Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Opicapon (Ongentys®)

Bial-Portela & Ca, S.A.

Modul 3B

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

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

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Гabellenv	verzeichnis	2
Abbildun	gsverzeichnis	4
	ngsverzeichnis	
3 Mod	dul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Be	estimmung 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		
3.1.4	Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 A	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2		
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4		
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	44
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2	46
3.3 K	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer	
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die	
	zweckmäßige Vergleichstherapie	58
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßig	gen
	Vergleichstherapie	63
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	69
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	79
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	81
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	83
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3	85
	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
3.4.1	Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	86
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	90
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsa	.tz
	des Arzneimittels	90
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
3.4.5		
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4	104

Tabellenverzeichnis

Seite
Tabelle 3-1: Bestimmung des Schweregrads der PD nach Hoehn & Yahr [17, 21]22
Tabelle 3-2: Bestimmung des Schweregrads der PD mittels UPDRS [18]23
Tabelle 3-3: Domänen des NMSS [20]
Tabelle 3-4: Prävalenzangaben zur PD in Deutschland aus der Literatur
Tabelle 3-5: Prävalenzangaben PD-Patienten in der Spätphase in Deutschland, die mit Arzneimittelpumpen behandelt werden
Tabelle 3-6: Anzahl der PD-Patienten in Deutschland, die mit einer tiefen Hirnstimulation behandelt wurden (ICD-Codes G20.11 oder G20.21 sowie DRG-Code B21A)
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in Deutschland, die mit einer tiefen Hirnstimulation behandelt wurden (AG THS)
Tabelle 3-8: Anzahl der PD-Patienten in Deutschland, die pro Jahr mit einer tiefen Hirnstimulation behandelt werden
Tabelle 3-9: Anzahl der PD-Patienten in Deutschland, die pro Jahr mit einer tiefen Hirnstimulation oder der Applikation einer Arzneimittelpumpe behandelt werden
Tabelle 3-10: Prävalenz der GKV-versicherten PD-Patienten im späten Stadium, die in einem Jahr mit einer tiefen Hirnstimulation oder der Applikation einer Arzneimittelpumpe behandelt werden
Tabelle 3-11: Inzidenzangaben zur PD in Deutschland aus der Literatur
Tabelle 3-12: Zunahme der Morbus Parkinson-Patienten (mit Dauermedikation) gemäß Morbi-RSA-Daten [53-56]
Tabelle 3-13: Zunahme der PD-Patienten in den nächsten 5 Jahren um je 1,5 %
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-17: Darstellung der Codierung für die Implantation der Elektrode(-n): 55
Tabelle 3-18: Darstellung der Codierung für die Implantation des Neurostimulators: 55
Tabelle 3-19: DRG-Abrechnung der Implantation im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation 56
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Tabelle 3-23: Darstellung der Abrechnung der tiefen Hirnstimulation

Tabelle 3-24: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr	. 66
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	. 69
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-27: 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)	.76
Tabelle 3-28: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr	78
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	. 80
Tabelle 3-30: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Risk-Management-Plan (CTD Abschnitt 1.8.2) [3]	91

Abbildungsverzeichnis

Seite
16
17
18
26
27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung	
ADL	Activities of Daily Living	
AG THS	Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation	
Apomorphin	Apomorphinhydrochlorid	
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer	
AVP	Apothekenverkaufspreis	
COMT-I	Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor	
DDC	DOPA-Decarboxylase (L-Aminosäure-Decarboxylase)	
DDCI	DDC-Inhibitor	
DDD	Defined Daily Dose	
DESTATIS	Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamts	
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie	
DGNC	Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie	
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	
DRG	German Diagnosis-Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)	
EbM	Evidenzbasierte Medizin	
EPAR	European Public Assessment Report	
EU	Europäische Union	
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	
G-DRG	German Diagnosis-Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)	
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung	
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)	
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus	
IPS	Idiopathisches Parkinson Syndrom	
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	
IU	International Unit	
KHEntgG	Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen	

Abkürzung	Bedeutung	
LCIG	L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (duodenales L-DOPA)	
L-DOPA	Levodopa	
MAO-B-I	Monoaminoxidase-B-Inhibitor	
MDC	Major Diagnostic Category	
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	
OPS	Operationen und Prozeduren Schlüssel	
PD	Parkinson's Disease (Idiopathische Parkinson-Krankheit/ Idiopathisches Parkinson-Syndrom/ Morbus Parkinson)	
PSUR	Periodic Safety Update Report	
PZN	Pharmazentralnummer	
REM	Rapid Eye Movement	
RKI	Robert-Koch-Institut	
SGB	Sozialgesetzbuch	
THS	Tiefe Hirnstimulation	
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale	
ZE	Zusatzentgelt	
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.

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

Für diejenigen Patienten, bei denen unter Ausschöpfung aller herkömmlichen medikamentösen Therapieoptionen eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung gezogen wird, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) die tiefe Hirnstimulation *oder* Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) *oder* duodenales L-DOPA (L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG)). Auf diese Patientenpopulation bezieht sich Modul 4B.

In Modul 4A sind diejenigen Patienten, bei denen noch keine tiefe Hirnstimulation in Erwägung gezogen wird, dargestellt.

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 gemäß § 8 AM-NutzenV mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss fand am 17. März 2016 statt (Vorgangsnummer 2016-B-001) [1]. Hierbei wurde die Frage von Bial Portela nach der zVT wie folgt beantwortet:

"Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Präparaten von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, 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." [1]

Aus den drei oben genannten zVTs kann somit eine Wirkstoffklasse zum Vergleich mit Opicapon gewählt werden. Im Rahmen von Modul 4A wird die Klasse der COMT-Hemmer (jeweils als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI) als zVT gewählt und dem G-BA in seiner Festlegung somit gefolgt.

Im Rahmen von Modul 4B werden die tiefe Hirnstimulation, Apomorphin und LCIG für Patienten, deren herkömmliche medikamentöse Optionen bei insuffizienter Symptomkontrolle ausgeschöpft sind, als zVT herangezogen.

Wie in Abschnitt 3.2.1 detailliert erläutert ist, ist PD nicht heilbar und es ist lediglich eine symptomatische Behandlung mittels diverser Arzneimittel möglich. Prinzipiell wird dabei auf eine dopaminerge Therapie zurückgegriffen, die auf L-DOPA/DDCI und/oder Dopaminagonisten beruht. Anticholinergika werden aufgrund ihres ungünstigen Nutzen-Schadenprofils heutzutage seltener eingesetzt und der NMDA-Antagonist Amantadin, der ebenfalls anticholinerge Wirkung aufweist, ist ebenfalls eher zweite Wahl für die Behandlung der Erkrankung bzw. wird vorwiegend im späteren Stadium zur Reduktion von Dyskinesien in Erwägung gezogen.

L-DOPA/DDCI stellt den Goldstandard der dopaminergen PD-Therapie da, da es die Symptome in den meisten Fällen zunächst sehr gut kontrolliert. Im späteren Krankheitsverlauf treten allerdings nahezu zwangsläufig motorische Fluktuationen unter L-DOPA/DDCI auf. Zur Behandlung dieser Symptome werden ergänzend zu L-DOPA/DDCI je nach Verträglichkeit, Kontraindikationen und individuellen Präferenzen Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer oder COMT-Inhibitoren, ggf. unter Reduktion der L-DOPA-Dosis, eingesetzt. Sofern dennoch weiterhin motorische Fluktuationen auftreten und diese also nicht mittels herkömmlicher medikamentöser Optionen kontrolliert werden können, werden die tiefe Hirnstimulation, Apomorphin oder LCIG gleichermaßen in Betracht gezogen.

Tiefe Hirnstimulation

Die oben genannten Therapieoptionen sind in der vom G-BA festgelegten zVT enthalten, wie insbesondere bezüglich der tiefen Hirnstimulation vom G-BA im Beratungsgespräch explizit bestätigt wurde [1]. Die invasive Methode der tiefen Hirnstimulation kann die drei motorischen Kernsymptome der PD (Akinese, Rigor und Tremor) positiv beeinflussen und dabei bei 24-stündiger Wirkungszeit die Wirkungsstärke von L-DOPA erreichen. Aufgrund des invasiven Eingriffs der Implantation der Elektroden in das Gehirn sowie der des Stimulators, der in der Regel unterhalb des Schlüsselbeins platziert wird, wird diese Methode allerdings erst im fortgeschrittenen Stadium der PD empfohlen. Mit Opicapon würde eine neue medikamentöse, orale Behandlungsoption zur Verfügung stehen, die den Einsatz der tiefen Hirnstimulation verzögern könnte.

Die tiefe Hirnstimulation wurde vom G-BA als zVT für diejenigen Patienten festgelegt, bei denen herkömmliche medikamentöse Therapieoptionen hinsichtlich der Symptomkontrolle insuffizient sind. Dieser Festlegung wird gefolgt.

Apomorphin und LCIG mittels Arzneimittelpumpe

Neben der tiefen Hirnstimulation kommen für die Patienten mit motorischen Komplikationen, die unter herkömmlicher, medikamentöser Medikation nicht kontrolliert werden können, auch die Infusion von Apomorphin sowie die intestinale Gabe von L-DOPA/DDCI (LCIG) in Frage. Die Indikationen dieser beiden Anwendungen sind prinzipiell identisch mit der der tiefen Hirnstimulation, wie von der deutschen S3-Leitline bestätigt wird [2]. So ist LCIG "für die Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven PD mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie" zugelassen, "wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufrieden stellenden Ergebnissen geführt haben" [3]. Apomorphin wird bei Patienten mit PD "zur Behandlung behindernder motorischer Fluktuationen ("On-off"-Phänomen), die trotz individuell eingestellter Behandlung mit L-DOPA (und einem peripheren Decarboxylasehemmer) und/oder anderen Dopamin-Agonisten persistieren", angewendet [4]. Die Auswahl der jeweils geeigneten Therapie beruht auf Kontraindikationen und Patienten- sowie Arztpräferenzen.

Sowohl Apomorphin als auch LCIG sind in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA enthalten, da Apomorphin den Dopaminagonisten und LCIG dem L-DOPA/DDCI zuzuordnen ist. Somit wird der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auch hier gefolgt.

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 aktuelle 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. G-BA (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-001.
- 2. DGN (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie. [Zugriff: 03.05.2016]. URL: http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom.
- 3. 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.
- 4. Archimedes Pharma (2010): Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.

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, Tumorbedingt, 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 der aktuellen S3-Leitlinie folgend nach drei Schritten vorgegangen, die sich weitestgehend an den relativ strengen Kriterien der *UK Brain Bank* orientieren [1]. Diese Kriterien sind zwar im sehr frühem Stadium der Erkrankung nur bedingt anwendbar und benötigen daher eine längere Beobachtungszeit, dennoch sind sie, auch mangels Alternativen, international anerkannt [3-6]:

- 1. Diagnose eines Parkinson-Syndroms
- 2. Fehlen von Ausschlusskriterien für die klinische Diagnose einer PD

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

- a. Ausschluss von symptomatischen Parkinson-Syndromen oder anderen häufigen Differenzialdiagnosen
- b. Ausschluss von einem atypischen Parkinson-Syndrom mittels spezifischer Warnsymptome
- 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 Exposition gegenüber anderen Parkinson-Krankheits-auslösenden Medikamenten oder Toxinen in zeitlichem Zusammenhang mit Erstmanifestation der Parkinson-Symptome;
- Nachweis struktureller Basalganglienveränderungen, frontaler Tumoren oder Hydrocephalus communicans in der zerebralen 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;
- 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. 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 [5].

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 nichtmotorischen Symptome sowie Komplikationen aufgrund der Behandlung führten 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 periphere Dopaminrezeptoren binden, können allerdings stärkere nicht-motorische Nebenwirkungen als bei L-DOPA/DDCI auftreten (peripher: u. a. Übelkeit und Erbrechen und posturale Hypotension; zentral: u. a. Impulskontroll- und Zwangsstörungen, Halluzinationen und 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.

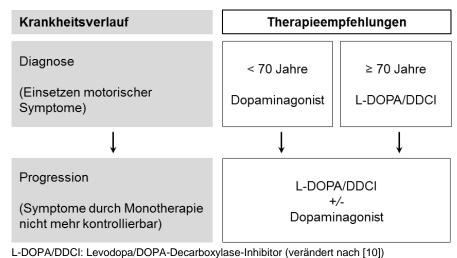
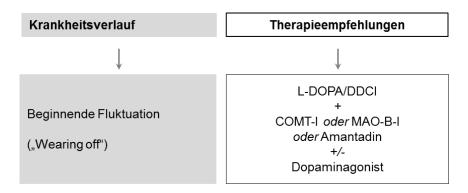


Abbildung 3-1: Therapieempfehlung zur Initialtherapie nach Diagnose und im frühen Stadium der PD

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])

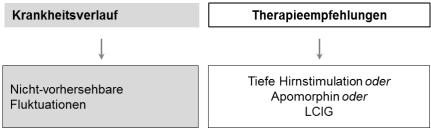
Abbildung 3-2: Therapieempfehlung im mittleren bis späten Stadium der PD

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].



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 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 Impulskontrollstörungen bzw. Zwangsstörungen Nebenwirkungen können 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.

Die Wirkungsfluktuationen werden in der Regel mittels Erhöhung der L-DOPA/DDCI-Dosis, Ergänzen eines weiteren dopaminergen Arzneimittels (z. B. Dopaminagonisten) und Aufteilen 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. Die Wirksamkeit der Behandlungsanpassung kann schnell überprüft werden, da sich ON- und OFF-Zeiten in der Regel 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 [1, 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 [1]. 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, vorwiegend für Patienten im Spätstadium, Amantadin oder Apomorphin sowie letztlich die tiefe Hirnstimulation oder LCIG erwogen [1].

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 Psychosen exogene 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 anti-PD-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 [8]. Außerdem sollte nach einer begleitenden kognitiven Verschlechterung gesucht werden, da eine neu auftretende Psychose als Warnzeichen für die Entwicklung einer Demenz gilt [1, 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]. 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 [1].

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 insgesamt 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 [1].

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			Unilaterale Erkrankung
	(unilaterale Erkrankung), normalerweise mit nur minimaler oder nicht-funktioneller Behinderung	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 nichtmotorischer 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,	1. Intellektuelle Beeinträchtigung		
	Verhalten und Stimmung des Patienten	2. Denkstörung		
		3. Depression		
		4. Motivation/Eigeninitiative		
II	Aktivitäten des täglichen Lebens (für ON- und	5. Sprechen		
		6. Speichelbildung		
	OFF-Zeiten)	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	18. Sprechen		
	Funktionalitäten	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	Schwab and England	Abstufung von 100 % bis 0 % in 10er-Schritten,	
(Anhang)	Activities of Daily Living Scale	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 [20].

Tabelle 3-3: Domänen des NMSS [20]

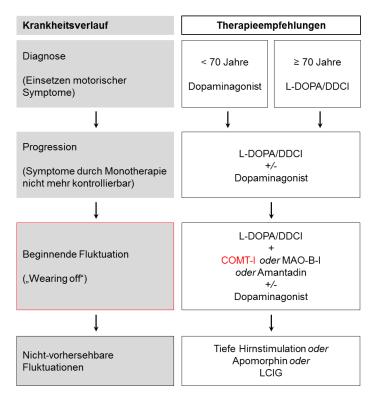
Domäne	Abgefragte Aspekte	
1	Kardiovaskulär, einschließlich Fallen	
2	Schlafen/Fatigue	
3	Stimmung/Wahrnehmung	
4	Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen	
5	Aufmerksamkeit/Gedächtnis	
6	Gastrointestinaltrakt	
7	Harnfunktion	
8	Sexualfunktion	
9	Sonstiges	

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])

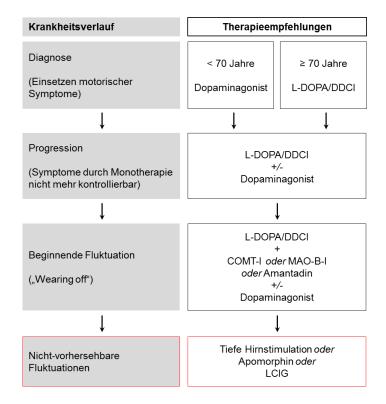
Abbildung 3-4: Therapieschema der Parkinson-Patienten und Identifizierung der Zielpopulation des COMT-Inhibitors Opicapon (rot umrandet)

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

Die Zielpopulation, die in dem vorliegenden Modul 3B beschrieben wird, sind insbesondere diejenigen Patienten, deren Symptomkontrolle unter Ausschöpfung aller herkömmlichen medikamentösen Optionen insuffizient ist. Diese Patienten kommen prinzipiell auch für die tiefe Hirnstimulation oder die Verwendung einer Arzneimittelpumpe zur Gabe von Apomorphin oder LCIG in Frage (Abbildung 3-5). Dies sind Patienten im Spätstadium der Erkrankung, die trotz medikamentöser Behandlung mehr als 1-2 Stunden pro Tag im OFF-

Zustand verbringen müssen [12]. Bei einem kürzeren Zeitraum im OFF-Zustand mit stärkeren Symptomen oder Nebenwirkungen sollte ebenfalls tiefe Hirnstimulation, Apomorphin oder LCIG in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn Dyskinesien trotz Behandlung mit Amantadin vorliegen [12]. Speziell bei der Anwendung der tiefen Hirnstimulation ist allerdings zu beachten, dass die Patienten prinzipiell auf L-DOPA/DDCI ansprechen, keine Symptome einer Demenz haben sowie keine instabilen psychiatrischen Erkrankungen, keine signifikante Komorbidität und keine neurochirurgischen Kontraindikationen aufweisen [1].



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 3-5: Therapieschema der PD-Patienten und Identifizierung der Zielpopulation des COMT-Inhibitors Opicapon (rot umrandet) für das vorliegende Modul 3B (verändert nach [10])

Opicapon stellt somit eine weitere orale 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/DDCI (LCIG) zurückgreifen müssen, wenn alle herkömmlichen Behandlungsoptionen bereits ausgeschöpft sind und dennoch Symptome einschließlich motorischer Komplikationen vorliegen.

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].

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 Motorfluktuationen und Dyskinesien verzögert. Generell sind sie aber bei vorhandener Verträglichkeit in jedem Krankheitsstadium indiziert. Die Verabreichung von Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe (im Gegensatz zur Injektion) kommt aufgrund der aufwendigen und invasiven Anwendung nur für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in Frage und ist der relevante Vertreter der Dopaminagonisten für das vorliegende Modul 3B.

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, wird der

periphere Abbau von L-DOPA 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 [1]. Patienten präferieren häufig ON-Zeiten mit guter Beweglichkeit und Dyskinesien gegenüber OFF-Zeit mit motorischen Symptomen ohne Dyskinesien [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. Außerdem ist die Anwendung von Apomorphin mittels Arzneimittelpumpe im späten Stadium der PD zwar sehr wirksam, aber mit einer aufwendigen und teuren Applikation verbunden. 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 [1, 5, 6, 9].

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 Wirkungsfluktuationen 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 in Modul 3A kurz erläutert sind, obwohl sie keine oder nur sehr geringe Relevanz im Anwendungsgebiet von Opicapon besitzen.

Behandlungsmöglichkeiten nach Ausschöpfung aller herkömmlichen medikamentösen Therapieoptionen

Über die herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten hinaus werden für Patienten im späteren Stadium der Erkrankung, deren Symptome trotz ausgeschöpfter herkömmlicher medikamentöser Behandlung nicht kontrolliert werden können, die tiefe Hirnstimulation, die Injektion bzw. Infusion von Apomorphin und die intestinale Gabe von L-DOPA/DDCI (LCIG) gleichermaßen empfohlen [1].

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 die Verabreichung mittels einer Arzneimittelpumpe notwendig, welche für PD-Patienten im Spätstadium angezeigt ist, wenn herkömmliche medikamentöse Optionen bereits ausgeschöpft sind. Auf

diese Patientenpopulation bezieht sich das vorliegende Modul 3B. Wie bei den oralen Dopaminagonisten ist auch bei Apomorphin mit einem erhöhten Risiko für nicht-motorische Nebenwirkungen, wie Verwirrung und Halluzinationen, zu rechnen. Aus diesem Grund ist bei älteren Patienten mit kognitiven Einschränkungen Vorsicht geboten.

Intestinale Gabe von L-DOPA/DDCI (LCIG)

Die intestinale Gabe des L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gels (LCIG) ist bei PD-Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie 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 Sonde, einer Pumpe und Kassetten verabreicht. Hierdurch werden Störungen bei der Aufnahme von oralem 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 Apomorphin, LCIG und tiefer Hirnstimulation abgewogen werden, sobald herkömmliche Therapieansätze nicht mehr ausreichen [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 aufweisen, 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 [1]. Entsprechend der aktuellen S3-Leitline sollte eine individuelle Entscheidung für oder gegen die operative Behandlung allerdings schon dann getroffen werden, solange noch medikamentöse Therapiealternativen bestehen [1]. Die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus ist gemäß der S3-Leitlinie erwiesenermaßen wirksamer als eine herkömmliche medikamentöse Behandlung und sollte daher dringend mit dem Patienten unter Beachtung der Risiken diskutiert werden. Dies gilt insbesondere, aber nicht ausschließlich, für junge Patienten unter 60 Jahren mit einer tremorbetonten Ausprägung der Erkrankung und 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 einfacher Handhabung zur Verfügung zu haben, damit die auch 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 darauf hin, dass mittels Opicapon eine Verzögerung der Notwendigkeit alternativer, d. h. teurer und aufwendiger Therapiemethoden, wie die Behandlung mit Apomorphin und die intestinale Gabe von L-DOPA mittels Arzneimittelpumpe sowie der chirurgische Eingriff der tiefen 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. Hierzu zählen Patienten, für die noch medikamentöse Optionen zur Verfügung stehen (s. Modul 4A), sowie Patienten, bei denen alle herkömmlichen Medikamente bereits ausgeschöpft worden sind. Für diese Patienten im Spätstadium der Erkrankung werden die tiefe Hirnstimulation als nicht-medikamentöse Option oder die Applikation von Apomorphin oder duodenalem L-DOPA (L-DOPA/Carbidopa Intestinal-Gel, LCIG) mittels Arzneimittelpumpe in Erwägung gezogen. Auf diese Patientenpopulation bezieht sich das vorliegende Modul 3B.

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz dieser PD-Patienten im Spätstadium in Deutschland wurden folgende Internetseiten herangezogen:

- InEK Institut f
 ür das Entgeltsystem im Krankenhaus (http://www.g-drg.de)
- DESTATIS Publikationen im Bereich
 Krankenhäuser(https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren.html)
- Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation (AG THS)
 (http://www.tiefehirnstimulation.de)

Ergänzend wurde die jüngst veröffentlichte S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur PD und einschlägige deutsche Publikationen berücksichtigt, sofern sie Angaben zur Prävalenz und Inzidenz beinhalten [1]. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt, da die oben genannte Handsuche der Online-Quellen bereits öffentliche, offizielle Daten ergeben hat, die einen direkten Bezug zur Zielpopulation in Deutschland zuließen.

Prävalenz

Angaben zum idiopathischen Parkinson-Syndrom in der Literatur

Gemäß der aktuellen deutschen 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 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 Leitlinien, 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 dort eine Prävalenz von 712 Patienten pro 100 000 Einwohner über 65 Jahre beziehungsweise von ungefähr 1100 Patienten pro 100 000 Einwohner über 75 Jahre angegeben.

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].

Spezifische Angaben zur PD im Spätstadium wurden nicht identifiziert.

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 zur Behandlung des Spätstadiums

Bei gut eingestellter Therapie sowie aktiver und gesunder Lebensweise ist die Lebenserwartung eines Menschen mit PD annähernd gleich der eines Gesunden. In der Spätphase der Erkrankung nehmen die Störungen des vegetativen Nervensystems aber zu und die Symptome, wie Tremor und Muskelsteifigkeit, verstärken sich.

Im Rahmen der Recherche der öffentlichen, deutschen Online-Quellen wurden mit den Veröffentlichungen des Statistischen Bundesamts (DESTATIS), der Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation (AG THS) und des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) relevante Quellen identifiziert [46-48]. Die Ergebnisse zur Prävalenz der Zielpopulation von Opicapon für Patienten im Spätstadium werden im Folgenden näher erläutert.

Bei Patienten im fortgeschrittenen bzw. späten Stadium, bei denen die orale dopaminerge Therapie mit L-DOPA/DDCI – ggf. in Kombination mit weiteren herkömmlichen Anti-PD-Medikamenten wie COMT-Hemmern, Dopaminagonisten oder MAO-B-Hemmern – keine optimalen Ergebnisse mehr liefert, stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung:

- Subkutane Infusion von Apomorphinhydrochlorid (Apomorphin) (mittels Arzneimittelpumpe)
- Gabe von L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (LCIG) (mittels Arzneimittelpumpe)
- Tiefe Hirnstimulation (chirurgischer, dauerhafter Eingriff)

Anzahl der Patienten in der Spätphase, die mit einer **Arzneimittelpumpe** behandelt werden

Die Recherche in den Veröffentlichungen von DESTATIS bezüglich der Statistik der Diagnosebezogenen Fallgruppen (*Diagnosis Related Groups*; DRG) hat ergeben, dass der Operationen und Prozeduren Schlüssel (OPS)-Code 8-97e Fälle für "die Behandlung des Morbus Parkinson in der Spätphase mit Arzneimittelpumpen" für das Jahr 2014 abbildet [46]. Unter dem Wort "Arzneimittelpumpen" werden hierbei Apomorphin- und LCIG-Pumpen zusammengefasst.

Gemäß dieses OPS-Codes wurden 2014 insgesamt 794 PD-Patienten in der Spätphase mit Arzneimittelpumpen behandelt (Tabelle 3-5). Bei einem GKV-Anteil von 87% an der deutschen Gesamtbevölkerung in 2014 entspricht dies einer Anzahl von 691 GKV-versicherten PD-Patienten in der Spätphase, die mit Arzneimittel-Pumpen behandelt wurden.

Tabelle 3-5: Prävalenzangaben PD-Patienten in der Spätphase in Deutschland, die mit Arzneimittelpumpen behandelt werden

Quelle	Jahr	Anzahl Patienten	Anzahl GKV-Versicherte ¹	
DESTATIS 2014	2014	794	691	
OPS 8-97e [46]				
¹ Basierend auf 87% GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung [49]				

Diese Anzahl kann von der tatsächlichen Prävalenz abweichen, da der OPS-Code 8-97e nicht nur die Ersteinstellung auf die Arzneimittelpumpe beinhaltet (8-97e.0 für Apomorphin und 8-97e.2 für das LCIG), sondern auch die Dosis- und Therapiekontrolle sowie die Optimierung der Behandlung (8-97e.1 mit Apomorphin und 8-97e.3 mit LCIG). Anderseits könnten einmalig mit 8-97e kodierte Fälle auch länger als ein Jahr behandelt werden. Daher sind sowohl eine Unter- als auch eine Überschätzung der Prävalenz möglich.

Die Zahl der Patienten, die gemäß OPS 8-97e mit einer Arzneimittel-Pumpe behandelt werden, nimmt mit jedem Jahr um ungefähr 100 Patienten zu. So wurden in den Jahren 2013 und 2012 jeweils nur 732 und 636 PD-Patienten mit Arzneimittelpumpen-Therapie berichtet.

Anzahl der Patienten in der Spätphase, die mit einer **tiefen Hirnstimulation** behandelt werden

Neben der Therapie mittels Arzneimittelpumpe (Apomorphin oder LCIG) wird für die gleiche Patientengruppe mit PD im Spätstadium nach Ausschöpfung herkömmlicher medikamentöser Optionen je nach Präferenzen und Kontraindikationen die nicht-medikamentöse Methode der tiefen Hirnstimulation empfohlen [1].

Die tiefe Hirnstimulation ist ein neurochirurgischer Eingriff am Gehirn für die Behandlung verschiedener neurologischer Erkrankungen wie unter anderem der PD. Laut S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie werden "Elektroden stereotaktisch implantiert, die mit einem unter dem Schlüsselbein implantierten Stimulator zur reversiblen und individuell anpassbaren elektrischen Stimulation verbunden werden. Die drei motorischen

Kernsymptome Akinese, Rigor und Tremor der Parkinson-Krankheit können durch die tiefe Hirnstimulation beeinflusst werden" [1].

Daten des InEK

Wie oben beschrieben, werden bei dem Eingriff der tiefen Hirnstimulation ein Elektrodensystem im Gehirn und ein Batterie-betriebener Neurostimulator (Hirnschrittmacher) unter dem Schlüsselbein chirurgisch implantiert.

Die Operation wird mittels der folgenden OPS-Codes klassifiziert [50]:

a) Implantation oder Wechsel der Elektrode(n)¹

- 5-014.92 (Implantation oder Wechsel eines permanenten Einzelelektrodensystems zur Dauerstimulation) oder
- 5-014.93 (Implantation oder Wechsel eines permanenten Mehrelektrodensystems zur Dauerstimulation)

und

b) Implantation oder Wechsel des Neurostimulators²

- 5-028.91 (Mehrkanalsystem, vollimplantierbar, nicht wieder aufladbar) oder
- 5-028.92 (Mehrkanalsystem, vollimplantierbar, wieder aufladbar).

Eine tiefe Hirnstimulation kommt nicht nur bei PD in Frage, sondern ebenfalls bei schweren beziehungsweise chronischen Bewegungsstörungen, wie z.B. essentieller Tremor oder generalisierte Dystonie. Deswegen sollte bei der Ermittlung der Patienten die Hauptdiagnose G20.11 (Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation) oder G20.21 (Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation) berücksichtigt werden.

Daher wurden die Daten aus der Datenlieferung des InEK gemäß § 21 KHEntgG ³ verwendet, um die Anzahl der mit einer tiefen Hirnstimulation behandelten PD-Patienten im Spätstadium zu ermitteln [48]. Im G-DRG-Browser 2014/2015 wurde die Major Diagnostic Category 01 ausgewählt und als Hauptdiagnose die ICD-Codes G20.11 oder G20.21 sowie der DRG-Code B21A (Implantation eines Neurostimulators zur Hirnstimulation, Mehrelektrodensystem, mit Sondenimplantation) angegeben. Die Ergebnisse der Recherche bezüglich der Daten-

-

¹ OPS-Code 5-014.9: Implantation oder Wechsel von intrazerebralen Elektroden.

² OPS-Code 5-028.9: Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur Hirnstimulation mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode. Die Implantation oder der Wechsel der Neurostimulationselektrode sind gesondert zu kodieren (5-014.9ff.).

³ Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen

veröffentlichung des InEK nach § 21 KHEntG sind in der folgenden Tabelle 3-6 zusammengefasst [48].

Tabelle 3-6: Anzahl der PD-Patienten in Deutschland, die mit einer tiefen Hirnstimulation behandelt wurden (ICD-Codes G20.11 oder G20.21 sowie DRG-Code B21A)

Quelle	Jahr	OPS-Code	Anzahl Patienten	Anzahl GKV-Versicherte ¹			
Implantation ode	Implantation oder Wechsel der Elektrode						
InEK	2014	OPS 5-014.92	17				
[48]		OPS 5-014.93	571				
Gesamt			588	512			
Implantation ode	Implantation oder Wechsel des Neurostimulators						
InEK	2014	OPS 5-028.91	493				
[48]		OPS 5-028.92	227				
Gesamt			720	626			
PD-Patienten mit tiefer Hirnstimulation							
Gesamt			588 - 720	512 – 626			
¹ Basierend auf 87 % GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung [49]							

Laut den Daten des InEK für 2014 wurde bei 588 PD-Patienten in der Spätphase ein permanentes Einzelelektrodensystem beziehungsweise Mehrelektrodensystem zur Dauerstimulation implantiert beziehungsweise gewechselt (Tabelle 3-6) [48]. Bei einem GKV-Anteil von 87 % der deutschen Gesamtbevölkerung in 2014 entspricht dies einer Anzahl von 512 GKV-Versicherten.

Gemäß der Daten des InEK für 2014 wurde bei 720 PD-Patienten in der Spätphase eine Implantation oder ein Wechsel eines Neurostimulators zur Hirnstimulation mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode vorgenommen (Tabelle 3-6) [48]. Bei einem GKV-Anteil von 87 % der Gesamtbevölkerung in 2014 entspricht dies einer Anzahl von 626 GKV-Versicherten.

Zusammenfassend ergibt sich basierend auf den Daten des InEK, dass jährlich 588 – 720 PD-Patienten bzw. 512 – 626 GKV-versicherte PD-Patienten in der Spätphase mit der tiefen Hirnstimulation behandelt werden.

Diese Zahl ist möglicherweise unterschätzt. So ist es möglich, dass bei Patienten nur der Neurostimulator ohne Beteiligung der Elektrode gewechselt wird, diese Patienten könnten auch mit dem OPS-Code 5-028.a oder 5-028b kodiert werden. Außerdem könnten Patienten, die einmalig mit den obengenannten OPS-Codes codiert wurden, auch länger als ein Jahr behandelt werden. Außerdem werden Patienten, bei denen der chirurgische Eingriff vor mehr als einem Jahr durchgeführt wurde, nicht berücksichtigt, obwohl diese weiterhin postoperativ dauerhaft betreut werden müssen.

Information der Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation (AG THS)

Die Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation (AG THS), die durch die Dachorganisationen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) akkreditiert ist, führt auf ihrer Internetseite Daten zur tiefen Hirnstimulation aus verschiedenen spezialisierten Zentren (THS-Zentren) zusammen [47]. Es werden Daten zu Neuimplantationen, zu Folgeeingriffen und zu dauerhaft postoperativ betreuten Patienten von 39 THS-Zentren aufgeführt.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten in Deutschland, die mit einer tiefen Hirnstimulation behandelt wurden (AG THS)

Quelle	Jahr	Chirurgischer Eingriff der THS		Dauerhaft	Gesamtzahl
		Neu- implantationen	Folgeeingriffe	postoperativ betreute Patienten	Patienten mit tiefer Hirnstimulation
AG THS [47]	2013, 2014 1	831	924	6739	8494
Gesamtzahl Patienten		17	755	6739	-
Gesamtzahl GKV-Versicherte ²		15	527	5863	-

THS: Tiefe Hirnstimulation; AG THS: Arbeitsgemeinschaft THS; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Die Anzahl der dauerhaft postoperativ betreuten Patienten erhöht sich kumulativ mit den Jahren, da die Patienten lebenslang betreut werden. Die Betreuung findet häufig ambulant statt, eine Unterscheidung zwischen ambulanter und stationärer Betreuung findet sich auf der Seite der AG THS nicht. Im Jahr 2013 bzw. 2014 wurden 8494 Patienten mit tiefer Hirnstimulation behandelt bzw. postoperativ dauerhaft betreut.

Bei 1755 Patienten wurde der chirurgische Eingriff der tiefen Hirnstimulation vorgenommen beziehungsweise ein Folgeeingriff durchgeführt (Tabelle 3-7). Bei einem GKV-Anteil von 87 % an der Gesamtbevölkerung in 2014 entspricht dies einer Anzahl von **1527 GKV-versicherten Patienten**, die in einem Jahr mit dem chirurgischen Eingriff der tiefen Hirnstimulation behandelt werden.

Diese Angaben können von der tatsächlichen Prävalenz abweichen und könnten dabei sowohl unterschätzt als auch überschätzt sein. Einerseits ist die Anzahl der gelisteten THS-Zentren möglicherweise nicht vollständig, so dass die Anzahl der Patienten unterschätzt wäre. Anderseits beinhalten die 1527 GKV-Patienten auch Patienten bei denen eine tiefe Hirnstimulation aufgrund einer anderen Indikation als PD durchgeführt wurde, wie beispielsweise die generalisierte Dystonie oder ein essentieller Tremor. Der Anteil der PD-Patienten an der Gesamtzahl der mit tiefer Hirnstimulation behandelten Patienten ist schwer zu schätzen und es kann daher auch eine Überschätzung der Prävalenz auf Basis der Daten der

¹ Die Angaben der THS-Zentren sind entweder auf das Jahr 2013 oder 2014 bezogen. Es wird angenommen, dass sich die Anzahl der Patienten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren nicht maßgeblich unterscheidet.

² Basierend auf 87 % GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung [49]

AG THS vorliegen, wobei die PD die häufigste Indikation für eine tiefe Hirnstimulation darstellt.

<u>Fazit zur Anzahl der Patienten mit tiefer Hirnstimulation</u>

Die Angaben des InEK sind Diagnose-spezifisch und beziehen sich nur auf PD-Patienten; sie sind aber möglicherweise unterschätzt. Dies sind 588 – 720 PD-Patienten bzw. 512 – 626 GKV-versicherte PD-Patienten. Die Angaben der AG THS können auch andere Diagnosen als PD beinhalten und sind daher möglicherweise überschätzt. Um die Angaben beider Quellen vergleichen zu können, wird von den Angaben der AG THS nur die Anzahl der Patienten mit einem in dem vorliegenden Jahr durchgeführtem chirurgischen Eingriff (Neueingriff oder Folgeeingriff) herangezogen; dies sind gemäß Tabelle 3-7 1527 GKV-versicherte Patienten und gemäß InEK 512 – 626 GKV-versicherte PD-Patienten.

Tabelle 3-8: Anzahl der PD-Patienten in Deutschland, die pro Jahr mit einer tiefen Hirnstimulation behandelt werden

Quelle	Jahr	Anzahl der Patienten, die mit tiefer Hirnstimulation behandelt werden	Anzahl der GKV-versicherten Patienten ¹ , die mit tiefer Hirnstimulation behandelt werden	
InEK [48]	2014	588 – 720	512 – 626	
AG THS [47]	2013 oder 2014	1755	1527	
Gesamt		588 – 1755	512 – 1527	
¹ Basierend auf 87 % GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung [49]				

Zusammenfassend ergibt sich somit, dass jährlich 588 – 1755 PD-Patienten bzw. 512 – 1527 GKV-versicherte PD-Patienten mit dem Eingriff der tiefen Hirnstimulation behandelt werden (Tabelle 3-8). Die Angaben könnten sowohl unter- als auch überschätzt sein; es wird eine Spanne aus den Angaben beider Quellen als bestmögliche Näherung an die tatsächliche Prävalenz herangezogen.

Anzahl der Patienten in der Spätphase, die mit einer **Arzneimittelpumpe oder der tiefen Hirnstimulation** behandelt werden

Die jährliche Gesamtzahl der PD-Patienten in der Spätphase der Erkrankung, die entweder mit einer Arzneimittelpumpe oder einer tiefen Hirnstimulation behandeln werden, beträgt basierend auf den in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 genannten Daten insgesamt **1382 – 2549 PD-Patienten** (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl der PD-Patienten in Deutschland, die pro Jahr mit einer tiefen Hirnstimulation oder der Applikation einer Arzneimittelpumpe behandelt werden

Methode	Jahr	Anzahl der Patienten, die mit tiefer Hirnstimulation behandelt werden			
Applikation einer Arzneimittelpumpe	2014	794			
Tiefe Hirnstimulation	2013 bzw. 2014	588 – 1755			
Gesamt		1382 - 2549 ¹			
¹ Untere Grenze: 1382 Patienten = 794 Patienten mit Arzneimittelpumpe + 588 Patienten mit tiefer Hirnstimulation; Obere Grenze: 2549 Patienten = 794 Patienten mit Arzneimittelpumpe + 1755 Patienten mit tiefer Hirnstimulation					

Dies führt zu einer Anzahl von 1203 - 2218 GKV-versicherten Patienten in der Spätphase der PD, die entweder mit Arzneimittelpumpe oder tiefer Hirnstimulation behandelt werden. ⁴ Bei 70,3 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2014 entspricht dies einer Prävalenz von 2-3 behandelten PD-Patienten im Spätstadium pro 100 000 Versicherten (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prävalenz der GKV-versicherten PD-Patienten im späten Stadium, die in einem Jahr mit einer tiefen Hirnstimulation oder der Applikation einer Arzneimittelpumpe behandelt werden

Jahr [Quelle]	Anzahl Patienten	Anzahl GKV-Versicherte	Prävalenz		
2014 [46, 48]	1382 – 2549 PD-Patienten	1203 – 2218 PD-Patienten ²	2 – 3 PD-Patienten/ 100 000 GKV-Versicherte ¹		
¹ Bei 70,3 Millionen GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2014 [49] ² Basierend auf 87 % GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung [49]					

Diese Angaben könnten sowohl unter- als auch überschätzt sein. Es wird die Anzahl der bereits behandelten Patienten herangezogen; generell könnten aber darüber hinaus weitere Patienten für die Behandlung mit tiefer Hirnstimulation oder einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen. Hierauf deutet die jüngst veröffentlichte S3-Leitlinie zur PD hin, da insbesondere die tiefe Hirnstimulation im Vergleich zur nicht mehr aktuellen S2k-Leitlinie positiver bewertet wird [1, 16].

_

⁴ 1203 GKV-versicherte Patienten = 691 GKV-versicherte Patienten mit Arzneimittelpumpe + 512 GKV-versicherte Patienten mit THS;

 $^{1317\} GKV\text{-}versicherte\ Patienten = 691\ GKV\text{-}versicherte\ Patienten\ mit\ Arzneimittelpumpe} + 1527\ GKV\text{-}versicherte\ Patienten\ mit\ THS$

Inzidenz

Für die Inzidenz der PD in der Spätphase wurden keine Daten identifiziert. Generell wird in der Literatur die Inzidenz zu PD nur selten genannt. Dies könnte dadurch 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 3-11) [1, 15].

Tabelle 3-11: 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 ¹		
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 geschätzte 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 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. Dies führt folglich auch zur Annahme einer über die Zeit steigenden Inzidenz der PD-Patienten im Spätstadium, die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Behandlung mit einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.

Da PD eine progrediente Erkrankung ist, ist generell zu erwarten, dass jedes Jahr ein ähnlicher Anteil an Patienten die Spätphase erreicht und für die Behandlung mit Arzneimittelpumpe oder tiefer Hirnstimulation in Frage kommt. Die Verfügbarkeit neuer oraler Arzneimittel als neue medikamentöse Behandlungsoption könnte allerdings zu einer gewissen Überschätzung der Inzidenz der Patienten führen, die für nicht-medikamentöse Methoden bzw. die vergleichsweise komplizierten Applikationswege von Apomorphin und LCIG in Frage kommen. So wird erwartet, dass eine größere Auswahl an oralen medikamentösen Behandlungsoptionen die Notwendigkeit der tiefen Hirnstimulation oder der Arzneimittelpumpe verzögert.

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 davon auszugehen, 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 [51, 52]. Betrachtet man die Anzahl der PD-Patienten mit Dauermedikation laut Morbi-RSA-Daten (HMG235), liegt die Zunahme von 2012 bis 2015 bei im Mittel 1,46 % (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Zunahme der Morbus Parkinson-Patienten (mit Dauermedikation) gemäß Morbi-RSA-Daten [53-56]

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 [53-60]					

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 dem Beschluss des G-BA eine mittlere Zunahme um 1,5 % pro Jahr in den kommenden 5 Jahren angenommen. Es wird angenommen, dass dies auch auf die Subpopulation der Patienten im PD-Spätstadium gilt, die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Behandlung mit einer Arzneimittelpumpe für die Gabe von Apomorphin oder LCIG in Frage kommen.

Tabelle 3-13: Zunahme der PD-Patienten in den nächsten 5 Jahren um je 1,5 %

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	PD-Patienten im Spätstadium
2015	146 112	58 445	53 185	1203 – 2218
2016	148 304	59 322	53 983	1221 – 2251
2017	150 528	60 212	54 793	1239 – 2285
2018	152 786	61 115	55 614	1258 – 2319
2019	155 078	62 031	56 448	1277 – 2354
2020	157 404	62 962	57 295	1296 – 2389

¹ Basierend auf den Daten des Morbi-RSA (Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2015, HMG235 [53]) und dem G-BA-Beschluss zu Safinamid [51]

Da PD eine progrediente Erkrankung ist für die derzeit noch keine krankheitsmodifizierende Behandlung zur Verfügung steht, erreichen die Patienten somit fast zwangsläufig nach einem gewissen Zeitraum das Spätstadium. Somit ist für die PD-Patienten im Spätstadium, die für die Behandlung mit einer Arzneimittelpumpe (Apomorphin oder LCIG) oder für die tiefe Hirnstimulation in Frage kommen, von einer ähnlichen Zunahme der Patientenzahl auszugehen wie für die PD allgemein. Diese Zahl könnte überschätzt sein; allerdings werden neue orale, medikamentöse Therapieoptionen, die nicht krankheitsmodifizierend wirken, die Anwendung dieser Therapien höchstwahrscheinlich nur verzögern und nicht verhindern. Somit ist von einer leichten Überschätzung auszugehen. Andererseits könnten die Daten auch leicht unterschätzt sein, da langfristig mit der demographischen Entwicklung auch eine größere jährliche Zunahme der Prävalenz zu erwarten ist und lediglich die bereits behandelten Patienten herangezogen wurden – es könnten aber darüber hinaus weitere Patienten für die Behandlung generell in Frage kommen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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	$ \begin{array}{c} 1382 - 2549 \\ (1175 - 2931)^{1} \end{array} $	$ \begin{array}{c} 1203 - 2218 \\ (1023 - 2551)^{-1,2} \end{array} $
	(11/0 2/01)	(1020 2001)

¹ Gemäß der Nutzenbewertung zu Safinamid wird von einer Unsicherheit von +/- 15 % ausgegangen [51, 52]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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

² Basierend auf 87 % GKV-Versicherten in der Gesamtbevölkerung [49]

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 PD mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die unter der bestehenden Therapie nicht stabilisiert werden können. Die Zielpopulation dieses Moduls sind insbesondere diejenigen Patienten, die bereits mit L-DOPA/DDCI behandelt werden und an motorischen Fluktuationen leiden sowie mit herkömmlichen medikamentösen Therapieoptionen nicht zufriedenstellend therapiert werden können. Daher kommen diese Patienten für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage.

Die Anzahl der Patienten in Tabelle 3-14 beruht auf der Anzahl der Patienten mit PD, die in der Spätphase entweder mit einer Arzneimittelpumpe oder einer tiefen Hirnstimulation behandelt werden (Tabelle 3-10). Berücksichtigt man eine geschätzte Unsicherheit von 15 %, ergibt sich eine geschätzte Patientenzahl von 1175 – 2931 Patienten beziehungsweise 1023 – 2551 GKV-versicherten Patienten [49].

Letztlich ergibt sich somit für die Zielpopulation eine Anzahl von 1023 - 2551 GKV-versicherten PD-Patienten im Spätstadium mit motorischen Fluktuationen und einer bereits vorhandenen Behandlung mit L-DOPA/DDCI, die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen (Tabelle 3-14).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of- Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI- Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arznei- mittelpumpe in Frage kommen	Zusatznutzen nicht quantifizierbar	1203 – 2218 (1023 – 2551) ¹
¹ Gemäß der Nutzenbewe	rtung zu Safinamid wird von einer Unsicherheit von +/- 15 % a	usgegangen [51, 52]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 3-14 dargestellten Anzahl der GKV-Patienten der Zielpopulation. Die Herleitung beruht auf den Angaben des Statistischen Bundesamts (DESTATIS), des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), der Internetseite der AG THS sowie dem Verfahren zur Nutzenbewertung von Safinamid [46-48, 51-53]. Die Aussage zum Zusatznutzen gilt für die gesamte Zielpopulation. Für diese Patienten konnte, wie in Modul 4B hergeleitet, der Zusatznutzen bei der Behandlung mit Opicapon nicht quantifiziert werden, da keine geeigneten Daten vorliegen. Die Erläuterung und Ergebnisse dazu finden sich in Modul 4B.

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 im Februar 2016 in öffentlichen Quellen entstammen. Es wurde nach "Parkinson-Krankheit" gesucht.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz wurden anhand einer orientierenden Handsuche in nationalen, öffentlichen und offiziellen Quellen im Juni 2016 ermittelt. Es wurde nach "Parkinson-Krankheit" und "tiefer Hirnstimulation" oder "Apomorphin" oder "duodenales

L-DOPA" gesucht. Hierbei wurden insbesondere die Homepage des Statistischen Bundesamts (DESTATIS), des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), die Internetseite der AG THS sowie die Dokumente des Verfahrens zur Nutzenbewertung von Safinamid herangezogen, da diese Quellen die Kriterien der Dossiervorlage – öffentlich, auf Deutschland bezogen und offiziell – erfüllen.

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 der PD über einen Zeitraum von wenigen Monaten maßgeblich verändern. Die Aktualität der zitierten Fachinformationen wurde geprüft (Stand 14.9.2016).

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/030-0101_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. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2015): Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten der Krankenhäuser 2014. [Zugriff: 30.05.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/O perationenProzeduren.html.
- 47. AG THS (2016): THS-Zentren und Patientenzahlen der AG Tiefe Hirnstimulation. [Zugriff: 22.07.2016]. URL: http://www.tiefehirnstimulation.de/ths-zentren.html.

- 48. InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2014): Datenveröffentlichung gem. § 21 KHEntgG. [Zugriff: 30.05.2016]. URL: http://www.g-drg.de/cms/Datenveroeffentlichung_gem._21_KHEntgG.
- 49. 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.
- 50. DIMDI (2016): Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2016. [Zugriff: 10.06.2016]. URL: https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2016/.
- 51. 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.
- 52. 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.
- 53. BVA (2015): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL:
 - $\underline{http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-$
 - <u>Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2015.xlsx.</u>
- 54. BVA (2012): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2012. [Zugriff: 23.02.2016]. URL:
 - $\underline{http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-$
 - <u>Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_20</u> 12.xls.
- 55. BVA (2013): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2013. [Zugriff: 23.02.2016]. URL:
 - http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-
 - <u>Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_20</u> 13.xls.
- 56. BVA (2014): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2014. [Zugriff: 23.02.2016]. URL:
 - http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-
 - <u>Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile</u> <u>Grundlagenbescheid</u> <u>II</u> <u>20</u> 14.xlsx.
- 57. BVA (2015): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2015; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien Zuordnung ICD-DXG-MG, Ausgleichsjahr 2015. [Zugriff: 23.02.2016]. URL:
 - $\underline{\text{http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/I}} \\ \text{nfo-}$
 - <u>Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_20_15.xlsx.</u>

- 58. BVA (2014): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2014; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien Zuordnung ICD-DXG-MG, Ausgleichsjahr 2014. [Zugriff: 23.02.2016]. URL:
 - $\underline{\text{http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-}$
 - <u>Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_20</u> 14.xlsx.
- 59. BVA (2013): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2013; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien Zuordnung ICD-DXG-MG, Ausgleichsjahr 2013. [Zugriff: 23.02.2016]. URL:
 - $\underline{http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/I}_{nfo-}$
 - <u>Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_20</u> 14.xlsx.
- 60. BVA (2012): Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II/2012; Anlage 1, ICD-Zuordnung und Gültigkeitskriterien Zuordnung ICD-DXG-MG, Ausgleichsjahr 2012. [Zugriff: 23.02.2016]. URL:
 - $\underline{http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-$
 - <u>Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2014.xlsx.</u>

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 3-16 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 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arznei- mittel, 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 Arzneim	ittel			
Opicapon (Ongentys [®])	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	1 x täglich (Hartkapsel)	kontinuierlich (365)	1
Zweckmäßige Vergleichs Non-Ergot Dopaminagon	-			
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	kontinuierlich (Infusion)	kontinuierlich (365)	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arznei- mittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
LCIG				
Duodopa [®]	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	kontinuierlich (Infusion)	kontinuierlich (365)	1
Nicht-medikamentöse The	erapie			
Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi-nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	einmalig (Operation)	einmalig	33,3 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.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 [1].

¹ Entspricht der Summe der mittleren Verweildauer für Selektion (10 Tage), Implantation (13,3 Tage) und Nachsorge (10 Tage).

Die Angaben zu Behandlungsmodus und Behandlungsdauer basieren auf der Fachinformation von Opicapon [1]. Opicapon wird 1 x täglich verabreicht. 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 Vergleichstherapie:

Die Zielpopulation sind erwachsene PD-Patienten mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, bei denen unter L-DOPA/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.

Im fortgeschrittenen Stadium gehört laut S3-Leitlinie zu "Idiopathisches Parkinson-Syndrom" "die intrajejunale Levodopa/Carbidopa-Infusion [...] neben der subkutanen Apomorphin-Infusion und der Tiefen Hirnstimulation zu den intensivierten Therapien für Patienten mit fortgeschrittenem IPS" [2].

Non-Ergot Dopaminagonist Apomorphin:

Apomorphin (generisch, Injektions-Infusionslösung): Laut Fachinformation werden täglich 1-10 einzelne Injektionen verabreicht. 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 [3].

L-DOPA/DDCI-Intestinal-Gel (LCIG):

LCIG (Duodopa[®], Kassetten): Laut Fachinformation wird das Gel mit einer tragbaren Pumpe direkt in das Duodenum oder obere Jejunum über eine Dauersonde verabreicht, die mittels einer perkutanen endoskopischen Gastroskopie (PEG), mit einer äußeren Transabdominalsonde und einer inneren Intestinalsonde gelegt wird [4].

Tiefe Hirnstimulation:

Die Tiefe Hirnstimulation ist ein neurochirurgischer Eingriff am Gehirn für die Behandlung verschiedener neurologischer Erkrankungen wie z. B. der Parkinsonerkrankung. Laut S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie werden "Elektroden stereotaktisch implantiert, die mit einem unter dem Schlüsselbein implantierten Stimulator zur reversiblen und individuell anpassbaren elektrischen Stimulation verbunden werden. Die drei motorischen Kernsymptome Akinese, Rigor und Tremor der Parkinson-Krankheit können durch die tiefe Hirnstimulation beeinflusst werden" [2]. Die tiefe Hirnstimulation ist ein etabliertes Verfahren, welches laut Gruppierungssimulationen/Erlöskalkulationen der Medtronic GmbH aus drei Behandlungsschritten (1. Selektion der Patienten, 2. Implantation der Sonde, 3. Nachsorge) besteht [5]. Die mittlere gesamte Verweildauer der Patienten im Krankenhaus beträgt dabei 33,3 Tage.

1. <u>Selektion der Patienten</u>:

Die Selektion der Patienten mit der Hauptdiagnose G20.11 (Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation), die für eine tiefe Hirnstimulationen geeignet sind und dem OPS-Code 1-20a.20 (Untersuchung der Pharmakosensitivität mit quantitativer Testung) wird mit der DRG B67B abgerechnet. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus beträgt für die Selektion der Patienten 10,0 Tage.

2. <u>Implantation</u>:

a. Die Implantation der Elektrode(-n):

Laut S3-Leitlinie werden bei der Operation ein oder mehrere kleine Bohrlöcher in die Schädeldecke gebohrt und eine Elektrode bzw. Sonde in die Bohrlöcher eingeführt [2]. Bei der Implantation der Sonde(-n) sind folgende OPS für den stereotaktischen Eingriff zu kodieren:

Tabelle 3-17: Darstellung der Codierung für die Implantation der Elektrode(-n):

OPS	Beschreibung
5-014.92	Stereotaktische Operationen an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten: Implantation oder Wechsel von intrazerebralen Elektroden: Implantation oder Wechsel eines permanenten <u>Einzelelektrodensystems</u> zur Dauerstimulation
5-014.93	Stereotaktische Operationen an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten: Implantation oder Wechsel von intrazerebralen Elektroden: Implantation oder Wechsel eines permanenten Mehrelektrodensystems zur Dauerstimulation

b. Die Implantation des Neurostimulators:

Unter Vollnarkose wird der Hirnschrittmacher unter dem Schlüsselbein implantiert und an die im Gehirn liegende(-n) Elektrode(-n) angeschlossen. Bei der Implantation des Neurostimulators sind folgende OPS zu kodieren:

Tabelle 3-18: Darstellung der Codierung für die Implantation des Neurostimulators:

OPS	Beschreibung
5-028.91	Funktionelle Eingriffe an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten: Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur Hirnstimulation mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode: Mehrkanalsystem, vollimplantierbar, nicht wiederaufladbar
5-028.92	Funktionelle Eingriffe an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten: Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur Hirnstimulation mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode: Mehrkanalsystem, vollimplantierbar, wiederaufladbar

Aus diesen OPS-Codes ergibt sich für die Implantation der Elektrode(-n) und des Neurostimulators die folgende DRG (siehe Tabelle 3-19):

Tabelle 3-19: DRG-Abrechnung der Implantation im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation

Behandlungsschritt	ICD-HD	OPS-1	OPS-2	DRG	
	G20.11	5-014.92	5-028.91	B21A	
Implantation	G20.11	5 014 02	5-028.91	D21 A	
	G20.11	5-014.93	5-028.92	B21A	

Laut DRG B21A beträgt die mittlere Verweildauer der Patienten im Krankenhaus für die Implantation der Elektrode(-n) und des Neurostimulators 13,3 Tage.

3. Nachsorge:

Die Nachsorge der Patienten nach einer tiefen Hirnstimulation wird anhand des OPS-Codes 8-631.0 (Nachprogrammierung eines implantierten Neurostimulators zur Hirnstimulation) kodiert. Dies mündet in den DRG-Code B67B. Die mittlere Verweildauer der Patienten im Krankenhaus beträgt für die Nachsorge 10,0 Tage.

Insgesamt ergibt sich eine mittlere Behandlungsdauer für die tiefe Hirnstimulation von **33,3 Tagen** (10 Tage + 13,3 Tage + 10 Tage).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Opicapon (Ongentys [®])	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	1 x täglich (Hartkapsel)	365

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)						
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Non-Ergot Dopaminagonist	Non-Ergot Dopaminagonist								
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe in Frage kommen	kontinuierlich (Infusion)	365						
LCIG									
Duodopa [®]	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe in Frage kommen	kontinuierlich (Infusion)	365						
Nicht-medikamentöse Therap	ie								
Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittel-pumpe in Frage kommen	einmalig (Operation)	33,3						

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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes A	rzneimittel			
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "Endof-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	365	1 Hartkapsel à 50 mg (50 mg)	365 Hartkapseln (18 250 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Ver	gleichstherapie			
Non-Ergot-Dopam	ninagonist			
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "End- of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi- nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	365	1 Ampulle à 50 mg - 2 Ampullen à 50 mg (30 – 100 mg)	365 – 730 Ampullen (10 950 – 36 500 mg)
LCIG				
Duodopa [®]	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "End- of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi- nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	365	1 Kassette à 2000 mg – 3 Kassetten à 2000 mg (420 – 4500 mg)	365 Kassetten à 2000 mg - 1095 Kassetten à 2000 mg (153 300 – 1 642 500 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nicht-medikament	öse Therapie			,
Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "End- of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi- nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	33,3	1	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 [1]. 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:

Die Patienten in der Zielpopulation sind erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im Spätstadium und motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die bereits mit L-DOPA/DDCI behandelt werden und für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen.

Im fortgeschrittenen Stadium gehört laut S3-Leitlinie "die intrajejunale Levodopa/Carbidopa-Infusion [...] neben der subkutanen Apomorphin-Infusion und der Tiefen Hirnstimulation zu den intensivierten Therapien für Patienten mit fortgeschrittenem IPS" [2].

Non-Ergot-Dopaminagonisten:

Für den Wirkstoff Apomorphin können laut Fachinformation Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung, die mit intermittierenden Injektionen insgesamt noch keine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome erreichen oder viele häufige Injektionen (mehr als zehn pro Tag) benötigen, mittels einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe auf die subkutane Dauerinfusion ein- oder umgestellt werden [3]. Die Tagesdosis von Apomorphin liegt normalerweise zwischen 3 mg und 30 mg, die in Form von eins bis zehn, manchmal sogar zwölf einzelnen Injektionen täglich verabreicht wird. Laut Fachinformation entspricht eine Tagesdosis von 30 mg zehn täglichen Injektionen, so dass eine Dosis von 30 mg als untere Spannengrenze für die Infusion von Apomorphin betrachtet wird. Es wird in der Fachinformation ebenfalls empfohlen, eine Tagesgesamtdosis von 100 mg Apomorphin nicht zu überschreiten. Dementsprechend wird eine obere Spannengrenze von 100 mg angenommen.

Die untere Spanne von 30 mg kann mit dem Einsatz von einer Ampulle à 5 ml erreicht werden⁵. 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 10 950 - 36 500 mg (= 30 mg x 365 Tage - 100 mg x 365 Tage).

LCIG:

Für den Wirkstoff LCIG (Duodopa[®]) besteht laut Fachinformation die gesamte Tagesdosis aus drei individuell eingestellten Dosen [4]: der morgendlichen Bolusdosis, der kontinuierlichen Erhaltungsdosis und den Extra-Bolusdosen, die über ca. 16 Stunden verabreicht werden.

1. Morgendosis:

Die gesamte Morgendosis beträgt laut Fachinformation gewöhnlich 5-10 ml, was 100-200 mg Levodopa entspricht. Die morgendliche gesamte Bolusdosis sollte 15 ml (300 mg Levodopa) nicht übersteigen. Als Spanne für die Morgendosis von LCIG wird 5-15 ml angenommen.

2. Kontinuierliche Erhaltungsdosis:

Die kontinuierliche Erhaltungsdosis wird individuell eingestellt. Sie sollte innerhalb eines Bereichs von 1-10 ml/Stunde (20-200 mg Levodopa/Stunde) liegen, wobei die maximale empfohlene Tagesdosis bei 200 ml liegt. Die gesamte Dosis muss über

⁵ Laut der Fachinformation von Apomorphin wird bei einem Verbrauch von 30 mg täglich eine Ampulle pro Tag eingesetzt, was aufgrund der Haltbarkeit zu Verwurf des restlichen Ampulleninhaltes führt.

circa 16 Stunden verabreicht werden, was einer täglichen ungefähren kontinuierlichen Erhaltungsdosis 6 von 16 – 200 ml entspricht (= 1 ml x 16 Stunden – 200 ml).

3. Extra-Bolusdosen:

Extra-Bolusdosen werden erforderlich, wenn der Patient im Verlaufe des Tages hypokinetisch wird. Die Extradosis sollte individuell eingestellt werden und liegt normalerweise zwischen 0.5-2.0 ml bis 5-mal täglich. Dies entspricht einer Spanne für die Extra-Bolusdosen von 0 (nicht erforderlich) bis $10 \, \text{ml} \ (= 2 \, \text{ml x 5})$. Wenn es notwendig ist, mehr als 5-mal täglich eine Extra-Bolusdosis zu verabreichen, dann sollte die Erhaltungsdosis erhöht werden.

Aus der Summe der drei individuell eingestellten Dosen ergibt sich eine tägliche Gesamtdosis von Duodopa[®] von 21 ml – 225 ml (= 5 ml + 16 ml + 0 ml; 15 ml + 200 ml + 10 ml). Dies entspricht einer täglichen Verbrauchspanne von 420 - 4500 mg (= 21 ml x 20 mg/ml; 225 ml x 20 mg/ml).

Eine Kassette beinhaltet 100 ml Gel mit 20 mg/ml L-DOPA (entsprechend 2000 mg pro Kassette). Eine Kassette mit Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt und sollte nicht länger als 16 Stunden verwendet werden. Dementsprechend kann die untere Spanne von 21 mg mit dem Einsatz von einer Kassette à 100 ml erreicht werden⁷. Die obere Spanne von 225 mg kann mit dem Einsatz von drei Kassetten à 100 ml erreicht werden⁸. Daraus ergibt sich eine Jahresverbrauchspanne von 365 – 1095 Kassetten pro Jahr (=1 Kassette x 365 Tage – 3 Kassetten x 365 Tage) mit insgesamt 153 300 mg – 1 642 500 mg (= 420 mg x 365 Tage – 4500 mg x 365 Tage).

Nicht-medikamentöse Therapie

Die tiefe Hirnstimulation ist eine einmalige Operation, die aus drei Behandlungsschritten resultiert. Die Gesamtdauer aller Behandlungsschritte beträgt 33,3 Tage.

_

⁶ Laut Fachinformation werden die morgendliche Bolusdosis, die kontinuierliche Erhaltungsdosis und die Extra-Bolusdosen über circa 16 Stunden verabreicht. Eine minimale Dosis ist nicht weiter spezifiziert, daher wird 16 ml (16 h x 1 ml) als untere Spannengrenze angenommen.

⁷ Laut der Fachinformation von Duodopa[®] wird bei einem Verbrauch von 21 ml täglich eine Kassette pro Tag eingesetzt, was zu Verwurf des restlichen unverbrauchten Kassetteninhaltes führt.

⁸ Laut der Fachinformation von Duodopa[®] wird bei einem Verbrauch von 225 ml täglich drei Kassetten pro Tag eingesetzt, was zu Verwurf des restlichen unverbrauchten Kassetteninhaltes führt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist 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 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) Zu bewertendes Arzneimitte	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
Opicapon	Ongentys [®] , 50 mg, Tabletten, PZN: 12420428, n = 90 AVP: 543,52 € Ongentys [®] , 50 mg, Tabletten, PZN: 12420411, n = 30 AVP: 188,50 €	512,27 € 176,90 €
Zweckmäßige Vergleichsthe	rapie	
Non-Ergot-Dopaminagoniste	en	
Apomorphin	Apomorphin Archimedes [®] , 10 mg/ml, 5 ml PZN: 06119452, n= 5, N1 AVP: 125,69 €	115,81 €
LCIG		
LCIG Duodopa [®] , 20 mg/ml, 100 ml, Kassetten, PZN: 01865185, n = 7, N2 AVP: 1009,80 €		952,73 €
Nicht-medikamentöse Thera	pie	
Tiefe Hirnstimulation	Selektion, Implantation und Nachsorge bei einer tiefen Hirnstimulation GKV-Kosten: 39 687,46 €	39 687,46 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten des zu 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 inkl. Mehrwertsteuer von 19 % für eine Packung 543,52 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [6]. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (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 512,27 € (= 543,52 € - 29,48 € - 1,77 €).

Packung mit 30 Hartkapseln

Der vom pU festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung $140,40 \in$ für eine Packung mit 30 Hartkapseln mit der Wirkstärke 50 mg. Nach Berechnung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom ApU bis auf maximal $37,80 \in$ und mit einem Festzuschlag von $0,70 \in$) sowie des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis und mit einem Festzuschlag von $8,51 \in$) beträgt der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer von 19 % für eine Packung $188,50 \in$ auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [6]. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (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 dies hinsichtlich der tatsächlichen Kosten für die GKV die günstigere Packung ist.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Dopaminagonisten:

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 Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 3b SGB V (2,67 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen für die GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 115,81 € (= 125,69 € - 5,44 € - 2,67 € - 1,77 €).

LCIG:

Der AVP für **LCIG** (Duodopa[®]) 20 mg/ml, 100 ml Kassette beträgt 1 009,80 € (inkl. 19 % Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (55,30 €) und des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) entstehen für die GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 952,73 € (= 1009,80 € - 55,30 € - 1,77 €).

Nicht-medikamentöse Therapie:

Die Kosten für die **tiefe Hirnstimulation** ergeben sich laut Gruppierungssimulationen/ Erlöskalkulationen von Medtronic aus den Kosten für die drei dargestellten Behandlungsschritte Selektion, Implantation und Nachsorge [5]. Insgesamt betragen die Kosten 39 687,46 \in (= 3547,13 \in + 32 593,20 \in + 3547,13 \in).

Tabelle 3-23: Darstellung der Abrechnung der tiefen Hirnstimulation

Behandlungsschritt	DRG	Bewertungsrelation	DRG-Erlös ¹			
Selektion	B67B	1,071	3547,13 €			
Implantation	B21A	9,841	32 593,20 €			
Nachsorge	B67B	1,071	3547,13 €			
Gesamtsumme	39 687,46 €					
¹ Bundesbasisfallwert von 3311,98 €; ohne ZE2016-61						

Der OPS-Code 5-028.92, welcher bei der Implantation kodiert wird und in der DRG B21A mündet, löst im Jahr 2016 zusätzlich zur DRG das Zusatzentgelt "ZE2016-61 Neurostimulatoren zur Hirn- oder Rückenmarkstimulation oder zur Stimulation des peripheren Nervensystems, Mehrkanalsystem wiederaufladbar" aus. Bei diesem ZE handelt es sich um ein unbepreistes Zusatzentgelt, d. h. es muss im Rahmen der Budgetverhandlungen der Krankenhäuser mit den Krankenkassen der Höhe nach verhandelt werden. Erst nach den Verhandlungen ist dieses ZE abrechenbar⁹.

_

⁹ Die DRGs werden nur angesteuert, wenn eine Hauptdiagnose festgelegt wurde, die in der Major Diagnostic Category (MDC) 01 Krankheiten und Störungen des Nervensystems führt. Wird keine Hauptdiagnose kodiert, welche die MDC 01 Krankheiten und Störungen des Nervensystems ansteuert, dann führt die Durchführung und

Tabelle 3-24: 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 gebräuch- lichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ¹⁰
Zu bewertendes A	rzneimittel				
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "End- of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi- nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arznei- mittelpumpe in Frage kommen	Ongentys [®] , 50 mg, Hartkapseln, PZN: 12420428, n = 90 AVP: 543,52 €	512,27 €	365 Hartkapseln (4,06 Packungen)	2077,54 €

Kodierung der o. g. OPS in eine sog. Fehler-DRG (DRG 901B): "Ausgedehnte OR-Prozedur ohne Bezug zur Hauptdiagnose ohne Strahlentherapie, ohne endovaskulärer Implantation von Stent-Prothesen an der Aorta, ohne IntK > 392 / 368 / - Aufwandsp., mit hochkomplexer OR-Prozedur oder komplizierender Konstellation". Die DRG 901B hat ein Relativgewicht von 4,098 und erbringt einen Erlös von 13 572,49 € (Bundesbasisfallwert 3311,98 €). Die Kodierung der DRG 901B ist eher ein seltener Fall, der dann eintritt, wenn ein Patient nicht mit einer Diagnose (Hauptdiagnose) aufgenommen wird, die in die MDC 01 führt, während des Aufenthaltes aber ein Neurostimulationssystem implantiert wird. Diese Möglichkeit sei jedoch der Vollständigkeit halber hier erwähnt.

¹⁰ Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Packungsanzahl.

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 gebräuch- lichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ¹⁰
Zweckmäßige Ver	gleichstherapie				
Non-Ergot-Dopan	ninagonisten	T	T		
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "End- of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi- nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arznei- mittelpumpe in Frage kommen	Apomorphin Archimedes®, 10 mg/ml, 5 ml, PZN: 06119452, 5 Stück, N1 AVP: 125,69 €	115,81 €	365 – 730 Ampullen (73 – 146 Packungen)	8454,13 € – 16 908,26 €
LCIG	I	I	T		
Duodopa [®]	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "End- of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi- nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn-	Duodopa® 20 mg/ml, 100 ml, Kassetten PZN: 01865185 7 Stück, N2 AVP: 1009,80 €	952,73 €	365 – 1095 Kassetten (52,14 – 156,43 Packungen)	49 678,06 € – 149 034,19 €

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 gebräuch- lichen Maßes)	AM-Kosten pro Patient pro Jahr ¹⁰
	stimulation oder die Anwendung einer Arznei- mittelpumpe in Frage kommen				
Nicht-medikamen	töse Therapie				
Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "End- of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombi- nationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arznei- mittelpumpe in Frage kommen	Selektion, Implantation und Nachsorge	39 687,46 €	einmalig	39 687,46 €

Für Tabelle 3-24 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 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Fachund der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend 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). 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 3-25: 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 Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr			
Zu bewertendes Arzneimittel							
Opicapon (Ongentys®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen an	-	-			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr						
Zweckmäßige Ver	Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Non-Ergot-Dopaminagonisten										
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	Prämedikation (Domperidon, 10 mg)	6 Tabletten pro Tag	12 Tabletten						
		Einstellung auf die Apomorphin- Therapie	1 Krankenhaus- aufenthalt	1 Krankenhaus- aufenthalt						
		Begleit- medikation (Domperidon, 10 mg)	0 – 6 Tabletten pro Tag	0 – 2088 Tabletten						
		Applikations- hilfe (Infusionsset für Apomorphin, Spritzen, Verdünnungsmi ttel)	1 Stück vom Infusionsset für Apomorphin pro Tag. 1-2 Spritzen (Luer), Natriumchlorid- lösung	348 Stück vom Infusionsset für Apomorphin, 348 – 696 Spritzen (Luer), Natriumchlorid- lösung						
LCIG										
Duodopa [®]	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	Einstellung auf die LCIG-Therapie	1 Krankenhaus- aufenthalt	1 Krankenhaus- aufenthalt						
Nicht-medikamentöse Therapie										
Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI- Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen an	-	-						

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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" [7]. Diesem Vorgehen wird hier gefolgt.

Gemäß der Fachinformation von Opicapon, Apomorphin und LCIG fallen unter Berücksichtigung der Tragenden Gründe zum Beschluss zu Safinamid die im Folgenden beschriebenen, zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV für die Wirkstoffe **Apomorphin** und **LCIG** an [1, 3, 4].

Beschreibung der zusätzlichen GKV-Leistungen: Apomorphin

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" [3].

Einstellung auf die Apomorphin-Therapie

Gemäß Fachinformation soll die Einstellung auf die Apomorphin-Therapie unter kontrollierten Bedingungen in einer Spezialklinik erfolgen [3].

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." [3].

Applikationshilfe

Laut Fachinformation von Apomorphin (Apomorphin Archimedes[®]) wird Apomorphin "subkutan als intermittierende Bolusinjektion angewendet. Apomorphin-Neuraxpharm kann auch mit Hilfe einer Minipumpe und/oder Spritzenpumpe als kontinuierliche subkutane Infusion angewendet werden." Die kontinuierliche Injektion betrifft Patienten, die "bei 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 (…)" [3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 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 3-26: 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	5189,87 €
Begleitmedikation (Domperidon, 10 mg)	0,00 € − 589,65 €
Applikationshilfe (Infusionsset für Apomorphin, Spritzen, Verdünnungsmittel)	5472,12 € - 5489,52 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 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 ein 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 V¹¹ 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

¹¹ Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V entfällt aufgrund von entsprechender Preissenkung zum 01.04.2010.

mit Apomorphin der Patient auf ungewöhnliche Nebenwirkungen oder Anzeichen einer Wirkungsverstärkung zu überwachen [ist]".

Die Einstellung auf Apomorphin unter den kontrollierten Bedingungen einer Spezialklinik erfolgt stationär. Mittels des Webgroupers (Stand: G-DRG 2016, ICD-10: G20.21; OPS: 8-97e.0) der Universität Münster wurde so der einmalige Ansatz der **DRG B67A** "Morbus Parkinson mit äußerst schweren CC oder schwerster Beeinträchtigung" ermittelt. Diese DRG ist mit 5189,87 \in (Bewertungsrelation 1,567 x Basisfallwert 3311,98 \in = 5189,87 \in) bewertet. Folglich werden **5189,87** \in für die Einstellung angesetzt. Es wird die mittlere Verweildauer von 15 Tagen angenommen.

Begleitmedikation

Domperidon kann laut Fachinformation als Begleitmedikation bei manchen Patienten schrittweise reduziert werden. Es kann nur bei wenigen Patienten völlig darauf verzichtet werden, ohne dass es zu Erbrechen oder Hypotonie kommt. 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 – 2088 Tabletten pro Jahr** (= 0 Tabletten x 348 Tage – 6 Tabletten x 348 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 V¹³ 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 (0 - 2088 Tabletten à 10 mg) GKV-Kosten pro Patient in Höhe von **0,00** € - **589,65** €.

Applikationshilfe

Laut Fachinformation beträgt der Verbrauch für die Infusion von Apomorphin 30 mg – 100 mg. 100 mg Apomorphin entsprechen 10 ml, so dass die 20 ml CRONO SC-Medikamentenpumpe tragbar von TMH Medizinhandel OHG (PZN: 11677160 – Hilfsmittelverzeichnis: 03.99.05.7900) eingesetzt werden kann. Die Kosten für die Medikamentenpumpe sind bereits mit der DRG B67A gedeckt, wenn der Patient im Krankenhaus auf die Arzneimittelpumpe eingestellt wird.

Nach dem Krankenhausaufenthalt muss die Pumpe vom Patienten befüllt und bedient werden. Dafür wird ein *Infusionsset* benötigt. Zu diesem Zweck kann das Cleo 90 Infusionsset für Apomorphin 6 mm 80 cm (10 Stück) mit der PZN 10539450 (Hilfsmittelverzeichnis: 03.99.99.1900) eingesetzt werden. Das Infusionsset besteht laut Angaben der Herstellers aus

_

¹² Es wird von einer jährlichen Begleitmedikationsdauer von 348 Tagen ausgegangen, da 2 Tage für die Prämedikation und 15 Tage für den Krankenhausaufenthalt abzuziehen sind.

¹³ Der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V entfällt aufgrund von entsprechender Preissenkung zum 01.04.2010.

einem Applikator mit einer Einstichstelle, Kanüle und Nadel und einem separaten Verlängerungsschlauchset mit Konnektor zum Anschluss an die Einstichstelle [8]. Das Infusionsset kann mit Standard-Luerlockanschlüssen benutzt werden. Das Infusionsset kostet laut Lauer-Taxe 128,90 € (Apothekeneinkaufspreis). Nach Berücksichtigung der Mehrwertsteuer ergibt sich ein AVP von 153,39 € pro Packung. 14 Da täglich ein Applikator mit einer Einstichstelle, Kanüle und Nadel und einem separaten Verlängerungsschlauchset mit Konnektor zum Anschluss an die Einstichstelle eingesetzt werden sollen, werden 34,8 Infusionssets pro Jahr gebraucht (= 348 Tage/10 Stück) 15. Es entstehen Kosten in Höhe von 5337,97 € pro Jahr pro Patient.

Wie bereits in Tabelle 3-22 ersichtlich, wird für die Darstellung der Kosten für Apomorphin das Produkt Apomorphin Archimedes[®] mit der Darreichungsform "Ampullen" herangezogen. Um jedoch das Apomorphin in die Medikamentenpumpe einzuführen, werden *Kunststoffspritzen mit Luer-Ansatz* benötigt. Die untere Verbrauchspanne von täglich 30 mg Apomorphin (10 mg/ml) entspricht 3 ml oder einer Ampulle¹⁶. Die Applikation der unteren Verbrauchsspanne kann mit einer einzelnen Kunststoffspritze mit Luer-Ansatz à 5 ml durchgeführt werden. Die obere Spanne von täglich 100 mg Apomorphin (10 mg/ml) entsprechen 10 ml oder zwei Ampullen (5 ml + 5 ml). Dies kann mit zwei Kunststoffspritzen mit Luer-Ansatz à 5 ml appliziert werden. Zu diesem Zweck können die Einwegspritzen mit Luer-Ansatz (5 ml) von BBraun Medical (PZN: 02057903 − Hilfsmittel-Nummer: 03.99.01.3003) verwendet werden. Laut Angaben in der Lauer-Taxe beträgt der Apothekeneinkaufspreis für eine Packung mit 100 Kunststoffspritzen 4,20 €. Nach Berücksichtigung der Mehrwertsteuer ergibt sich ein Apothekenverkaufspreis von 5,00 € pro Packung. Da jährlich 348 − 696 Spritzen¹⁷ benötigen werden, entstehen Kosten in der Höhe von 17,40 € − 34,80 €.

Zuletzt muss Apomorphin gemäß Fachinformation mit einer *Natrium-Chlorid-Lösung* (0,9 %) verdünnt werden. Dafür wird die Packung 20 x 10 ml KOCHSALZLÖSUNG 0,9 % Plastik der AlleMan Pharma GmbH herangezogen (PZN: 06340599). Der AVP beträgt laut Lauer-Taxe 8,84 €. Nach Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entstehen der

¹⁴ 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.

¹⁵ Es wird von einer jährlichen Behandlungsdauer von 348 Tagen ausgegangen, da 2 Tage für die Prämedikation und 15 Tage für den Krankenhausaufenthalt abzuziehen sind.

¹⁶ Laut der Fachinformation von Apomorphin wird bei einem Verbrauch von 30 mg täglich eine Ampulle pro Tag eingesetzt, was zu Verwurf des restlichen unverbrauchten Ampulleninhaltes führt.

¹⁷ Es wird von einer jährlichen Behandlungsdauer von 348 Tagen ausgegangen, da 2 Tage für die Prämedikation und 15 Tage für den Krankenhausaufenthalt abzuziehen sind.

GKV tatsächliche Kosten in Höhe von $6.71 \in (= 8.84 \in -0.24 \in -0.12 \in -1.77 \in)$ pro Packung. Mit der Annahme, dass Apomorphin zu 50 % verdünnt wird, werden täglich 10 ml (1 Plastikflasche) Kochsalzlösung benötigt, was im Jahr 348 Plastikflaschen¹⁸ entspricht [9]. Es entstehen Kosten in Höhe von 116.75 \in pro Jahr pro Patient.

Bei dem Einsatz einer Medikamentenpumpe sind dementsprechend Kosten für Applikationshilfe von $5472,12 \in -5489,52 \in (=5337,97 \in +17,40 \in +116,75 \in ;5337,97 \in +34,80 \in +116,75 \in)$ zu berücksichtigen.

Insgesamt fallen bei dem Einsatz einer Medikamentenpumpe Gesamtkosten für zusätzliche GKV-Leistungen von **10** 665,38 \leftarrow - **11** 272,43 \leftarrow (= 3,39 \leftarrow + 5189,87 \leftarrow + 0,00 \leftarrow + 5472,12 \leftarrow ; 3,39 \leftarrow + 5189,87 \leftarrow + 589,65 \leftarrow + 5489,52 \leftarrow) zu berücksichtigen.

Beschreibung der zusätzlichen GKV-Leistungen: LCIG

Einstellung auf die LCIG-Therapie

Duodopa® ist ein Gel zur kontinuierlichen intestinalen Anwendung. Laut Fachinformation sollte "bei einer Langzeitanwendung [...] das Gel mit einer tragbaren Pumpe direkt in das Duodenum oder obere Jejunum über eine Dauersonde verabreicht werden, die mittels einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie, mit einer äußeren Transabdominalsonde und einer inneren Intestinalsonde gelegt wird" [4].

Die Ersteinstellung auf LCIG erfolgt stationär. Mittels des Webgroupers (Stand: G-DRG 2016, ICD-10: G20.21; OPS: 8-97e.2¹⁹) der Universität Münster wurde so der einmalige Ansatz der **DRG B67A** "Morbus Parkinson mit äußerst schweren CC oder schwerster Beeinträchtigung" ermittelt. Diese DRG ist mit 5189,87 \in (Bewertungsrelation 1,567 x Basisfallwert 3311,98 \in = 5189,87 \in) bewertet. Folglich werden **5189,87** \in für die Einstellung angesetzt. Es wird die mittlere Verweildauer von 15 Tagen angenommen.

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (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 Es wird von einer jährlichen Behandlungsdauer von 348 Tagen ausgegangen, da 2 Tage für die Prämedikation und 15 Tage für den Krankenhausaufenthalt abzuziehen sind.

¹⁹ Bei dem OPS Code 8-97e.2 (Ersteinstellung mit L-Dopa-Gel) ist die Anlage einer Perkutan-endoskopischen Gastrostomie (PEG)/Perkutan-endoskopischen Jejunostomie (PEJ) gesondert zu kodieren. Die PEG und PEJ entsprechen jeweils dem OPS-Code 5-431.2 und dem OPS-Code 5-450.3. Die Kodierung des OPS-Codes 5-431.2 und des OPS-Codes 5-450.3 hat keinen Einfluss auf die Gruppierung in eine andere DRG als B67A.

Tabelle 3-27: 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 Arzn	eimittel			
Opicapon (Ongentys [®])	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI- Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen an	-	-
Zweckmäßige Vergle	•			
Non-Ergot-Dopamina	agonisten -		T	
Apomorphin (Apomorphin Archimedes [®])	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit	Prämedikation (Domperidon, 10 mg)	3,39 €	3468 € – 8648 €
	mit motorischen "End-of-Dose"- Fluktuationen, die	Einstellung auf die Apomorphin- Therapie	5189,87 €	5 309 237 € – 13 239 358 €
	mit L-DOPA/ DDCI- Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für	Begleitmedikation (Domperidon, 10 mg)	0,00 € – 589,65 €	0,00 € – 1 504 197 €
	eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	Applikationshilfe (Infusionsset für Apomorphin, Spritzen, Verdünnungsmittel)	5472,12 − 5489,52 €	5 597 979 € – 14 003 766 €
		Summe	10 665,38 € – 11 272,43 €	10 910 684 € – 28 755 969 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
LCIG				
Duodopa [®]	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI- Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	Einstellung auf die LCIG-Therapie	5189,87 €	5 309 237 € – 13 239 358 €
Nicht-medikamentös	e Therapie			
Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"- Fluktuationen, die mit L-DOPA/ DDCI- Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn- stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen an	-	-

Die nachfolgende Tabelle 3-28 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-28: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelko sten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzn	eimittel			
Opicapon (Ongentys [®])	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	2077,54 €	_	2077,54 €
Zweckmäßige Vergle	ichstherapie			
Non-Ergot-Dopamina	ngonisten			
Apomorphin (Apomorphin Archimedes [®])	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	8454,13 € – 16 908,26 €	10 665,38 € – 11 272,43 €	19 119,51 € – 28 180,69€
LCIG				
Duodopa [®]	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	49 678,06 € – 149 034,19 €	5189,87 €	54 867,93 € − 154 224,06 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelko sten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro
Nicht-medikamentöse	e Therapie			
Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirn-stimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	39 687,46 €	-	39 687,46 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 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 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) 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 3-29: 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	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Opicapon (Ongentys [®])	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	2077,54 €	2 125 323 € – 5 299 805 €
Zweckmäßige Vergleichsthera	-		
Non-Ergot-Dopaminagonisten	I	T	
Apomorphin (Apomorphin Archimedes®)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	19 119,51 € – 28 180,69 €	19 559 259 € – 71 888 940 €
LCIG			
Duodopa [®]	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	54 867,93 € - 154 224,06 €	56 129 892 € – 393 425 577 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Nicht-medikamentöse Therapi	ie		
Tiefe Hirnstimulation	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen	39 687,46 €	40 600 272 € - 101 242 710 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

- Inzidenz und Prävalenz der PD mit motorischen Fluktuationen
- 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.

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 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 die Behandlung mit Opicapon bei Patienten mit Phäochromocytom, Paragangliom oder anderen Katecholamin-sezernierenden Neoplasmen kontraindiziert. Patienten, die eine Krankheitsgeschichte mit neuroleptischem malignem 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, 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 über den Tag verteilt, um eine möglichst konstante Konzentration zu erzielen.

Im vorliegenden Modul 3B werden diejenigen Patienten beschrieben, bei denen herkömmliche medikamentöse Therapieoptionen nicht zur Symptomkontrolle ausreichen. Für diese Patienten werden die tiefe Hirnstimulation, Apomorphin und LCIG gleichermaßen

empfohlen [2]. Opicapon ist als eine neue orale Behandlungsmöglichkeit unter Beachtung der oben beschriebenen Kontraindikationen für diese Patientenpopulation geeignet.

Fazit zu den Versorgungsanteilen von Opicapon

Der Anteil, den Opicapon bei der Versorgung von PD-Patienten im Spätstadium mit motorischen "End-of-Dose"-Fluktuationen, die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Behandlung mit einer Arzneimittelpumpe in Frage kommen, 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.

Behandlung der Zielpopulation sind die herkömmlichen Non-Ergot-Dopaminagonisten, COMT-Hemmer und MAO-B-Inhibitoren, jeweils in Kombination mit L-DOPA/DDCI, nicht mehr angezeigt, da sie zu keiner ausreichenden Symptomkontrolle mehr führen. Daher kommen derzeit nur die tiefe Hirnstimulation als chirurgischer Eingriff und die Applikation einer Arzneimittelpumpe für die Behandlung mit Apomorphin oder LCIG in Frage. Diese Methoden sind aufwendig in der Durchführung und dauerhaften Handhabung (Applikation und tägliche Handhabung der Arzneimittelpumpe) beziehungsweise beinhalten ein relativ hohes Risiko (chirurgischer Eingriff der tiefen Hirnstimulation einschließlich einer Vollnarkose). Daher ist zu erwarten, dass vor Anwendung dieser Methoden zunächst die Behandlung mit Opicapon vorgezogen wird und somit die tiefe Hirnstimulation beziehungsweise die Applikation der Arzneimittelpumpe verzögert werden könnten. Dennoch ist nicht abzuschätzen, wie viele der Patienten der Zielpopulation mittels Opicapon eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erreichen. Daher sind die in Abschnitt 3.3.5 genannten Therapiekosten für Opicapon möglicherweise leicht überschätzt. 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),
- Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2016) und
- Webgrouper der Universität Münster.

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. Bial (2016): Ongentys 50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 07/2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 2. DGN (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie. [Zugriff: 03.05.2016]. URL: http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom.
- 3. Archimedes Pharma (2010): Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: http://www.fachinfo.de.
- 4. 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.
- 5. Medtronic (2016): Kodierung und Vergütung in der stationären Versorgung 2016 Neuromodulation. [Zugriff: 07.04.2016]. URL: http://www.medtronic.de/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@eu/@de/documents/documents/neuro-kod-stationaer-2016.pdf.
- 6. 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).
- 7. 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.
- 8. Smiths Medical (2005): Gebrauchsanweisung Cleo® 90 Infusion Set. [Zugriff: 17.05.2016]. URL: https://www.diashop.de/media/catalog/product/files/37008027.pdf.
- 9. Lees A, Turner K (2002): How to do it: Apomorphine for Parkinson's disease. Practical Neurology; 2:280-6.

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 (siehe Abschnitt 4.3). 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 3-30: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß Risk-Management-Plan (CTD Abschnitt 1.8.2) [3]

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
Sicherheitsbedenken 1	Dykinesien
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 Vorsichtsmaßnahmen 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.

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
	Produktinformation Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Dyskinesien sind als sehr häufige (≥ 1/10) Nebenwirkungen gelistet.
	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

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
	Produktinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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
	Halluzinationen – häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Optische Halluzinationen – häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Akustische Halluzinationen – gelegentlich ($\geq 1/1,000$ 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.

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
Ergebnisse der Messung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	Nicht zutreffend.
Auswirkungen der Risikominimierung	Nicht zutreffend.
Kommentare	Keine.
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	Beschreibung
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.
	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 Risikominimierungsmaßnahmen 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.

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
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 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	Beschreibung
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 Vorsichtsmaßnahmen 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.
	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	Beschreibung
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 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
	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	1
Wie die Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen hinsichtlich des Sicherheitsbedenkens gemessen wird	Medikamenteninteraktionen werden im Rahmen der Routine-Pharmakovigilanz überwacht.

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
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 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 Leberfunktionsstörung nach Einmalgabe von 50 mg untersucht. Die Bioverfügbarkeit von Opicapon war bei Patienten mit mäßiger chronischer Leberfunktionsstörung signifikant

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
	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 Leberfunktionsstörungen (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.
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 Schwangerschaft Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Opicapon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
	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.
	Vorgeschlagene Maßnahmen/Komponenten und Rationale
	Nicht zutreffend.
Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen	The Educations
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.

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
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 Ereigniss hiervon abweichen oder einen höheren Schweregrad aufweisen, werden Änderungen in der Kennzeichnung oder Risikominimierungs-Schritte in Erwägung gezogen.
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.

Sicherheitsbedenken	Beschreibung
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-Risikominimierungsmaßnahmen zu bestimmen.
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 bedeutsamen 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 bedeutsamem 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 Produktinformation (EPAR Annex I) sowie der EPAR einschließlich dessen relevante Anhänge sowie der zur Erstellung dieses Dossiers aktuelle *Risk Management Pla*n (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 & C^a S. A. (2015): Risk Management Plan (RMP) Version 3.0. CTD Module 182.