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI empfohlen. Das Ziel der Behandlung ist, die motorischen Symptome zu kontrollieren (d. h. Verringerung der OFF-Zeit) und gleichzeitig das Auftreten von Motorkomplikationen (insbesondere Dyskinesien) und auch nicht-motorischen Symptomen zu vermeiden.

PD-Patienten sind häufig höheren Alters und bei fortgeschrittener Erkrankung ist das Vorliegen einer Demenz nicht ungewöhnlich. Daher ist es von Bedeutung, bei diesen Patienten ein möglichst einfaches Therapieregime zu erreichen, das die Patienten ohne fremde Hilfe umsetzen können. Hinsichtlich dieses Aspektes ist eine hohe Akzeptanz der Patienten gegenüber Opicapon zu erwarten, da es im Gegensatz zu den anderen verfügbaren Präparaten aufgrund der langen Wirkdauer nur einmal pro Tag, unabhängig von der L-DOPA/DDCI-Dosis, eingenommen wird. Dies reduziert die tägliche Anzahl an Tabletten bzw. Kapseln, die eingenommen werden müssen, maßgeblich. So wird Entacapon beispielsweise mit jeder L-DOPA/DDCI-Dosis verabreicht – dies kann bis zu acht Mal pro Tag bedeuten. Insbesondere bei Patienten mit motorischen Fluktuationen werden die L-DOPA/DDCI-Einnahmen stärker aufgeteilt und höherfrequent über den Tag verteilt, um eine möglichst konstante Konzentration zu erzielen.

Fazit zu den Versorgungsanteilen von Opicapon

Der Anteil, den Opicapon bei der Versorgung von PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen im ersten Jahr nach Markteinführung einnehmen wird, ist derzeit nur schwer abschätzbar. Es wird aufgrund des überzeugenden Wirksamkeits-Sicherheits-Profils und des einfachen Therapieregimes davon ausgegangen, dass Opicapon einen relevanten Versorgungsanteil einnehmen wird, der sich zu diesem Zeitpunkt aber noch nicht quantifizieren lässt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Behandlung der Zielpopulation sind gleichermaßen Non-Ergot-Dopaminagonisten, COMT-Hemmer und MAO-B-Inhibitoren, jeweils in Kombination mit L-DOPA/DDCI, geeignet. Daher ist zu erwarten, dass die in Abschnitt 3.3.5 genannten Therapiekosten überschätzt sind. Es ist dabei davon auszugehen, dass Opicapon einen Teil der derzeit verfügbaren COMT- und MAO-B-Inhibitoren ersetzen und damit einen relevanten Anteil an der Versorgung einnehmen wird. Eine genaue Quantifizierung der Therapiekosten ist derzeit allerdings nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden.

Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 bis 3.2.5 befinden sich in Abschnitt 3.2.6.

Für Abschnitt 3.3 wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Angaben in Abschnitt 3.3 stützen sich vorwiegend auf folgende Quellen:

- SmPC oder Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand: 14. September 2016),
- die aktuelle S3-Leitlinie für die Behandlung der PD (Version 1. Januar 2016; gültig bis 31. Dezember 2020),
- der EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Fassung vom 3. Quartal 2016),
- Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2016),
- der Arzneiverordnungsreport 2015 und
- Dokumente des Nutzenbewertungsverfahrens zu Safinamid (Vorgangsnummer 2015-05-15-D-168).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Archimedes Pharma (2010): Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Bial (2016): Ongentys 50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 07/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

3. Neuraxpharm (2012): Entacapon-neuraxpharm 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
4. G-BA (2015): Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die NB von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Safinamid (vom 5. Nov. 2015). [Zugriff: 22.02.2016]. URL: www.g-ba.de.
5. 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.
6. 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.
7. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (1997): Tasmar 100 mg Filmtabletten Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
8. AbZ Pharma GmbH (2010): Ropinirol AbZ® 0,25/- 0,5/- 1/- 2 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
9. Aurobindo Pharma GmbH (2012): Ropinirol (Ropinirol Aurobindo® 2/- 4/- 8 mg Retardtabletten); Fachinformation. Stand: 03/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
10. 1A Pharma GmbH (2008): Ropinirol - 1 A Pharma® 3 mg/- 4 mg/- 5 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 05/2015 [Zugriff: 29.02.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. Neuraxpharm (2010): Pramipexol-Neuraxpharm® 0,088/- 0,18/- 0,35/- 0,7/- 1,1 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 05/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
12. Ratiopharm GmbH (2013): Pramipexol-Ratiopharm® Retardtabletten; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
13. Ratiopharm GmbH (2010): Pramipexol-Ratiopharm® Tabletten; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
14. Desitin (2006): Clarium® 50 mg; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
15. 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.
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. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreis V) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), zuletzt geändert durch Artikel 2b des Gesetztes vom 27.3.2014 (BGBl. I S. 261).
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 3. Quartal. [Zugriff: 09/2016]. URL: http://www.kbv.de/html/online-ebm.php.
21. Schwabe U, Paffrath D (2015): Parkinsonmittel. In: Arzneiverordnungs-Report 2015 - Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 925-37.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Opicapon entnommen [1].

Anforderungen an die Diagnostik

Opicapon 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. Es gibt keine weiteren speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

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 (Reduktion) 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, 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

Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen behandelt werden, 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 auftreten können. 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 Phäochromozytom, Paragangliom oder anderer Katecholamin-sezernierender Neubildungen sowie ein malignes neuroleptisches Syndrom und/oder eine 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. 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Anhang IIb unterliegt Opicapon der Verschreibungspflicht [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR von Opicapon enthält keinen Anhang IV [2]. Es existieren somit keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-25: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Risk-Management-Plan (CTD Abschnitt 1.8.2) [3]

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
Sicherheitsbedenken 1	**Dyskinesien**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Als Hinweis für den verschreibenden Arzt, dass es nötig sein könnte, die L-DOPA-Dosis in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ongentys anzupassen, um L-DOPA-assoziierte Dyskinesien zu reduzieren.
Routine- Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung** Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Daher ist in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ongentys häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosierung notwendig. **Produktinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichts-maßnahmen für die Anwendung** 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, 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. **Produktinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen** Dyskinesien sind als sehr häufige (≥ 1/10) Neben-wirkungen gelistet.

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Dyskinesien werden im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten überwacht.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Die Anzahl und der Schweregrad spontaner Berichterstattungen von Dyskinesien werden in den PSURs analysiert und mit der Erfahrung aus klinischen Studien verglichen. Liegt eine erhöhte Inzidenz vor oder sind die Dyskinesien anderer Natur (Schweregrad, Folgen etc.) als in der Produktinformation beschrieben, werden weitere Risikominimierungsmaßnahmen in Erwägung gezogen.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
Sicherheitsbedenken 2	**Halluzinationen**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Als Hinweis für den verschreibenden Arzt, dass es nötig sein könnte, die L-DOPA-Dosis in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ongentys anzupassen, um L-DOPA-assoziierte dopaminerge Nebenwirkungen, wie Halluzinationen, zu reduzieren.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung** 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. **Produktinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichts-maßnahmen für die Anwendung** 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

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
	Levodopa-bedingter dopaminerger Nebenwirkungen (z. B. Dyskinesien, Halluzinationen, 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. **Produktinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen** Halluzinationen – häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) Optische Halluzinationen – häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) Akustische Halluzinationen – gelegentlich (≥ 1/1,000 bis < 1/100)
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Wahrnehmungsstörungen (z. B. Halluzinationen) werden im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten überwacht.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Die Anzahl und der Schweregrad von Halluzinationen als spontane Nebenwirkungen werden mittels des HLTs Wahrnehmungsstörungen identifiziert. Die Ergebnisse werden in den PSURs analysiert und mit den Erfahrungen aus klinischen Studien verglichen. Liegt eine erhöhte Inzidenz vor oder sind die Halluzinationen anderer Natur (Schweregrad, Folgen etc.) als in der Produktinformation beschrieben, werden weitere Risikominimierungsmaßnahmen in Erwägung gezogen.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
Sicherheitsbedenken 3	**Ischaemische Herzkrankheit (IHD)**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend. Derzeit wird keine weitere Risikominimierungsmaßnahme vorgeschlagen, abgesehen von der Tatsache, dass das Arzneimittel verschreibungspflichtig ist, da es zu diesem Zeitpunkt keine klinischen Beweise hinsichtlich eines Zusammenhangs mit ischaemischen Ereignissen mit Opicapon gibt.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Keine Warnhinweise in der Produktinformation.
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Jegliche IHD wird im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten überwacht, obwohl derzeit keine spezifischen Routine-Minimierungsmaßnahmen bezüglich IHD vorliegen.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Spontane Nebenwirkungen der MedDRA SMQ „Ischaemische Herzkrankheit“ werden als spezielles Thema im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz überwacht. Die Ergebnisse werden in den PSURs analysiert, um das Verständnis der Frequenz in den mit Opicapon behandelten Patienten zu verbessern und um zu bestimmen, ob Risikominimierungsmaßnahmen eingesetzt werden müssen.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
Sicherheitsbedenken 4	**Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Zur Vermeidung der Anwendung von Ongentys in einer Patientenpopulation, für die ein höheres Risiko vorliegt, ein malignes neuroleptisches Syndrom zu erleiden.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen** Malignes neuroleptisches Syndrom und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	MNS wird im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten überwacht.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	In den klinischen Studien wurde kein Fall von MNS berichtet. Jegliche spontane Berichterstattung von MNS wird nachverfolgt, um die assoziierten Risikofaktoren und Folgen der Fälle zu untersuchen. Die Fälle werden in den PSURs dargestellt und die Auswirkungen der Fälle werden hinsichtlich der Notwendigkeit weiterer Risikominimierungsmaß-nahmen bestimmt.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
Sicherheitsbedenken 5	**Störung der Impulskontrolle und andere verwandte Verhaltensweisen**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Um verschreibende Ärzte, Patienten und Pflegepersonal darauf aufmerksam zu machen, dass Störungen der Impulskontrolle in Patienten, die dopaminerge Arzneimittel (in Zusammenhang mit L-DOPA) einnehmen, vorkommen könnten, so dass die Patienten angemessen überwacht werden können und die Behandlung überdacht werden kann, sobald Symptome auftreten.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichts-maßnahmen für die Anwendung** Patienten, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen behandelt werden, 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 auftreten können. Die Patienten sollten im Hinblick auf die Entwicklung

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
	von Störungen der Impulskontrolle regelmäßig kontrolliert werden, und beim Auftreten solcher Symptome wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Störungen der Impulskontrolle werden im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten überwacht.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Die Anzahl und der Schweregrad von Störungen der Impulskontrolle als spontane Nebenwirkungen werden mittels des HLTs Impulskontrollstörungen identifiziert. Die Ergebnisse werden in den PSURs analysiert und die Auswirkungen dieser Fälle werden hinsichtlich der Notwendigkeit weiterer Risikominimierungsmaßnahmen untersucht.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
Sicherheitsbedenken 6	**Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Als Hinweis für den verschreibenden Arzt, dass eine Erhöhung von Leberenzymen bei anderen COMT-Inhibitoren berichtet wurde und dass die Leberfunktion überprüft werden sollte, sobald Anzeichen bei Patienten mit Ongentys auftreten, die konsistent mit einer Leberfunktionsstörung sind.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichts-maßnahmen für die Anwendung** 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.

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber werden im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten überwacht.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Die MedDRA SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“ wird verwendet, um jegliche relevante spontane Fälle zu identifizieren, die während der Routine-Pharmakovigilanz auftreten. Die Ergebnisse dieser Nachforschung werden in den PSURs dargestellt und die Auswirkungen werden hinsichtlich der Notwendigkeit weiterer Risikominimierungsmaßnahmen untersucht.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
Sicherheitsbedenken 7	**Interaktionen mit Arzneimitteln, die durch CYP2C8 metabolisiert werden (z. B. Hypoglykämie-Risiko mit Repaglinid)**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Als Warnhinweis für den verschreibenden Arzt, dass es ratsam ist, die Blutglukosewerte von denjenigen Patienten zu überwachen, die Repaglinid und Opicapon gleichzeitig einnehmen sowie, dass die gleichzeitige Einnahme von Produkten, die von CYP2C8 metabolisiert werden, vermieden werden sollte.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichts-maßnahmen für die Anwendung** Die gleichzeitige Anwendung von Opicapon könnte die Blutglukose-senkende Wirkung von Repaglinid verstärken und dadurch das Risiko schwerer Hypoglykämien erhöhen. **Produktinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
	Repaglinid 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.
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Medikamenteninteraktionen werden im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz überwacht.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Alle Berichte von Medikamenteninteraktionen werden kontrolliert, um zu ermitteln, ob sie in Zusammenhang mit Arzneimitteln stehen, die von CYP2C8 metabolisiert werden. Darüber hinaus wird jegliche Berichterstattung von Hypoglykämien bewertet, um zu ermitteln, welche Patienten Repaglinid einnahmen. Die Anzahl, der Schweregrad und die Auswirkungen dieser Ereignisse werden in den PSURs bewertet, um zu ermitteln, ob weitere Änderungen der Risikominimierung notwendig sind.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
Sicherheitsbedenken 8	**Anwendung bei Patienten mit moderater/schwerer Leberfunktionsstörung**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Hinweis für den verschreibenden Arzt, dass es keine klinische Erfahrung mit Patienten gibt, die eine schwere Leberfunktionsstörung aufweisen und dass die Anwendung in diesen Patienten daher nicht empfohlen wird. Hinweis darauf, dass es wenig klinische

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
	Erfahrung mit Patienten gibt, die eine moderate Leberfunktionsstörung aufweisen und dass bei diesen Patienten mit Vorsicht vorzugehen ist und die Dosis gegebenenfalls angepasst werden sollte.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung** *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. **Produktinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften** Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B) sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. Die Pharmakokinetik von Opicapon wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit mäßiger chronischer Leberfunktions-störung nach Einmalgabe von 50 mg untersucht. Die Bioverfügbarkeit von Opicapon war bei Patienten mit mäßiger chronischer Leberfunktionsstörung signifikant höher, und es wurden keine Sicherheitsprobleme beobachtet. Da Opicapon jedoch zusätzlich zu einer Levodopa-Therapie gegeben werden soll, können aufgrund einer potenziell erhöhten dopaminergen Response auf Levodopa und der entsprechenden Verträglichkeit Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schweren Leberfunktions-störungen (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor.
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Alle Fälle von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen werden überwacht und die klinischen Konsequenzen werden bewertet. Kumulative Erfahrung wird in den PSURs beschrieben.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden wenige unerwünschte Ereignisse berichtet. Falls die klinischen Konsequenzen einer dieser Fälle sich als schwer oder schwerwiegend herausstellen, werden weitere Risikominimierungsmaßnahmen in Betracht gezogen.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
Sicherheitsbedenken 9	**Anwendung bei Schwangerschaft und während der Stillzeit**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Als Hinweis für den verschreibenden Arzt, dass bevorzugt, die Einnahme von Ongentys während der Schwangerschaft prophylaktisch vermieden und dass Stillen während der Behandlung unterbrochen werden sollte.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.6** **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit** <u>Schwangerschaft</u> 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. <u>Stillzeit</u> 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.
	Andere Routine-Risikominimierungsmaßnahmen Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Jeglicher Fall einer Einnahme von Opicapon während der Schwangerschaft oder Stillzeit aus spontanen Berichterstattungen wird geprüft und hinsichtlich der Folgen nachverfolgt.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Interims- und kumulative Analysen jeglicher Behandlung während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Je nach gewonnenen Erkenntnissen hinsichtlich der Folgen, können je nach Bedarf weitere Risikominimierungsmaßnahmen initiiert werden.
Geplante Daten für die Bewertung	Während der Routine-Ermittlung von Anzeichen und während der Erstellung der PSURs.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
Sicherheitsbedenken 10	**Langzeitsicherheit**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Keine.
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Sofern unerwünschte Ereignisse nach einer Langzeitbehandlung (> 15 Monate) im Post-Marketing-Setting auftreten, die von den in der Produktinformation beschriebenen Ereignissen abweichen, werden deren Schweregrad und Auswirkungen bestimmt. Kumulative Erfahrung der Langzeitbehandlung wird im Rahmen des Standardverfahrens im PSUR beschrieben.
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Die Ausprägung der unerwünschten Ereignisse nach einer Langzeitbehandlung im Post-Marketing-Setting wird mit den Ereignissen in der Produktinformation verglichen. Sollte ein Ereignis hiervon abweichen oder einen höheren Schweregrad aufweisen, werden Änderungen in der Kennzeichnung oder Risikominimierungs-Schritte in Erwägung gezogen.

Sicherheitsbedenken	**Beschreibung**
Geplante Daten für die Bewertung	Zum Zeitpunkt der PSURs oder falls ein Signal auftritt, dass mit der Langzeitbehandlung in Zusammenhang steht.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Nicht zutreffend.
Sicherheitsbedenken 11	**Sehr alte Patientenpopulation**
Ziel der Risikominimierungsmaßnahmen	Als Hinweis für den verschreibenden Arzt, dass keine Dosisanpassungen für ältere Patienten notwendig sind und dass bei Patienten ≥ 85 Jahre mit Vorsicht vorzugehen ist, da bezüglich dieser Patientengruppe nur eingeschränkte Erfahrungen vorliegen.
Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	**Produktinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung** Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten im Alter von ≥ 85 Jahren ist mit Vorsicht vorzugehen, da die Erfahrungen in dieser Altersgruppe begrenzt sind. **Produktinformation Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften** Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) Die Pharmakokinetik von Opicapon wurde bei älteren Probanden (im Alter zwischen 65 und 78 Jahren) nach wiederholter Gabe von 30 mg über 7 Tage untersucht. Im Vergleich zu einem jungen Kollektiv wurde in diesem älteren Kollektiv eine Zunahme sowohl der Rate als auch des Ausmaßes der systemischen Exposition beobachtet. Die Hemmung der S-COMT-Aktivität war bei den älteren Probanden signifikant erhöht. Das Ausmaß dieses Effekts wird nicht als klinisch relevant eingestuft.
Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen (Wiederholung je nach Bedarf)	**Zielsetzung und Begründung, weshalb diese benötigt werden** Nicht zutreffend.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Kumulative Analysen der unerwünschten Ereignisse in Patienten ≥ 85 Jahre werden durchgeführt, um die Wirksamkeit der Routine-Risikominimierungs-maßnahmen zu bestimmen.

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
Kriterien zur Einschätzung des Erfolgs der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen	Falls sich die Frequenz, Ausprägung oder Schwere der unerwünschten Ereignisse sehr stark von denen bei Patienten < 85 Jahren unterscheiden, werden weitere Änderungen der Kennzeichnung oder Risikominimierungsmaßnahmen in Betracht gezogen.
Geplante Daten für die Bewertung	Zum Zeitpunkt der PSURs oder falls ein Signal auftritt, dass mit der Behandlung sehr alter Patienten in Zusammenhang steht.
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Opicapon.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Angaben.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformation von Opicapon sowie der EPAR einschließlich dessen relevante Anhänge sowie der aktuelle Risk Management Plan (RMP) für die Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. EMA (2016): EPAR (EMA/343011/2016). [Zugriff: 11.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002790/WC500209538.pdf.
3. Bial-Portela & Cª S. A. (2015): Risk Management Plan (RMP) Version 3.0. CTD Module 182.