

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Opicapon (Ongentys[®])

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

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	46
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	46
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	47
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	48
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	48
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität.....	54
4.2.5.2.2.4 Unerwünschte Ereignisse.....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81

4.3.1.3.1	Patientenrelevante Endpunkte – RCT	82
4.3.1.3.1.1	OFF-Zeiten	83
4.3.1.3.1.2	ON-Zeiten – RCT	101
4.3.1.3.1.3	Patient’s Global Impression of Change (PGI-C) – RCT	146
4.3.1.3.1.4	Clinician’s Global Impression of Change (CGI-C) – RCT	151
4.3.1.3.1.5	UPDRS – RCT.....	156
4.3.1.3.1.6	PDSS – RCT	168
4.3.1.3.1.7	NMSS – RCT.....	172
4.3.1.3.1.8	PDQ-39 – RCT	180
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – RCT.....	183
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses: Dyskinesien – RCT	196
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	200
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse der Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen	201
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit mind. einem Hinweis auf Interaktion.....	204
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	211
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	217
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	217
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	217
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	218
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	218
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	218
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	221
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	221
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	222
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	222
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	222
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	223
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	224
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	224
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	224
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	225
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	225
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	225
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	226
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	227
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	227
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	229
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	237
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	237

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	237
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	237
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	238
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	238
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	239
4.7	Referenzliste.....	240
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		245
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		249
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		252
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		253
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		268
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		293

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die direkt-vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon gegenüber den COMT-Hemmern am Beispiel von Entacapon	23
Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
Tabelle 4-3: Kriterien zum Ausschluss von Studien von der Nutzenbewertung	33
Tabelle 4-4: Bestimmung des Schweregrads der PD mittels UPDRS [30].....	51
Tabelle 4-5: Die 15 Items der PDSS-Skala	53
Tabelle 4-6: Domänen des NMSS [33]	53
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Begleitmedikation in der Studie zu Baseline (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Charakterisierung der L-DOPA/DCCI-Begleitmedikation in der Studie von Baseline bis Endpunkt (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-16: Auswertete Studienpopulationen in BIPARK-I.....	78
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Absolute OFF-Zeit“	83
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute OFF-Zeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell (LOCF), FAS	85
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell, PP-Population (Sensitivitätsanalyse).....	87

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: MMRM-Modell, FAS (Sensitivitätsanalyse)	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: MMRM-Modell, PP-Population (Sensitivitätsanalyse).....	89
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB	90
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Prozentuale OFF-Zeit“	93
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale OFF-Zeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Prozentuale OFF-Zeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell.....	95
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „OFF-Zeit-Responder“	96
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „OFF-Zeit-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „OFF-Zeit-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit“	101
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	103
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB	104
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“	105
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	107
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB	108
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“	109
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell.....	111
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB	113

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“	114
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	116
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“	118
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell.....	120
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB	121
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit“	122
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell.....	124
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB.....	125
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“	126
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	128
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB	129
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“	130
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	132
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB	133
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“	134

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	137
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“	138
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	140
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB	141
Tabelle 4-70: Operationalisierung von ON-Zeit-Responder	142
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ON-Zeit-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „ON-Zeit-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-73: Operationalisierung von „PGI-C“	147
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „PGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Darstellung	148
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „PGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responder-Analyse	149
Tabelle 4-77: Operationalisierung von „CGI-C“	151
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „CGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „CGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Darstellung	153
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „CGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responder-Analyse	154
Tabelle 4-81: Operationalisierung von „UPDRS“	156
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UPDRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-83: Ergebnisse für UPDRS (Teil I, II und III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	159
Tabelle 4-84: Ergebnisse für UPDRS Teil V (modifizierte Skala nach Hoehn & Yahr zur Einstufung des Schweregrads) im ON-Zustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	164

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UPDRS Teil VI (Schwab und England ADL-Skala in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	165
Tabelle 4-86: Ergebnisse für UPDRS Teil IV (Dyskinesie-Score) im ON-Zustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell	166
Tabelle 4-87: Operationalisierung von „PDSS“	168
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PDSS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-89: Ergebnisse für PDSS (VAS in cm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell.....	170
Tabelle 4-90: Operationalisierung von „NMSS“	172
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „NMSS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-92: Ergebnisse für NMSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell.....	174
Tabelle 4-93: Operationalisierung von „PDQ-39“	180
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PDQ-39“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-95: Ergebnisse für PDQ-39 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell.....	181
Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“	183
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Zeitverlauf in der Extensionsphase ab OL-Baseline (V7).....	188
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 3 % der Patienten (DB in mind. einem Arm, bezogen auf PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT Aminotransferase- bzw. GGT-Erhöhung und Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-102: Ergebnisse für SUE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-104: Operationalisierung von „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“	196
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“ – Inzidenz und Frequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-108: Inzidenz der Dyskinesien nach Zeitpunkt des Auftretens in BIPARK-I.....	200
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Wert) für den primären Endpunkt bezüglich der prä-spezifizierten Subgruppenanalysen	201
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstest (p-Wert) für jeden Endpunkt bezüglich der Subgruppen Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad (Subgruppe*Behandlung).....	202
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (UPDRS V) für den Endpunkt „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“	204
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter und Geschlecht für den Endpunkt „UPDRS-Summenscore“	205
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den Endpunkt „PDQ-39“ ..	206
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region und Krankheitsschwere für den Endpunkt „NMSS-Summenscore“	207
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht und Krankheitsschwere (UPDRS V) für den Endpunkt „TEAE Gesamtrate“	210
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	219
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	220
Tabelle 4-120: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	220
Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	222
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	222
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	223
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	225
Tabelle 4-125: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [3].....	227
Tabelle 4-126: Übersicht der Endpunkte, die herangezogen wurden	228
Tabelle 4-127: Übersicht über die direkt-vergleichenden Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon gegenüber den COMT-Hemmern am Beispiel von Entacapon	230
Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	237
Tabelle 4-129: Suchstrategie für RCT in MEDLINE	246
Tabelle 4-130: Suchstrategie für RCT in EMBASE	247

Tabelle 4-131: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries.....	248
Tabelle 4-132: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	250
Tabelle 4-133: Liste der ausgeschlossenen Studien.....	253
Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIPARK-I (DB und OL)	268
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIPARK-I DB	294
Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIPARK-I OL	322

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Abbildung 4-2: Übersicht des Studiendesigns von BIPARK-I.....	76
Abbildung 4-3: Absolute OFF-Zeit (Minuten) während der offenen (OL) Studienphase von BIPARK-I im Zeitverlauf (OL-FAS; LOCF).....	90
Abbildung 4-4: Absolute OFF-Zeit während der gesamten Studie (BIPARK-I) im Zeitverlauf und nach Behandlungsarm in der DB-Phase (Quelle: [43]).....	91
Abbildung 4-5: Änderung der absoluten OFF-Zeit während der gesamten Studie (BIPARK-I) nach Behandlungsarm in der DB-Phase (Quelle: [43]).....	92
Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie BIPARK-I (DB- und OL-Phase).....	292

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADL	Activities of Daily Living
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Apomorphin	Apomorphinhydrochlorid
ARR	Absolute Risikoreduktion
CGI-C	Clinician's Global Impression of Change/Investigator's Global Assessment of Change
COMT-I	Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitor
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Controlled Release
CTD	Common Technical Document
DB	Doppelblind
DDC	DOPA-Decarboxylase (L-Aminosäure-Decarboxylase)
DDCI	L-DOPA-Decarboxylase-Inhibitor
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EDV	Early Discontinuation Visit
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
ENT	Entacapon
EOS	End-of-Study Visit
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IHD	Ischaemische Herzerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Immediate Release
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
LCIG	L-DOPA/Carbidopa-Intestinal-Gel (duodenales L-DOPA)
L-DOPA	Levodopa (L-β-3,4-dihydroxyphenylalanine)
LOCF	Last Observation Carried-Forward
LSM	Least-Square Mean (LS-Mean)
MAO-B-I	Monoaminoxidase-B-Inhibitor
MCID	Minimal Clinically Import Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed-Model of Repeated Measures
MNS	Malignes neuroleptisches Syndrom
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMSQuest	Non-Movement Symptoms Questionnaire
NMSS	Non-motor Symptom Scale
OL	Open Label
OPC	Opicapon
OR	Odds Ratio
PD	Parkinson's Disease (Idiopathische Parkinson-Krankheit/ Idiopathisches Parkinson-Syndrom/ Morbus Parkinson)
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire-39
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PGI-C	Patient's Global Impression of Change/Patient's Global Assessment of Change
PLC	Placebo
PP(S)	Per-Protocol(-Set)
PSV	Post-study visit (Follow-up Besuchszeitpunkt)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte, kontrollierte Studie)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event(s)
THS	Tiefe Hirnstimulation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
V	Visit (Besuchszeitpunkt)
VAS	Visuelle Analog-Skala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Opicapon (Ongentys®) in der relevanten zugelassenen Formulierung und Dosis als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (*Parkinson's Disease*, PD) und motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aufgezeigt. Bestverfügbare Evidenz sind in diesem Fall randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) einschließlich deren Extensionsphasen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das hier vorliegende Teilanwendungsgebiet A wird die Wirkstoffklasse COMT-Hemmer gewählt.

Die in der Fachinformation empfohlene und von Bial auf dem deutschen Markt vertriebene Dosierung beträgt 50 mg pro Tag.

Datenquellen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Opicapon im hier vorliegenden Teilanwendungsgebiet A wurde die pivotale randomisierte, kontrollierte Phase 3-Studie BIA-91067-301 (BIPARK-I) einschließlich ihrer Extensionsphase herangezogen. Die Studie ist sowohl Placebo- als auch aktiv-kontrolliert und doppelt verblindet. Der aktive Kontrollarm besteht aus der Behandlung mit dem COMT-Hemmer Entacapon und somit der zVT. An die doppelblinde Studienphase schließt sich eine einarmige, offene Verlängerungsphase an. Als Quellen dienten unternehmenseigene Dokumente.

Eine ergänzend durchgeführte bibliographische Literaturrecherche und eine Suche in Studienregistern ergaben keine weiteren relevanten Studien (RCT) im Anwendungsgebiet, die zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon herangezogen werden können. Die Ergebnisse der Suchen finden sich in Abschnitt 4.3.1.1 und die Dokumentation der Recherche in Anhang 4-A und Anhang 4-B.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden RCT mit erwachsenen PD-Patienten und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die unter bestehenden L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die mit Opicapon in der zugelassenen Dosis und Formulierung behandelt wurden sowie einen aktiven Kontrollarm mit einem Wirkstoff der zVT beinhalten. Die Studien sollten der entsprechenden EMA-Guideline folgend ([1]) mindestens drei Monate mit stabiler L-DOPA/DDCI-Dosis dauern und mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt berichten.

Die Einschlusskriterien und deren Beschreibung sind ausführlich in Abschnitt 4.2.2 beziehungsweise in Tabelle 4-2 dargestellt. Nur solche Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Ausgeschlossen wurden Studien auch dann, wenn keine Volltextpublikation mit Primärdaten beziehungsweise kein Studienbericht oder kein ausführlicher Studienregistereintrag mit Ergebnissen zur Verfügung stand oder die Sprache des Dokumentes nicht deutsch oder englisch war.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studienebene als auch für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Die detaillierte Darstellung findet sich in Anhang 4-F.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie BIPARK-I wurde ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben und entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) einschließlich eines CONSORT-Flow-Charts in Anhang 4-E dargestellt.

Die Ergebnisse der Studienphasen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon wurden in Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden LS-Means für kontinuierliche Endpunkte sowie Risk Ratio und Odds Ratio für dichotome Endpunkte berechnet und dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung war nicht möglich, da es sich um eine einzige relevante Studie handelte.

Abschließend wurden eine Zusammenfassung und Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität und der Evidenzstufe vorgenommen. Anhand dessen wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestimmt und beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Medizinischer Nutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen schließen den Placebo-Arm der Studie BIPARK-I mit ein. Deren Hauptergebnisse werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Wirksamkeit

Die Änderung der mittleren täglichen OFF-Zeit um -60,8 Minuten ($p = 0,0005$) im Vergleich zu Placebo und der gleichzeitige Anstieg der ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien um 62,6 Minuten pro Tag ($p = 0,0016$) ist klinisch relevant und als moderat einzuschätzen. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in einem statistisch signifikant höherem Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im Patient's Global Impression of Change (PGI-C) und

Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) wider. Nur ein sehr geringer Anteil der ON-Zeit an der Gesamt-Wachzeit beinhaltete beeinträchtigende Dyskinesien ($\leq 3\%$ zu jedem Zeitpunkt).

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Opicapon ist hinsichtlich der Frequenz unerwünschter Ereignisse sehr gut charakterisiert und es sind bisher keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken aufgetreten (s. EPAR [2]). Auch hinsichtlich der Verträglichkeit sind keine bedeutsamen Befunde berichtet worden. So lagten derzeit keine mit Opicapon-assoziierten erhöhten Risiken bezüglich Lebererkrankungen, Herzkrankheiten oder bösartiger Tumore vor. Die Behandlung mit Opicapon scheint auch keine klinisch relevanten Änderungen in Laborwerten, Vitalzeichen oder im Elektrokardiogramm auszulösen. Basierend auf allen verfügbaren klinischen und nicht-klinischen Erfahrungswerten wurde bisher keine schwerwiegende Toxizität von Opicapon identifiziert. Daher wurde die Zulassung von Opicapon von der EMA erteilt.

Medizinischer Zusatznutzen

Morbidität

OFF-Zeit

Der Endpunkt „OFF-Zeit“ wurde als Reduktion der absoluten und prozentualen mittleren täglichen OFF-Zeit sowie im Rahmen einer Responder-Analyse ausgewertet (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Opicapon (OPC) führt zu einer relevanten Reduktion der absoluten und prozentualen mittleren täglichen OFF-Zeit in der doppelblinden Studienphase und ist mit einem LSM von -20,5 Minuten der Behandlung mit Entacapon nachweislich nicht unterlegen (95 % KI [-56,9; 15,8]; $p = 0,0033$). Es liegt dabei eine Tendenz zur Überlegenheit gegenüber Entacapon (ENT) vor, die aber keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,1338$); hierfür war die Studie aber auch nicht angelegt und gepowert. Die Wirksamkeit beider Präparate wurde mittels Vergleich mit Placebo (PLC) gezeigt und ist statistisch signifikant (ENT vs. PLC: $p = 0,0141$; OPC vs. PLC: $p = 0,0005$). So führte Opicapon im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der täglichen OFF-Zeit um 60 Minuten in der doppelblinden Studienphase.

Die Responderanalyse ergab, dass mehr Patienten unter Opicapon eine Reduktion der OFF-Zeit um mindestens eine Stunde pro Tag (minimaler klinisch relevanter Unterschied, MCID) innerhalb der doppelblinden Studienphase erreichen als unter Entacapon, dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant (RR = 1,19; 95 % KI [0,98; 1,45]; $p = 0,0746$).

Die tägliche OFF-Zeit konnte in der Extensionsphase über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten stabil gehalten beziehungsweise noch stärker reduziert werden, so dass am Ende der gesamten Studie über alle Patienten eine mittlere Reduktion um insgesamt 127 Minuten pro Tag vorlag (13 % der Wachzeit) und 193 Patienten (39,1 %) erreichten in der Extension eine Reduktion der täglichen OFF-Zeit um mindestens eine Stunde (Responderanalyse).

Patienten, die in der DB-Phase mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, erreichten in der offenen Studienphase unter Opicapon-Therapie eine signifikante Reduktion der OFF-Zeit und somit eine relevante Verringerung der motorischen Fluktuationen (PLC: -65 min; ENT: -39 min; für beide $p < 0,05$).

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

ON-Zeit

Der Endpunkt „ON-Zeit“ wurde als Verlängerung der absoluten und prozentualen mittleren täglichen ON-Zeit sowie im Rahmen einer Responder-Analyse ausgewertet. Es wurde dabei das Auftreten von beeinträchtigenden und nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien während der ON-Zeit berücksichtigt (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

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

Die Verlängerung der täglichen ON-Zeit korrelierte mit der Reduktion der OFF-Zeit und konnte über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten stabil gehalten beziehungsweise noch stärker verlängert werden, so dass am Ende eine mittlere Verlängerung um insgesamt 112 Minuten pro Tag ohne Auftreten von Dyskinesien vorlag (+12 % der Wachzeit). Patienten, die in der DB-Phase mit Placebo oder Entacapon behandelt worden waren, wiesen nach 12 Monaten Opicapon-Therapie eine Erhöhung der täglichen ON-Zeit ohne Dyskinesien von 43 bzw. 46 Minuten auf (für beide $p < 0,05$).

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

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

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

Es zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Opicapon gegenüber der Therapie mit Entacapon hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands. Dies trifft sowohl auf die Selbsteinschätzung der Patienten (PGI-C:

RR = 1,38; 95 % KI [1,12; 1,69]; p = 0,0021) als auch auf die Einschätzung des jeweiligen behandelnden Prüfarztes zu (CGI-C: RR = 1,44; 95 % KI [1,17; 1,77]; p = 0,0006). Diese Synchronizität der beiden Skalen (Beurteilung durch Arzt und Patient) unterstreicht die Validität der Ergebnisse.

Die Mehrheit der Patienten wies auch am Ende der Extensionsstudie – nach einer Opicapon-Behandlung von mindestens 12 Monaten¹ – eine Verbesserung des Gesundheitszustand auf (PGI-C: 73,5 %; CGI-C: 72,5 % der Patienten). Die Ergebnisse der offenen Extensionsphase bestätigen somit die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase. Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, als die PD eine chronisch-progrediente Erkrankung ist, bei der schon eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes über mehr als ein Jahr einen wichtigen Erfolg darstellt.

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

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Der UPDRS erhebt die Symptome der PD und bestimmt mittels Skala nach Hoehn & Yahr den Schweregrad der Erkrankung sowie mittels der Skala nach Schwab und England die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Teil IV des UPDRS erhebt das Auftreten von Dyskinesien – diese werden prinzipiell im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet, weshalb dieser Fragebogen nur unterstützend zu den UE im Rahmen des UPDRS dargestellt wird.

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer Reduktion und damit Verbesserung der UPDRS-Skala (Gesamtscore) um 6,1 Punkte (LSM) bis zum Ende der doppelblinden Studienphase und um insgesamt 10 Punkte (MW) bis zum Ende der offenen Studienphase (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5). Der Schweregrad nach Hoehn & Yahr verblieb bis zum Ende der Studie unverändert.

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon hinsichtlich des UPDRS und dessen Subskalen in der doppelblinden Studienphase. So liegt der Behandlungsunterschied für den UPDRS-Gesamtscore, für den Schweregrad nach Hoehn & Yahr und für Dyskinesien jeweils bei LSM = 0,0 sowie für den Score nach Schwab und England im OFF-Zustand bei LSM = 1,0 (95 % KI [-1,1; 3,1]; p = 0,3312) sowie im ON-Zustand bei LSM = 0,5 (95 % KI [-1,0; 2,0]; p = 0,5169).

Zusammenfassend ist kein Unterschied zwischen der Wirkung von Opicapon und Entacapon bezüglich des UPDRS-Scores abzuleiten.

¹ Doppelblinde Studienphase (DB)-Placebo und DB-Entacapon: 12 Monate; DB-Opicapon: 15 Monate

Parkinson's Disease Sleeping Scale (PDSS)

Die PDSS erfasst Schlafstörungen bei PD-Patienten. Der Score verbesserte sich unter Opicapon-Behandlung um 2,9 Punkte (LSM) bis zum Ende der doppelblinden Phase beziehungsweise um 4 Punkte (MW) über den Verlauf der gesamten Studie bis zum Ende der Extensionsphase (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Es wurde kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon bezüglich des PDSS beobachtet ($LSM_{DB-Phase}=0,0$).

Non-Motor Symptom Scale (NMSS)

Die NMSS erhebt nicht-motorische Symptome bei PD-Patienten. Im Opicapon-Behandlungsarm lag eine Verbesserung des Scores um -2,0 Punkte (LSM) in der doppelblinden Studienphase und um -8,1 Punkte (MW) bis zum Ende der Extensionsphase vor (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Es wurde kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und Entacapon nachgewiesen ($LSM_{DB-Phase}=2,7$; 95 % KI [-1,2; 6,7]; $p = 0,1704$).

Lebensqualität

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

Lebensqualität wurde mittels des validierten, krankheitsspezifischen Fragebogens PDQ-39 erhoben. Der Fragebogen erhebt physische, psychische und soziale Aspekte des Patienten und ist dabei spezifisch auf die Symptome der PD abgestimmt. Die Therapie mit Opicapon führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität um -2,8 Punkte (LSM) in der doppelblinden Studienphase beziehungsweise um -3,4 Punkte (MW) bis zum Ende der Studie (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Es wurde kein Unterschied in der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon nachgewiesen ($LSM_{DB-Phase}=1,2$; 95 % KI [-1,3; 3,7]; $p = 0,3415$).

Sicherheit

Die Gesamtraten der UE im Opicapon- und Entacapon-Behandlungsarm waren in der doppelblinden Studienphase vergleichbar (TEAE: RR = 0,95; 95 % KI [0,76; 1,20]; $p = 0,6828$) (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Es traten keine Todesfälle in der doppelblinden Phase auf. Schwerwiegende UE (SUE) traten im Mittel seltener im Opicapon-Arm auf; die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant (RR = 0,53; 95 % KI [0,16; 1,71]; $p = 0,2893$). Die mittlere Rate der UE, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung führten, war ebenfalls vergleichbar zwischen Opicapon und Entacapon, mit einem numerischen Vorteil für die Behandlung mit Opicapon (RR = 0,66; 95 % KI [0,22; 1,97]; $p = 0,4591$).

Als UE von besonderem Interesse wurde die Inzidenz an Dyskinesien berichtet, da dies eine regelhafte Komplikation der dopaminergen Therapie ist, die nach langjähriger Behandlung bei PD-Patienten auftritt. Da COMT-Hemmer die Verfügbarkeit des L-DOPA im zentralen Nervensystem erhöhen, wird eine individuelle Reduktion der L-DOPA/DDCI-Dosis je nach Bedarf zu Beginn der Behandlung empfohlen, um dopaminerge Nebenwirkungen wie Dyskinesien zu vermeiden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon hinsichtlich des Auftretens von Dyskinesien (RR = 1,91; 95 % KI [0,92; 3,96]; $p = 0,0824$). Insbesondere bei gesonderter

Betrachtung der Ereignisse vor und nach Besuchszeitpunkt V4, ab dem die L-DOPA/DDCI-Dosis optimal eingestellt sein sollte und für den Rest der doppelblinden Studienphase unverändert bleiben musste, zeigten sich Dyskinesien in beiden Behandlungsarmen bei nur noch 4 % der Patienten (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2, Tabelle 4-108). Dies deutet darauf hin, dass mittels geeigneter Einstellung der L-DOPA/DDCI-Dosis Dyskinesien auch unter Opicapon-Behandlung weitestgehend vermieden werden können. Darüber hinaus ist auch zu beachten, dass die Dyskinesien vorwiegend bei denjenigen Patienten auftraten, die schon zu Baseline unter diesem Symptom litten.

Am Ende der 12-monatigen, offenen Extensionsphase nahmen 205 Patienten (41,4 %) eine Opicapon-Dosis von 50 mg pro Tag ein. Insgesamt 68,1 % aller Patienten erfuhren ein UE während der Behandlung mit Opicapon in der offenen Studienphase; bei 35,8 % dieser Patienten stand das Ereignis potenziell in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Außerdem berichteten 48 Patienten (9,7 %) ein SUE und 11 Patienten (2,2 %) verstarben. Letzteres stand nach Einschätzung des Studienarztes mit großer Wahrscheinlichkeit nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, sondern war auf das hohe Alter und Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen. Nur 27 Patienten (5,5 %) brachen die Studie in der offenen Extension aufgrund von UE vorzeitig ab. Dyskinesien waren das häufigste UE (14,5 % der Patienten); dieser Prozentsatz war vergleichbar mit dem Durchschnittswert der doppelblinden Studienphase. Sie traten vorwiegend in den ersten zwei Wochen der Behandlung in der Extensionsphase auf und ihre Intensität wurde mehrheitlich als mild oder moderat eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Schwere Dyskinesien traten bei nur 1,0 % der Patienten auf.

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

Ab Woche 3 der Extensionsphase nahm die Inzidenz der UE generell ab oder blieb weitestgehend stabil und es traten in den 12 Monaten keine neuen, unerwarteten UE auf, die nicht schon in der doppelblinden Studie aufgetreten waren.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon zur Behandlung erwachsener PD-Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen beruht auf der AM-NutzenV 5. Kapitel, § 5, Absatz 7 [3] (Tabelle 4-1). Gemäß dieser Definition werden die Schweregrade der jeweiligen Endpunkte und das Ausmaß der Verbesserung der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt.

Die folgende Tabelle zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrundeliegenden Ergebnisse der Studie BIPARK-I (Tabelle 4-1). Hierbei wird der Vergleich zwischen Opicapon und Entacapon dargestellt. Die Ergebnisse gegenüber Placebo sind dem Abschnitt 4.3.1 zu entnehmen, da diese zwar die Wirksamkeit von sowohl Entacapon als auch Opicapon belegen, aber nicht direkt zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-1: Übersicht über die direkt-vergleichenden Ergebnisse² zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon gegenüber den COMT-Hemmern am Beispiel von Entacapon

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß; [95 % KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
OFF-Zeit		
Absolute OFF-Zeit (FAS)	Nichtunterlegenheit vs. Entacapon LSM = -20,5; [-56,9; 15,8]; 0,0033	Kein Zusatznutzen gezeigt
	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -20,5; [-56,9; 15,8]; 0,1338	
Prozentuale OFF-Zeit (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -1,8; [-5,5; 1,9]; 0,3393	
OFF-Zeit-Responder (FAS) (MCID: 1h)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 1,63; [0,95; 2,80]; 0,0626 RR = 1,19; [0,98; 1,45]; 0,0746 ARR = 0,112; [-0,010; 0,234]; 0,0709	
ON-Zeit		
Absolute ON-Zeit (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 19,3; [-17,6; 56,2]; 0,3046	Kein Zusatznutzen gezeigt
Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 3,8; [-40,4; 48,1]; 0,8646	
Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 15,0; [-23,8; 53,7]; 0,4479	

² Die Ergebnisse der offenen, einarmigen Extensionsphase von BIPARK-I werden beschreibend zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da sie die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon auch nach Ende der dreimonatigen doppelblinden Phase belegen. Da hier aber keine direkte Evidenz gegenüber Entacapon vorliegt, werden die Ergebnisse nicht in dieser Tabelle gelistet.

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß; [95 % KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 9,3; [-16,5; 35,1]; 0,4783	
Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 4,3; [-12,0; 20,7]; 0,6040	
Prozentuale ON-Zeit (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 1,8; [-1,9; 5,5]; 0,3462	
Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 0,0; [-4,3; 4,4]; 0,9870	
Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 1,2; [-2,7; 5,1]; 0,5427	
Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 1,1; [-1,6; 3,8]; 0,4156	
Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 0,6; [-1,1; 2,3]; 0,4994	
ON-Zeit-Responder (FAS) (MCID 1h)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 1,39; [0,82; 2,35]; 0,1479 RR = 1,13; [0,93; 1,39]; 0,2255 ARR = 0,077; [-0,047; 0,201]; 0,2229	
PGL-C (FAS) (MCID: jegliche Verbesserung)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 2,38; [1,38; 4,11]; 0,0025 RR = 1,38; [1,12; 1,69]; 0,0021 ARR = 0,199; [0,077; 0,320]; 0,0013	Beträchtlicher Zusatznutzen
CGI-C (FAS) (MCID: jegliche Verbesserung)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 2,66; [1,54; 4,62]; 0,0005 RR = 1,44; [1,17; 1,77]; 0,0006 ARR = 0,224; [0,103; 0,345]; 0,0003	Beträchtlicher Zusatznutzen
UPDRS (FAS) Summenscore (FAS) ¹ Teil V (Hoehn & Yahr) Teil VI (Schwab und England) Teil IV (Dyskinesien)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -0,0; [-2,5; 2,5]; 0,9975 Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -0,0; [-0,1; 0,1]; 0,9795 Überlegenheit vs. Entacapon OFF-Zustand LSM = 1,0; [-1,1; 3,1]; 0,3312 ON-Zustand LSM = 0,5; [-1,0; 2,0]; 0,5169 Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -0,0; [-0,3; 0,2]; 0,9118	Kein Zusatznutzen gezeigt
PDSS (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 0,0; [-4,8; 4,8]; 0,9914	Kein Zusatznutzen gezeigt

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß; [95 % KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
NMSS Summenscore (FAS) ¹	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 2,7; [-1,2; 6,7]; 0,1704	Kein Zusatznutzen gezeigt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PDQ-39 (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 1,2; [-1,3; 3,7]; 0,3415	Kein Zusatznutzen gezeigt
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse		
Anzahl Todesfälle (Safety) ²	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.	Kein Zusatznutzen gezeigt, kein größerer Schaden
Anzahl Patienten mit ≥ 1 TEAE (Safety)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 0,90; [0,54; 1,50]; 0,9429 RR = 0,95; [0,76; 1,20]; 0,6828 ARR = -0,026; [-0,153; 0,100]; 0,6823	
Anzahl Patienten mit ≥ 1 SUE (Safety)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 0,51; [0,15; 1,75]; 0,3079 RR = 0,53; [0,16; 1,71]; 0,2893 ARR = -0,031; [-0,086; 0,024]; 0,2746	
Anzahl Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Studie abgebrochen haben (Safety)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 0,65; [0,21; 2,04]; 0,6689 RR = 0,66; [0,22; 1,97]; 0,4591 ARR = -0,022; [-0,080; 0,036]; 0,4522	
Patienten mit Dyskinesien (Safety)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 2,08; [0,92; 4,72]; 0,0662 RR = 1,91; [0,92; 3,96]; 0,0824 ARR = 0,075; [-0,008; 0,157]; 0,0759	
<p>MW: Mittelwert; LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; NMSS: Non-Motor Symptom Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; DB: Doppelblind; OL: Offene, einarmige Extension (<i>open label</i>)</p> <p>¹ In den einzelnen Domänen lagen ebenfalls keine relevanten, statistisch signifikanten Unterschiede vor. ² Mortalität wurde nicht als Endpunkt erhoben. Es traten in der doppelblinden Studienphase keine Todesfälle auf.</p>		

Morbidität

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

Insbesondere führt Opicapon zu einer Verbesserung des globalen Gesundheitszustands der Patienten und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankungssymptome. Der globale Gesundheitszustand wurde sowohl durch den Patienten selbst (PGI-C) als auch davon unabhängig durch den jeweiligen Prüfarzt (CGI-C) mittels einer validierten 7-stufigen Skala

erhoben (Abschnitt 4.3.1.3.1.3 bzw. 4.3.1.3.1.4). Beide Endpunkte zeigen bei der Behandlung mit Opicapon im Vergleich zu Entacapon eine statistisch signifikante, relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten. Dies bekräftigt die Aussagekraft des patientenberichteten Endpunkts PGI-C, da die Bewertung durch den Prüfarzt in der Regel positiver ausfällt. In der vorliegenden Studie zeigen die Ergebnisse beider Endpunkte in die gleiche Richtung: Der globale Gesundheitszustand der Patienten verbessert sich durch Behandlung mit Opicapon merklich, was sowohl von den Patienten gespürt als auch von dem Prüfarzt medizinisch wahrgenommen wird. Diese Verbesserung ist auch noch nach 12 Monaten Behandlung mit Opicapon vorhanden.

In allen anderen Morbiditätsendpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Opicapon und Entacapon gezeigt werden. Hinsichtlich des primären Endpunkts „Absolute OFF-Zeit“, bei der die absolute Reduktion der mittleren täglichen OFF-Zeit in Minuten erhoben wird, wurde die Nicht-Unterlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon nachgewiesen. Dabei führt Opicapon zu einer tendenziell stärkeren Verringerung der OFF-Zeit und dementsprechend zu einer tendenziellen Verlängerung der ON-Zeit im Vergleich zu Entacapon, die allerdings statistisch nicht signifikant ist. Bezüglich der Responderanalyse mit der validierten MCID von einer Reduktion der absoluten OFF-Zeit um mindestens eine Stunde pro Tag zeigen die Ergebnisse eine deutliche Tendenz zu Gunsten von Opicapon, wobei die statistische Signifikanz nur knapp verfehlt wird. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die Studie nicht für den Nachweis der Überlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon gepowert war.

In der offenen Extension wurde außerdem gezeigt, dass die Wirksamkeit der Opicapon-Therapie über einen Zeitraum von einem Jahr stabil bleibt und dass im Gegenzug die zuvor mit Placebo behandelten Patienten unter Opicapon eine relevante Reduktion der OFF-Zeit zeigten. Außerdem zeigten Patienten, die von Entacapon auf Opicapon wechselten, eine statistisch signifikante Reduktion der täglichen OFF-Zeit um gut 39 Minuten (43 %) und eine statistisch signifikante Verlängerung der ON-Zeit um knapp 46 Minuten pro Tag (49 %). Insgesamt ist die Verbesserung der OFF-Zeit bei den von Beginn an mit Opicapon behandelten Patienten größer als die der initial mit Placebo behandelten Patienten. Mehr als die Hälfte (55 %) aller Studienteilnehmer zeigte eine Reduktion der OFF-Zeit um mindestens zwei Stunden pro Tag am Ende der offenen Studienphase. Die Ergebnisse der Langzeit-Extension bestätigen somit die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase.

Subgruppenanalysen haben keine relevanten Hinweise auf Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und den untersuchten Subgruppen ergeben (s. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich somit für den Endpunkt Morbidität aufgrund der nachgewiesenen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezüglich der Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes der Patienten und somit der spürbaren Linderung der Erkrankungssymptome sowie der mindestens vergleichbaren Wirksamkeit in allen anderen Morbiditätsendpunkten ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens PDQ-39 erhoben (Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Dieser Fragebogen fragt physische, psychische und soziale Aspekte der PD-Patienten hinsichtlich des täglichen Lebens ab. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon ermittelt, wobei beide Behandlungsarme zu einer ähnlichen Verbesserung der Lebensqualität von Baseline bis Ende der doppelblinden Studienphase führen. Bis zum Ende der Studie nach 12 Monaten liegt im Vergleich zu Baseline eine leichte Verbesserung der Lebensqualität der Patienten vor. Die Subgruppenanalysen haben keine relevanten Hinweise auf Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und den untersuchten Subgruppen ergeben (s. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Insgesamt ist für den Endpunkt Lebensqualität der Nutzen gezeigt, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer ist nicht belegt.

Sicherheit

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

Opicapon ist hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (Mortalität, Gesamtrate, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer vergleichbar (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.1). Insgesamt zeigt die Behandlung mit Opicapon eine Tendenz zum Auftreten von weniger unerwünschten Ereignissen als Entacapon. Auch die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war gering. Todesfälle wurden nur in der Extensionsphase berichtet; diese waren aber nach Einschätzung der behandelnden bzw. beurteilenden Ärzte nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen, sondern auf das hohe Alter der Patienten und deren Grunderkrankung beziehungsweise Komorbiditäten.

Bei der Inzidenz von Dyskinesien liegt eine Tendenz zu Ungunsten von Opicapon vor, aber auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Betrachtet man insbesondere das Auftreten der Dyskinesien nach Einstellung einer optimalen L-DOPA-Dosis (V4 in BIPARK-I), liegt kein Unterschied mehr zwischen der Inzidenz von Dyskinesien bei der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon vor (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10). So treten Dyskinesien bei optimaler L-DOPA-Dosis unter Opicapon ähnlich selten auf wie bei Entacapon. Dabei ist zu beachten, dass das Auftreten von Dyskinesien unter einer die L-DOPA-Wirkung verstärkenden Therapie gemeinhin als Beleg für die therapeutische Potenz angesehen wird. Die Subgruppenanalysen haben keine relevanten Hinweise auf Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und den untersuchten Subgruppen ergeben (s. Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die offene, einarmige Extensionsphase der Studie bestätigt die Ergebnisse: Auch über einen Zeitraum von einem Jahr hat sich Opicapon als sicher in der Anwendung bewiesen und es wurden keine neuen Sicherheitsereignisse berichtet. So lag die Dauer der Behandlung mit

Opicapon bei im Mittel 341,7 Tagen und auch aus Langzeit-Toxizitätsstudien gibt es keine Hinweise darauf, dass unerwünschte Ereignisse aufgrund von kumulativer Exposition mit Opicapon oder dessen Metaboliten auftreten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren eine Verschlechterung der PD und ein Nachlassen der Wirkung der Medikamente. Dies ist beides auf die Progression der Erkrankung zurückzuführen, welche durch Opicapon nicht beeinflusst wird. Dyskinesien traten in der Extensionsphase in einer ähnlichen Häufigkeit auf wie in der Erhaltungsphase des doppelblinden Studienabschnitts. Diarrhoe und erhöhte Lebertransaminasen wurden bei weniger als 3 % der Patienten beobachtet, wohingegen die Abbruchrate bei Entacapon aufgrund von Diarrhoe in der klinischen Praxis als sehr hoch gilt und Lebertoxizität in der Anwendung von Tolcapon aufgetreten ist. Gemäß der Fachinformation müssen bei der Anwendung von Opicapon Leberwerte nicht generell überwacht werden, sondern lediglich beim Auftreten von plötzlichem starken Gewichtsverlust, progressiver Anorexie oder Asthenie. In der Gesamtschau waren die unerwünschten Ereignisse der 12-monatigen Extension somit vergleichbar mit denen der ersten drei Monate Behandlung mit Opicapon.

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

Weitere Aspekte

Das Ziel der Behandlung der PD ist der Ausgleich des Dopaminmangels, der die PD-Symptome auslöst, sowie die Kontrolle der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei gleichzeitiger Vermeidung von motorischen Komplikationen und anderen Nebenwirkungen, um so die Selbstständigkeit der Patienten zu verbessern beziehungsweise zu erhalten sowie sekundäre Erkrankungen zu vermeiden. Eine Heilung beziehungsweise ein Aufhalten der Krankheitsprogression ist nach heutigem Stand nicht möglich; es werden lediglich die Symptome behandelt. Für die symptomatische, medikamentöse Therapie der PD stehen neben dem Goldstandard L-DOPA/DDCI folgende Wirkstoffklassen zur Verfügung: Dopaminagonisten (bevorzugt Non-Ergot), MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer und Amantadin. Diese werden je nach Verträglichkeit, Patientenpräferenz und Erfahrungen des behandelnden Arztes in Kombinationen verwendet.

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

mehreren Einnahmen pro Tag von den Patienten selbst zuverlässig durchgeführt werden kann bzw. die betreuenden Personen nicht unnötig belastet werden..

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern.

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten äußern. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext somit gegeben.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität) von Opicapon ist bereits mit der Zulassung vom 24. Juni 2016 nachgewiesen [4].

Die Fragestellung, anhand derer im Rahmen dieses Dossiers der medizinische Zusatznutzen von Opicapon in Kombination mit L-DOPA/DDCI untersucht werden soll, lautet wie folgt:

Was ist der medizinische Zusatznutzen von Opicapon in der relevanten zugelassenen Formulierung und Dosis als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (*Parkinson's Disease*, PD) und motorischen „End-of-dose“-Fluktuationen, für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommt, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aufgezeigt. Bestverfügbare Evidenz sind in diesem Fall randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) einschließlich deren Extensionsphasen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist die Wirkstoffklasse der COMT-Hemmer. Ein Wirkstoff dieser Klasse kann als Beispiel gewählt werden, anhand dessen der Zusatznutzen aufgezeigt wird.

Zugelassene Dosierungen sind 25 mg und 50 mg; allerdings wird Bial ausschließlich die 50-mg-Dosierung auf dem deutschen Markt vertreiben. Diese Dosierung ist auch die laut Fachinformation empfohlene Anwendung. Daher lautet die relevante Dosierung 50 mg Opicapon pro Tag.

Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation PD sind im Allgemeinen Gesamtmortalität, Morbidität hinsichtlich motorischer (insbesondere die Verkürzung der OFF-Zeiten beziehungsweise die Verlängerung von ON-Zeiten ohne Dyskinesien) und nicht-motorischer Symptome sowie der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Nähere Ausführungen finden sich in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In Tabelle 4-2 sind die Einschlusskriterien und in Tabelle 4-3 die Ausschlusskriterien zur Selektion der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien genannt. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Zeitpunkts der Veröffentlichung der Publikation gemacht, da nur wenige relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu erwarten waren.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien (E)	
E1 (Population)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PD) und motorischen „End-of-dose“ Fluktuationen, die unter L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können.
E2 (Intervention)	Opicapon-Hartkapsel, 50 mg, in der zugelassenen Anwendung als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen
E3 (zVT)	Ein COMT-Hemmer, als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen
E4 (Endpunkte)	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> – Gesamtmortalität – Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Motorische Symptome, einschließlich Dauer der OFF-Zeiten, Dauer der ON-Zeiten mit und ohne beeinträchtigende Dyskinesien • Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens • Allgemeiner Gesundheitszustand • Sensible Symptome • Vegetative Symptome • Psychiatrische Symptome • Schlafstörungen • Kognitive Symptome – Lebensqualität – Unerwünschte Ereignisse
E5 (Studientyp)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) einschließlich derer Extensionen
E6 (Studiendauer)	Studiendauer von mindestens 12 Wochen mit stabiler L-DOPA/DDCI-Behandlung
E7 (Publikationstyp)	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
E8 (Sprache)	Texte in deutscher oder englischer Sprache

Tabelle 4-3: Kriterien zum Ausschluss von Studien von der Nutzenbewertung

Ausschlusskriterien (A)	
A1 (Population)	Andere Indikation als E1
A2 (Intervention)	Andere Intervention als E2
A3 (zVT)	Andere zVT als E3
A4 (Endpunkte)	Keine Angaben zu mind. einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkten
A5 (Studientyp)	Keine RCT
A6 (Studiendauer)	Studien kürzer als E6
A7 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts; Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
A8 (Sprache)	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Ongentys[®] ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit (PD, von engl. *Parkinson's Disease*) und motorischen „End-of-Dose“-Motorfluktuationen, die mit Levodopa (L-DOPA)/ DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI)-Kombinationen nicht stabilisiert werden können.

Motorische „End-of-Dose“-Fluktuationen beziehungsweise das sogenannte „Wearing-off“-Phänomen sind Bezeichnungen für einen klinischen Zustand, der mittels Pharmakokinetik erklärt werden kann. So verspürt der Patient am Ende der Wirkungsdauer einer L-DOPA-Dosis das Nachlassen (engl. *Wearing off*) des therapeutischen Effekts des L-DOPA in Form von Hypokinesien. Dies ist nicht zu verwechseln mit dem ebenfalls bei PD gängigen „ON/OFF-Phänomen“, welches nicht auf der Pharmakokinetik des L-DOPA beruht, sondern sich als ein nicht regelmäßig auftretender, plötzlicher Verlust der medikamentösen Wirkung mit gleichzeitigem Einsetzen der PD-Symptome äußert.

„Wearing-off“-Symptome werden demnach am Ende der Wirkungsdauer einer L-DOPA-Dosis in Form von vorhersagbaren OFF-Zeiten verspürt, wohingegen der unregelmäßige Wechsel von ON- und OFF-Zeiten nicht im direkten Zusammenhang mit der dopaminergen Medikation steht, sondern vor dem Hintergrund einer degenerativ bedingten allmählichen Dekompensation des dopaminergen Systems eher mittelbar nach langjähriger L-DOPA-Therapie auftritt.

Intervention (E2/A2)

Opicapon ist als Hartkapsel mit einer Wirkstärke von 25 mg und 50 mg als Zusatztherapie zu L-DOPA/DDCI-Kombinationen zugelassen. Opicapon wird laut Fachinformation in einer Dosierung von 50 mg empfohlen und soll einmal pro Tag mindestens eine Stunde vor oder nach der L-DOPA/DDCI-Dosis eingenommen werden. Bial vertreibt in Deutschland nur die 50-mg-Dosierung. Sowohl Opicapon als auch L-DOPA/DDCI müssen in der jeweils zugelassenen und in Deutschland vertriebenen Formulierung sowie Dosierung eingenommen werden, d. h. 50 mg pro Tag.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (E3/A3)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 17. März 2016 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

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

Die Zusatztherapie mit:

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

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

Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.“ [5]

Dieser Festlegung wird prinzipiell gefolgt und als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Wirkstoffklasse „COMT-Hemmer“ ausgewählt (vorliegendes Modul 4A).

Der G-BA nennt ergänzend die tiefe Hirnstimulation als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, bei denen die Symptome unzureichend kontrolliert werden, obwohl alle medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft worden sind. Dieser Fall wird in Modul 4B berücksichtigt.

Endpunkte (E4/A4)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 17. März 2016 neben Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen die folgenden patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte für die vorliegende Indikation genannt [5]:

- Allgemeiner Gesundheitszustand, berichtet durch den Patienten
- Motorische Symptome
- Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Dauer der OFF-Zeiten, Dauer der ON-Zeiten mit und ohne beeinträchtigende Dyskinesien
- Sensible Symptome
- Vegetative Symptome
- Psychiatrische Symptome
- Schlafstörungen
- Kognitive Symptome

Nähere Ausführungen zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Indikation PD mit „End-of-Dose“-Motorfluktuationen finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp (E5/A5)

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, 5. Kapitel § 5 Abs. 3 Satz 2 ist „die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ Basis für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend, sind Studien höchster Evidenzstufe randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Das Heranziehen von Studien geringerer Evidenz bedarf nach Satz 3 bis 5 desselben Paragraphen einer gesonderten Begründung. Da für das hier zu bewertende Arzneimittel Opicapon eine zulassungsrelevante RCT vorliegt, werden für die Studiensuche lediglich RCTs, einschließlich deren Extensionsphasen, eingeschlossen.

Studiendauer (E6/A6)

Für den Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Opicapon wird eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen mit stabiler L-DOPA/DDCI-Dosis festgelegt. Dies beruht auf verschiedenen Aspekten, die im Folgenden näher ausgeführt werden.

Symptomatische Behandlung

Opicapon ist ein neuer Wirkstoff der bereits bekannten Wirkstoffklasse der COMT-Hemmer. COMT-Hemmer werden zur Verlängerung der Wirkungsdauer bzw. Erhöhung der funktionellen Bioverfügbarkeit von L-DOPA eingesetzt, da sie das Enzym COMT hemmen, welches den vorzeitigen Abbau von L-DOPA vermittelt, wie in Modul 2 und 3A dieses Dossiers ausführlich beschrieben ist. Dadurch wird eine kontinuierlichere, längere und zum Teil auch verstärkte Wirkung von L-DOPA erreicht, wodurch wiederum die Symptome der PD behandelt werden. Opicapon ist somit kein krankheitsmodifizierendes Medikament, das die Entstehung oder Progression von PD therapiert, sondern ein Wirkstoff, der L-DOPA-vermittelt die PD-Symptome behandelt. Hierzu zählen insbesondere motorische Fluktuationen, die regelhaft nach längerer Behandlung mit L-DOPA/DDCI auftreten. Diese äußern sich unter anderem im Auftreten von OFF-Zuständen, die mehrmals täglich am Ende der Wirkungsdauer einer L-DOPA-Dosis auftreten und deren Vermeidung oder Verringerung somit direkt und vom ersten Tag an erhoben werden kann. Für den Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Medikamenten zur symptomatischen Behandlung von motorischen Fluktuationen ist somit ein kurzer Zeitraum ausreichend.

EMA-Guideline zum Studiendesign im Anwendungsgebiet PD

Auch die EMA unterscheidet in ihren Anforderungen an das Studiendesign in der Indikation PD zwischen symptomatischer Behandlung und Therapie der Krankheitsprogression. So wird in der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease“ (EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2) von 2012 folgende Aufteilung unternommen [1]:

1. Symptomatische Linderung vor Beginn der Behandlung mit L-DOPA
2. **Symptomatische Linderung bei Behandlung mit L-DOPA**
 - a. Patienten mit unzureichender Kontrolle von Motor-Symptomen
 - b. Patienten mit Motor-Fluktuationen**
 - c. Patienten mit schwerwiegenden, unvorhersehbaren und sich schnell ändernden Motor-Fluktuationen
3. Modifikation des Krankheitsverlaufs und späten Motor-Fluktuationen
4. Verzögerung von späten Motor-Fluktuationen
5. Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung
6. Substitution des neuralen Verlusts

Wie oben beschrieben, ist Opicapon zur Behandlung von Motor-Symptomen unter bestehender L-DOPA-Therapie mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen zugelassen. Somit fällt Opicapon unter die Anforderungen der Kategorie 2b der oben zitierten EMA-Guideline. Für entsprechende Studien empfiehlt die EMA eine Dauer von mindestens drei Monaten stabiler L-DOPA-Dosis abzüglich einer L-DOPA-Titrationsphase [1].

Für den Nachweis einer Beeinflussung des chronischen Krankheitsverlaufs wären hingegen Studien mit einer Dauer von sechs Monaten notwendig. Denn sowohl für Kategorie 1 (vor Beginn der Behandlung mit L-DOPA) als auch Kategorie 3 bis 6 (Modifikation des Krankheitsverlaufs) der Guideline empfiehlt die EMA eine Studiendauer von mindestens sechs Monaten oder sogar von mehreren Jahren, sofern eine Empfehlung überhaupt ausgesprochen wird [1]. Dies zeigt deutlich, dass die EMA *nur* für die symptomatische Behandlung von Fluktuationen bzw. Motorsymptomen explizit eine kürzere Studiendauer empfiehlt als in den anderen Teilgebieten der PD-Behandlung, da hier lediglich eine Behandlung der Symptome vorliegt, die innerhalb von drei Monaten überprüft werden kann.

Diese Anforderungen beziehen sich nicht nur auf die Wirksamkeit, sondern auch auf die Sicherheit und damit auf alle Kategorien patientenrelevanter Endpunkte, da die EMA-Guideline mit ihrer Zulassung auch die Unbedenklichkeit des neuen Wirkstoffes feststellt. So ist in der EMA-Guideline festgehalten, dass die *relative* Wirksamkeit *und* *Sicherheit* des neuen Wirkstoffes im Vergleich zu einem Standardprodukt untersucht werden soll – dies entspricht der Fragestellung der frühen Nutzenbewertung. Hierfür wird gemäß der oben aufgeführten Kategorie 2 eine Studiendauer von mindestens drei Monaten exklusive einer L-DOPA/DDCI-Titrationsphase festgelegt (*„In addition the **relative** efficacy and **safety** compared to the standard product for symptomatic relief in advanced PD should be known. Therefore the clinical development plan should include three arm randomised double-blind placebo-controlled studies wherein a test drug arm, a standard drug arm and a placebo arm,*

all in addition to L-Dopa+. Study duration should be of at least 3 months excluding the titration phase.“ [1], Hervorhebung durch Bial).

Gemäß EMA-Guideline ist also eine Studiendauer von mindestens drei Monaten mit stabiler L-DOPA/DDCI-Dosis für die Untersuchung des Nutzens *und* Zusatznutzens neuer Wirkstoffe zur symptomatischen Behandlung von PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen ausreichend. Die Scientific Guideline der EMA basiert auf evidenzbasierter Medizin (EbM). Wenn also die EMA zur Beurteilung der relativen Wirksamkeit und Sicherheit in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse aus wissenschaftlichen Gründen auf Basis der EbM eine Studiendauer von 12 Wochen als ausreichend erachtet, ist zu erwarten, dass diese wissenschaftliche Feststellung auch innerhalb Deutschlands und in der frühen Nutzenbewertung Bestand hat.

Frühere Entscheidungen des G-BA zur Studienlänge bei symptomatischer Behandlung von chronischen Erkrankungen

Der G-BA hat in früheren Entscheidungen zur Nutzenbewertung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung von chronischen Erkrankungen häufig eine Mindeststudienlänge von sechs bis zwölf Monaten gefordert – dies ist in Übereinstimmung mit der oben beschriebenen EMA-Guideline, die zur krankheitsmodifizierenden Therapie ebenfalls eine Mindeststudiendauer von sechs Monaten empfiehlt. Beispielsweise hat der G-BA bei den Verfahren zu Evolocumab (Repatha[®], Hypercholesterinämie und Dyslipidämie), Secukinumab (Cosentyx[®], Psoriasis) und Simoctocog alfa (Nuwiq[®], Hämophilie A) die Festlegung der Studienlänge für die Behandlung chronischer Erkrankungen explizit mit den entsprechenden EMA-Guidelines begründet [6-8]. Dementsprechend werden auch im vorliegenden Anwendungsgebiet die Anforderungen der EMA-Guideline herangezogen [1].

Darüber hinaus hat der G-BA bereits bei der Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet einer anderen chronischen neurologischen Erkrankung zwischen symptomatischer und krankheitsmodifizierender Behandlung unterschieden. So wurde zwar für die krankheitsmodifizierende Therapie der Multiplen Sklerose (MS) mit Fingolimod (Gilenya[®]) eine Mindeststudienlänge von einem Jahr gefordert, wohingegen aber bei der symptomatischen Behandlung sowohl mittels Extrakt aus Cannabis sativa (Sativex[®], Behandlung von Spastik bei MS) als auch mittels Fampridin (Fampyra[®], Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS) jeweils eine kürzere Studiendauer akzeptiert wurde [9-11]. Dies kann analog auf die Behandlung der PD übertragen werden – für eine symptomatische Behandlung werden drei Monate Studienlänge als ausreichend betrachtet, da Wirksamkeit und Sicherheit hinreichend in diesem Zeitraum beurteilt werden können.

Außerdem hat der G-BA jüngst in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Brivaracetam (Briviact[®]) eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen Erhaltungsphase für die Behandlung der chronischen Erkrankung Epilepsie definiert [12]. Diese Studiendauer wird auch vom IQWiG herangezogen und in der Dossierbewertung mit den Leitlinien der EMA zu klinischen Studien bei Epilepsie begründet [13].

Dauer der berücksichtigten Studien in Leitlinien und Cochrane Reviews

Es gibt sowohl systematische Reviews der Cochrane Collaboration zu der Wirkstoffklasse COMT-Inhibitoren als auch diverse Leitlinien zur PD, die im Einklang mit der EbM erstellt wurden.

Die systematischen Reviews von Deane et al. berücksichtigen Studien diverser Länge, die von zwei Wochen bis zu einem Jahr rangieren [14, 15]. Die Reviews untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von COMT-Inhibitoren im Vergleich zu aktiven Komparatoren bzw. generell in PD mit L-DOPA-ausgelösten Komplikationen. Beide Anwendungsgebiete decken sich also mit dem hier vorliegenden. Ähnlich verhält es sich mit der mittlerweile abgelösten deutschen S2k-Leitlinie und der jüngst veröffentlichten, aktuellen S3-Leitlinie zur PD [16, 17]. Beide beziehen sich auf Studien unterschiedlicher Länge und akzeptieren auch Studien mit einer Dauer von drei Monaten.

Da systematische Reviews die bestmögliche Evidenz darstellen und Leitlinien den aktuellen Stand der Wissenschaft abbilden, sind diese von höchster Relevanz für die frühe Nutzenbewertung. So basiert die Festlegung des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den internationalen Standards der EbM, d. h. auf Leitlinien und systematischen Reviews (VerfO des G-BA, 5. Kapitel, § 5, Abs. 2). In den für die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Opicapon herangezogenen Untersuchungen werden Studien mit einer Studienlänge von drei Monaten oder teilweise sogar kürzer zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt [18-20]. Da für die zweckmäßige Vergleichstherapie und das zu bewertende Arzneimittel die gleichen Anforderungen gelten sollten, beurteilt Bial somit eine Studiendauer von drei Monaten für die Nutzenbewertung von Opicapon hinsichtlich des Nachweises von Wirksamkeit *und* Sicherheit als ausreichend.

Fazit

Für die symptomatische Behandlung der motorischen Fluktuationen von PD-Patienten mit Opicapon ist eine Studienlänge von mindestens drei Monaten aus folgenden Gründen ausreichend:

- Opicapon ist zur symptomatischen Behandlung der PD angezeigt und wirkt nicht krankheitsmodifizierend. Eine Verbesserung der PD-Symptomatik lässt sich innerhalb von drei Monaten zuverlässig erheben.
- Auch die EMA unterscheidet zwischen symptomatischer und krankheitsmodifizierender Behandlung – eine Studienlänge von drei Monaten mit stabiler L-DOPA/DDCI-Behandlung erfüllt die Anforderungen der EMA an das Studiendesign im Anwendungsgebiet PD vollumfassend. Dabei verlangt die EMA auch den Nachweis einer relativen Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber dem Therapiestandard – dies entspricht der Fragestellung der Nutzenbewertung des G-BA.

- Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist Basis der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und gilt auch für die Nutzenbewertung. Entsprechende Untersuchungen (insbesondere Leitlinien und systematische Reviews) ziehen Studien mit einer Dauer von drei Monaten heran. Dies impliziert, dass eine Studiendauer von drei Monaten für die symptomatische Behandlung von PD auch in der evidenzbasierten Medizin anerkannt ist.
- Der G-BA hat nach den oben genannten Voraussetzungen bereits selbst gehandelt und im Anwendungsgebiet Multiple Sklerose hinsichtlich der geforderten Studienlänge zwischen symptomatischer und krankheitsmodifizierender Behandlung unterschieden und ist in einer Vielzahl ähnlich gelagerter Beschlüsse explizit der Ansicht der EMA gefolgt.

Daher wird eine Mindeststudiendauer von drei Monaten (bei stabiler L-DOPA/DDCI-Begleittherapie) für den Einschluss von Studien in das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung definiert. Potenzielle Extensionsphasen werden ebenfalls berücksichtigt.

Publikationstyp (E7/A7)

Da Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin eingeschlossen werden sollen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt werden soll, werden lediglich Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten; dies betrifft insbesondere primäre Studiendaten, anhand derer der Zusatznutzen beurteilt wird.

Sprache (E8/A8)

Es wurde eine Einschränkung hinsichtlich der Sprache der Publikation vorgenommen, da die internationale Sprache der Wissenschaft Englisch ist, aber für eine aktuelle Bewertung in Deutschland möglicherweise auch in Deutsch publizierte Daten relevant sind, so dass diese ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen werden.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 28. Juli 2016 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für die Suche nach RCT wurde ein validierter RCT-Filter

verwendet. Eine Beschränkung bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung wurde nicht vorgenommen, da die Intervention mit dem neuen Wirkstoff Opicapon nur wenige Treffer vermuten ließ und die Suche daher möglichst sensitiv belassen wurde. Es wurde zunächst nach RCT mit der Intervention gesucht; die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde erst im zweiten Schritt mittels der Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt und nicht in die Suchstrategie inkludiert.

Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-A gelistet, die ausgeschlossenen Dokumente befinden sich in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 2. – 4. August 2016 in den folgenden Registern:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie vorgenommen. Alle Suchstrategien und Trefferzahlen sind in Anhang 4-B gelistet, eine Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sowohl die bibliographische als auch die Studienregistersuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung der Treffer erfolgte nach den in dem Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien. Erhielten die zwei Personen voneinander abweichende Ergebnisse, wurden diese in Diskussion geklärt. Bei Uneinigkeit wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgt in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screening der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der in diesem Dossier herangezogenen Studien wurden in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F vorgenommen. Die jeweilige Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte wurde für jeden Endpunkt im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der in diesem Dossier eingeschlossenen Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Es werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Opicapon herangezogen. Somit erfolgte die Bewertung entsprechend den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flow-Chart (Anhang 4-E).

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der vorliegenden Indikation, PD mit „End-of-Dose“-Motorfluktuationen, wird üblicherweise eine Vielzahl an Patientencharakteristika erhoben. In der für die Nutzenbewertung von Opicapon relevanten Studie BIA-91067-301 (BIPARK-I) wurden die folgenden Patientencharakteristika erhoben und dokumentiert:

Demographische Charakteristika

- Alter (< 70 Jahre; ≥ 70 Jahre) und Geschlecht
- Anteil Kaukasier
- Gewicht, Größe und Body Mass Index (BMI)

Baseline-Krankheitscharakteristika

- Jahre seit PD-Diagnose
- Jahre seit Beginn der motorischen Fluktuationen
- Absolute und prozentuale OFF- sowie ON-Zeit (mit und ohne (beeinträchtigende) Dyskinesien)
- UPDRS-Summscore (Teil I, II [ON] und III [ON])

- UPDRS Teil II (OFF) und III (ON)
- Modifizierte Skala nach Hoehn & Yahr (ON)
- Schwab und England (ON)

Ergänzend wird die Begleittherapie mit Anti-PD-Medikamenten zu Baseline sowie während der doppelblinden (DB) Phase der Studie dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Von den oben genannten Vorgaben wird nicht abgewichen. Die Ergebnisse der relevanten Zulassungsstudie BIPARK-I einschließlich der zugehörigen Extensionsphase werden in dem Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Im Anschluss an diese Darstellung werden die Ergebnisse der Studie gemeinsam diskutiert. Die Darstellung umfasst dabei alle patientenrelevanten Endpunkte, die in der eingeschlossenen Studie erfasst worden sind.

Gemäß dieser Methodik werden folgende patientenrelevante Endpunkte im Rahmen des Nutzendossiers zu Opicapon dargestellt und diskutiert:

- Morbidität
 - OFF- und ON-Zeiten (ON mit und ohne (beeinträchtigende) Dyskinesien)
 - Allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten, berichtet jeweils separat durch den Patienten und den behandelnden Prüfarzt (PGI-C und CGI-C)
 - Symptomatik und Krankheitsschwere mittels der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)
 - Schlafstörung mittels der *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS)
 - Nicht-motorische Symptome mittels der *Non-Motor Symptom Scale* (NMSS)
- Lebensqualität
 - krankheitsspezifischer PDQ-39-Fragebogen
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Mortalität
 - Gesamtrate, schwerwiegende UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE speziellen Interesses: Dyskinesien

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Mortalität ist prinzipiell ein patientenrelevanter Endpunkt und wird regelhaft in jeder Studie erhoben. In der vorliegenden Studie wurde die Anzahl der aufgetretenen Todesfälle im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben, da bei den eingeschlossenen Patienten keine maßgeblich erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zur Normalbevölkerung zu erwarten war. Daher wird Mortalität nicht als separater Endpunkt aufgeführt.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

In der relevanten Studie BIPARK-I wurde eine Vielzahl an patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten erhoben:

OFF-Zeiten

In der PD werden grundsätzlich zwei Zustände unterschieden: ON liegt vor, wenn die Medikation wirkt und der Patient eine zufriedenstellende Kontrolle seiner Symptome empfindet. Dies äußert sich unter anderem in relativ guter Beweglichkeit bzw. motorischer Funktion. Ein Patient befindet sich hingegen im OFF-Zustand, wenn er eine nur schlechte Symptomkontrolle verspürt, die meist in Form von geringer Beweglichkeit bzw. schlechter motorischer Funktion vorliegt. Ein OFF-Zustand des sogenannten „Wearing-off“ tritt auf, wenn die Wirkung der Medikation nachlässt beziehungsweise komplett aufgehört hat. Das Ziel der PD-Therapie ist daher die OFF-Zeiten zu minimieren bei gleichzeitiger Maximierung der ON-Zeiten unter Vermeidung beeinträchtigender Dyskinesien (s. u.). Die Verringerung der täglichen OFF-Zeit ist somit direkt patientenrelevant, da diese abbildet, wie stark das Leben der Patienten durch die PD-Symptome eingeschränkt ist. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wurde auch vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt [5].

Die ON- und OFF-Zeiten wurden in BIPARK-I mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten (allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentin) wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten ihre Mobilität als:

- OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“),
- ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“),
- ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“) oder
- schlafend.

Die absolute OFF-Zeit war als „Änderung in absoluter OFF-Zeit von Baseline bis Endpunkt“ definiert und wird in Minuten als der Mittelwert der täglichen Summe der 30-Minuten-Perioden, die als OFF-Zeit eingestuft wurden, berechnet. Der Baseline-Wert wird hierbei als

die mittlere OFF-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung) und der Endpunkt-Wert als die mittlere OFF-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV definiert. Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet. Wenn die absolute OFF-Zeit zum Endpunkt fehlte, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (*Last Observation Carried-Forward*, LOCF).

In BIPARK-I wurden sowohl die absolute als auch die prozentuale Reduktion der OFF-Zeit erhoben sowie eine OFF-Zeit-Responder-Analyse durchgeführt.

Eine Besonderheit der Durchführung von Studien in der Indikation PD ist, dass ein verhältnismäßiger großer Placebo-Effekt zu beobachten ist. Daher sind auch bei der Placebo-Kontrollgruppe vermeintlich große Änderungen in der OFF-Zeit zu beobachten. Dies macht die Bestimmung einer minimalen klinisch relevanten Änderung (*Minimal Clinically Important Difference*, MCID) für diesen Endpunkt äußerst wichtig. Es wurde von Hauser et al. eine MCID bezüglich PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen bestimmt und publiziert [21, 22]. So liegt die validierte MCID für die Änderung der OFF-Zeit bei mindestens 1 h und ist definiert als die mittlere Reduktion der OFF-Zeit in behandelten Patienten mit minimal verbessertem globalen Gesundheitszustand (selbst berichtet) abzüglich der mittleren Reduktion der OFF-Zeit in Placebo-behandelten Patienten, die ihren globalen Gesundheitszustand als unverändert einschätzen.

Dementsprechend untersucht die Responder-Analyse in BIPARK-I den Anteil der Patienten mit einer absoluten Reduktion der OFF-Zeit von Baseline um mindestens 1 h.

ON-Zeiten

Wie oben bereits dargelegt, liegt bei PD-Patienten im Wachzustand entweder ein OFF- oder ein ON-Zustand vor. Eine Abnahme der OFF-Zeit korreliert somit mit einer Zunahme der ON-Zeit. Dementsprechend wird in Anlehnung an die validierte MCID der OFF-Zeit bei der ON-Zeit eine absolute Zunahme der Zeit um mindestens 1 h als minimale Relevanzschwelle angenommen.

In BIPARK-I wurde die Erhöhung der absoluten und prozentualen ON-Zeit entsprechend der oben beschriebenen Methodik erhoben (s. OFF-Zeiten). Hierbei wurde zusätzlich zur Gesamt-ON-Zeit jeweils zwischen ON-Zeit mit und ohne Dyskinesien, beeinträchtigenden Dyskinesien und nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien unterschieden.

Dyskinesien sind unfreiwillige Bewegungen, die meist während ON-Zeiten auftreten. Eine nähere Beschreibung findet sich in Modul 3A. Die Unterscheidung der ON-Zeit mit und ohne Dyskinesien ist wichtig, da diese je nach Ausmaß mehr oder weniger beeinträchtigend von den Patienten empfunden werden. Die Patientenrelevanz der ON-Zeit mit oder ohne Dyskinesien steht außer Frage, da der Alltag des Patienten durch Dyskinesien während der ON-Zeit je nach Ausmaß der Bewegungen deutlich eingeschränkt werden kann. Auf der

anderen Seite tolerieren Patienten häufig eher Dyskinesien im ON-Zustand, als im OFF-Zustand verbleiben zu müssen.

PGI-C und CGI-C

Die Verbesserung des globalen Gesundheitszustands der Patienten wurden in BIPARK-I mittels der beiden Endpunkte *Patient's Global Impression of Change* (PGI-C) und *Clinician's Global Impression of Change* (CGI-C) ab Untersuchungszeitpunkt V4 am Ende jedes folgenden Untersuchungszeitpunktes erhoben. Hierbei wurde jeweils eine 7-Punkte-Skala verwendet, welche die folgenden Kategorien beinhaltet [23]:

- 1 = Sehr große Verbesserung
- 2 = Große Verbesserung
- 3 = Geringe Verbesserung
- 4 = Keine Änderung
- 5 = Geringe Verschlechterung
- 6 = Große Verschlechterung
- 7 = Sehr große Verschlechterung

Die Änderung des globalen Gesundheitszustandes wurde im Vergleich zu „vor der Teilnahme des Patienten in der Studie“ vom Prüfarzt und Patienten jeweils separat bewertet.

Der Patient beurteilt somit seinen Gesundheitszustand selbst. Da das Empfinden der Verbesserung der eigenen Symptomatik prinzipiell patientenrelevant ist, wird die Erhebung in Form des Endpunkts PGI-C als patientenrelevant betrachtet. Dies hat der G-BA im Beratungsgespräch bestätigt [5]. Dieser Endpunkt ist generell anerkannt, ist bei Studien mit PD-Patienten üblich und wird in diesem Zusammenhang auch in Leitlinien herangezogen [24-28]. Auch zur Bestimmung der MCID der Reduktion der OFF-Zeit werden PGI-C und teilweise CGI-C herangezogen [21, 22].

Ergänzend bewertet der Prüfarzt den Gesundheitszustand des Patienten auf dieser Skala. Dies wurde unabhängig von den Tagebucheinträgen des Patienten und vor der Beurteilung durch den Patienten durchgeführt. Die Einschätzung durch den Prüfarzt wird ebenfalls als patientenrelevant betrachtet, da sie den Gesundheitszustand des Patienten abbildet. Da es sich hierbei aber nicht um einen selbstberichteten Endpunkt handelt, wird der Endpunkt CGI-C im Zusammenhang mit und zur Unterstützung vom PGI-C diskutiert.

UPDRS

Die Ausprägung der Erkrankung PD wurde mittels der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) erhoben. Dies ist eine weit akzeptierte und validierte Symptomskala für die PD, die die vielfältigen Symptome der Erkrankung untersucht. Sie wurde 1987 entwickelt und besteht aus insgesamt vier Hauptkategorien und Anhängen, welche alle wesentlichen Aspekte der Erkrankung, einschließlich nicht-motorischer Symptome, erfassen (Tabelle 4-4) [29, 30].

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 9 (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 [31].

Tabelle 4-4: Bestimmung des Schweregrads der PD mittels UPDRS [30]

Kategorie	Abgefragte Aspekte	Details zu den Fragen	Erhebungszeitpunkte in BIPARK-I
I	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung des Patienten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Intellektuelle Beeinträchtigung 2. Denkstörung 3. Depression 4. Motivation/Eigeninitiative 	für ON-Zeiten: V1, V2, V7, V13, V14 (für Patienten, die an der offenen Extensionsphase teilnehmen)
II	Aktivitäten des täglichen Lebens (für ON- und OFF-Zeiten)	<ol style="list-style-type: none"> 5. Sprechen 6. Speichelbildung 7. Schlucken 8. Handschrift 9. Schneiden von Essen und Bedienung von Geräten 10. Ankleiden 11. Hygiene 12. Umdrehen im Bett und Richten von Schlafkleidung 13. Fallen (nicht in Zusammenhang stehend mit dem sogenannten „Freezing“) 14. Einfrieren der Bewegungen beim Gehen („Freezing“) 15. Gehen 16. Tremor 17. Sensorische Beschwerden, die mit PD in Zusammenhang stehen 	für ON- und OFF-Zeiten (letztere ausgefüllt während ON-Phasen, basierend auf historischer Information): Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4
III	Motorische Funktionalitäten	<ol style="list-style-type: none"> 18. Sprechen 19. Gesichtsausdruck 20. Ruhetremor 21. Aktions- oder Haltungs-Tremor der Hände 22. Rigidität 23. Fingertippen 24. Handbewegung 25. Schnelle Änderungen der Handbewegung 26. Mobilität der Beine 27. Von einem Stuhl aufstehen 28. Haltung 	für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4

Kategorie	Abgefragte Aspekte	Details zu den Fragen	Erhebungszeitpunkte in BIPARK-I
		29. Gang 30. Posturale Stabilität 31. Bradykinese des Körper und Hypokinese	
IV	Nebenwirkungen der Behandlung	Subskalen: 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)	für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4
V (Anhang)	Modifizierte Schweregradeinteilung nach Hoehn & Yahr	Stadium 0 bis 5 (s. o.)	für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4
VI (Anhang)	Schwab and England Activities of Daily Living Scale	Abstufung von 100 % bis 0 % in 10er-Schritten, 100 %: Komplet unabhängig 10 %: Komplet abhängig und hilflos, vollständig behindert 0 %: Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasenfunktion und Darmfunktion sind nicht mehr vorhanden, Bettlägerigkeit	für ON- und OFF-Zeiten (letztere ausgefüllt während ON-Phasen, basierend auf historischer Information): Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4
V1: Screening Besuchszeitpunkt; V2: Randomisierung; V7: Beenden der doppelblinden Studienphase			

In BIPARK-I wurde der UPDRS möglichst für einen Patienten immer von demselben Prüfarzt ausgewertet.

Der UPDRS ist ein validierter und anerkannter Endpunkt, dessen Patientenrelevanz vom G-BA sowohl im Beratungsgespräch bestätigt als auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Safinamid (Xadago[®]) bereits anerkannt wurde [5, 32].

PDSS

Schlafstörungen wurden mittels der *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS) an V2 und nach dem PGI-C sowie CGI-C an Zeitpunkt V5, V7, V11, V13 und V14 erhoben. Mittels dieser kontinuierlichen VAS-Skala können Schlafstörungen bei PD-Patienten quantifiziert werden. Sie besteht aus 15 Items mit Werten von 0 bis 10 (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Die 15 Items der PDSS-Skala

Item	Abgefragte Aspekte
1	Gesamtqualität des Schlafes
2 und 3	Einschlafstörung und Durchschlafstörung
4 und 5	Nächtliche Rastlosigkeit
6 und 7	Nächtliche Psychose
8 und 9	Nykturie
10 – 13	Nächtliche motorische Symptome
14	Erholung durch Schlaf
15	Tagesschläfrigkeit

Der PDSS-Summscore ergibt sich als Summscore aller 15 Fragen und kann Werte von 0 bis 150 einnehmen. Geringere Werte bedeuten eine größere Behinderung hinsichtlich der Schlafstörung. Fehlen ein oder zwei Items, werden diese mit dem Mittel der nicht-fehlenden Items ersetzt. Sofern weitere Items fehlen, wird keine Ersetzung vorgenommen und der Score als fehlend eingetragen.

Schlafstörungen sind ein häufiges und die Patienten stark beeinträchtigendes Symptom der PD und eine Verbesserung ist von direkter Relevanz für den Patienten. Daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant betrachtet, wie auch vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt wurde [5].

NMSS

Nicht-motorische Symptome der PD wurden mittels des krankheitsspezifischen *Non-Motor Symptom Scale* (NMSS)-Fragebogens durch den behandelnden Prüfarzt erhoben. Der 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 (Tabelle 4-6) [33].

Tabelle 4-6: Domänen des NMSS [33]

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

Nicht-motorische, d. h. sensible, vegetative, psychiatrische und kognitive Symptome, können den Alltag der Patienten beeinträchtigen und sind daher als patientenrelevant zu betrachten. Dies hat der G-BA auch im Beratungsgespräch bestätigt [5].

Der Fragebogen wurde in BIPARK-I an V2 sowie nach dem PGI-C und CGI-C an Zeitpunkt V5, V7, V11, V13 und V14 erhoben.

4.2.5.2.2.3 Lebensqualität

Die Lebensqualität der PD-Patienten wurde in BIPARK-I mittels des validierten, krankheitsspezifischen Fragebogens PDQ-39 erhoben. Der Fragebogen wurde auf der Basis von Interviews mit PD-Patienten entwickelt und die 39 Items decken körperliche, mentale und soziale Aspekte der PD-Patienten ab. Hierbei werden in Subskalen acht Aspekte der Lebensqualität abgefragt, dies sind Mobilität (10 Items), Alltagsaktivitäten (6 Items), Emotionales Wohlbefinden (6 Items), Stigma (4 Items), soziale Unterstützung (3 Items), Kognition (4 Items), Kommunikation (3 Items) und körperliches Unbehagen (3 Items). Jede Subskala kann Werte von 0 bis 100 einnehmen (Skalenrohwert x 100 / maximaler Skalenwert), wobei geringere Werte einen als besser wahrgenommenen Gesundheitszustand bedeuten. Der Summenscore ergibt sich aus dem Mittelwert der acht Subskalen [34].

Der Fragebogen wurde in BIPARK-I an V2 sowie nach dem PGI-C und CGI-C an Zeitpunkt V5, V7, V11, V13 und V14 erhoben.

4.2.5.2.2.4 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind nach 5. Kapitel § 3 Nr. 1 der Verfo des G-BA prinzipiell patientenrelevant. Sie werden in klinischen Studien generell erhoben, um die Sicherheit und Unbedenklichkeit einer Intervention zu beurteilen.

Hinsichtlich BIPARK-I werden die Gesamtraten der UE, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, dargestellt und diskutiert. Ergänzend werden UE besonderen Interesses aufgeführt; hierzu zählt insbesondere das Auftreten von Dyskinesien.

Mortalität ist nicht als separater Endpunkt in der Studie erhoben worden, sondern wird im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁶ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁶ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es liegt nur eine relevante RCT für die Nutzenbewertung von Opicapon vor; daher ist die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für kontinuierliche Endpunkte wird grundsätzlich ein ANCOVA-Modell verwendet, das Region und Behandlung als fixe Effekte und Baseline-OFF- bzw. ON-Zeit als Kovariate beinhaltet.

In der Studie BIPARK-I war als Ersetzungsstrategie bei fehlenden Werten der kontinuierlichen Werte (Änderung von Baseline zu Endpunkt) die LOCF-Methode (*Last Observation Carried-Forward*) a priori geplant. Ergänzend wurde als Sensitivitätsanalyse eine MMRM-Analyse (*Mixed-Model of Repeated Measures*) für den primären Endpunkt (Absolute Reduktion der OFF-Zeit) durchgeführt.

Im Rahmen des Nutzendossiers werden außerdem verschiedene Studienpopulationen dargestellt. Es handelt sich bei BIPARK-I bezüglich des primären Endpunkts um eine Nichtunterlegenheitsstudie. Diesbezüglich äußert sich die EMA wie folgt: „*In a non-inferiority trial, the full analysis set and the PP analysis set have equal importance and their use should lead to similar conclusions for a robust interpretation*“ [35]. Dementsprechend wurden für den primären Endpunkt die Analysen des Full Analysis Set (FAS, entspricht der ITT-Population) und zusätzlich die der Per-Protocol (PP)-Population dargestellt, um eine robuste Interpretation der Ergebnisse zu gewährleisten.

Weitere Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studie BIPARK-I wurden folgende Subgruppenanalysen im statistischen Analyseplan *a priori* für den primären Endpunkt „Änderung der absoluten OFF-Zeit von Baseline mit Endpunkt“ definiert:

- Alter (< 70 Jahre/ ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Krankheitsschwere nach UPDRS V (modifizierte Einteilung des Schweregrads nach Hoehn & Yahr) zu Baseline (< 2,5/≥ 2,5)

- Krankheitsdauer (Zeit seit PD-Diagnose) zu Studieneintritt (< 8 Jahre/≥ 8 Jahre)
- Mittlere, tägliche L-DOPA-Dosis zu Baseline (< 700 mg/Tag/≥ 700 mg/Tag)
- L-DOPA-Formulierung (IR/CR/IR und CR)⁹ zu Baseline
- Region
- Begleittherapie mit Dopaminagonisten zu Baseline (ja/nein)
- Begleittherapie mit MAO-Hemmern und Dopaminagonisten zu Baseline (ja/nein)

Die, soweit sinnvoll, gewünschten Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region¹⁰ wurden *post hoc* einschließlich der Interaktions-p-Werte für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte berechnet. Alle Subgruppenanalysen für kontinuierliche Endpunkte wurden mittels einer ANCOVA mit einem linearen Modell mit fixen Effekten für Behandlung, Region, die entsprechende Subgruppenvariable und die Subgruppe*Behandlungs-Interaktion für das Full-Analysis-Set (FAS) berechnet. Die Interaktionstests der binären Endpunkte bzw. Responder-Analysen wurden mittels Breslow-Day-Test unter Berücksichtigung des Faktors Region bestimmt.

Prinzipiell wird die Homogenität der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen mithilfe eines Interaktionstests überprüft. Hierbei wird, der IQWiG-Methodik folgend, ein zum Niveau $\alpha = 0,2$ signifikantes Ergebnis als Hinweis für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet. Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis wird als Beleg für einen Unterschied betrachtet. Die sich daran anschließende Darstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse erfolgt unter vorangestellter Berücksichtigung der Interaktionstests. So werden nur dann die Ergebnisse dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests < 0,2 ist, also mindestens ein Hinweis auf Interaktion vorliegt und daher die Sinnhaftigkeit und Validität der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen diskutiert werden sollten.

⁹ L-DOPA zeigt je nach Formulierung entweder schnell oder verzögert einsetzende Wirkung. IR bedeutet dabei „Immediate Release“ und ist die Abkürzung für schnellwirkendes L-DOPA wohingegen CR für „Controlled Release“ steht und einer Retardformulierung mit verzögerter Wirkung entspricht.

¹⁰ Der mögliche Effektmodifikator „Region“ wurde in der Studie BIPARK-I präspezifiziert und auch zur Stratifizierung bei der Randomisierung verwendet. Er bildet die folgenden Regionen ab: Westeuropa, Südeuropa, Nordosteuropa, Russland/Ukraine und Südosteuropa. Die Studie wurde in 19 Ländern und insgesamt 106 Zentren mit 600 Patienten, randomisiert auf fünf Studienarme, durchgeführt, sodass pro Region zwischen 3 und 40 Patienten pro Arm vorlagen. Eine weitere Aufteilung der Patienten auf Subgruppen nach Ländern oder gar Zentren wird als nicht notwendig und sinnvoll eingeschätzt, da die definierten Regionen potentielle regionale Unterschiede bestmöglich abbilden. Ergänzend ist zu beachten, dass die Aussage einer *a priori*-definierten Subgruppenanalyse als deutlich höher einzuschätzen ist als die einer *post hoc* berechneten (s. auch Abschnitt 4.3.1.3.2.2). Näheres zur Stratifizierung nach Region findet sich im CONSORT-Statement in Anhang 4-E dieses Dossiers.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹¹. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹², „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹³ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁴, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁶.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

¹¹ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁴ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹⁵ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt, da mit der RCT BIPARK-I direkt vergleichende Evidenz für Opicapon und dessen zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BIPARK-I (BIA-91067-301)	ja	ja	abgeschlossen	14 – 15 Wochen; 1 Jahr Extension	Opicapon 5 mg, Opicapon 25 mg, Opicapon 50 mg, Entacapon, Placebo
BIA-91067-302	ja	ja	abgeschlossen	14 – 15 Wochen; 1 Jahr Extension	Opicapon 25 mg, Opicapon 50 mg, Placebo
BIA-91067-201	nein	ja	abgeschlossen	4 Behandlungsperioden à 5 Tage (primärer Endpunkt: 3 Tage); dazwischen jeweils 10 Tage Washout-Phase; Follow-up nach 2 Wochen	Opicapon 25 mg, Opicapon 50 mg, Opicapon 100 mg, Placebo
BIA-91067-202	nein	ja	abgeschlossen	1 – 3 Wochen Baseline-Phase; 21 – 28 Tage Erhaltungsphase (primärer Endpunkt: 28 Tage)	Opicapon 5 mg, Opicapon 15 mg, Opicapon 30 mg, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 28. Juli 2016 stattgefunden und war Basis für den abgebildeten Studienstatus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BIA-91067-302	Ausschlussgrund A3 (zVT): Die Studie ist nicht aktiv-kontrolliert, sondern beinhaltet lediglich einen Placebo-Arm als Kontrolle.
BIA-91067-201	Ausschlussgrund A3 (zVT): Die Studie ist nicht aktiv-kontrolliert, sondern beinhaltet lediglich einen Placebo-Arm als Kontrolle.
BIA-91067-202	Ausschlussgrund A3 (zVT): Die Studie ist nicht aktiv-kontrolliert, sondern beinhaltet lediglich einen Placebo-Arm als Kontrolle.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

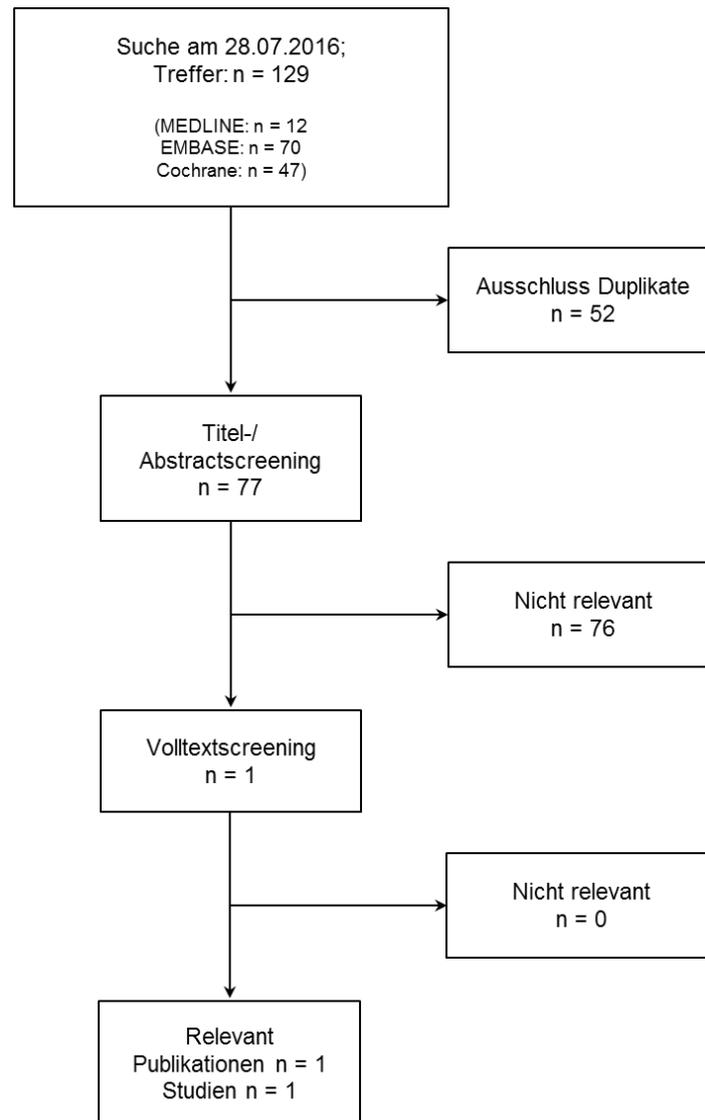


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche am 28. Juli 2016 hat insgesamt 129 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 52 Treffer als Dubletten identifiziert. 77 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Die verbliebene Publikation wurde im Volltext gesichtet. Sie entspricht der Studie BIPARK-I (BIA-91067-301) des pharmazeutischen Unternehmers und wurde eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BIPARK-I (BIA- 91067-301)	clinicaltrials.gov [36] EU-CTR [37] WHO ICTRP [38] PharmnetBund [39]	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern wurde im Zeitraum vom 2. bis 4. August 2016 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	ge-sponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend, es wurde keine placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen.						
Aktivkontrolliert mit Entacapon sowie Placebo-kontrolliert						
BIPARK-I (BIA-91067-301) ¹	ja	ja	nein	ja [40, 41]	ja [36-39]	ja [42, 43]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>¹ Die Studie BIA-91067-301 (NCT01568073; EUCTR 2010-021860-13) wird im Rahmen des Dossiers als BIPARK-I bezeichnet.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BIPARK-I (BIA-91067-301) ¹	<u>Doppelblinde (DB)-Phase</u> RCT, doppelblind, parallel <u>Offene (OL)-Phase</u> Offen, einarmig	<u>DB-Phase</u> Erwachsene mit PD und motorischen Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können <u>OL-Phase</u> Patienten, die die DB-Phase der Studie planmäßig beendet haben.	<u>DB-Phase</u> Opicapon 50 mg (N = 116) Opicapon 25 mg (N = 119) Opicapon 5 mg (N = 122) Entacapon 200 mg (N = 122) Placebo (N = 121) <u>OL-Phase</u> Opicapon (5 mg, 25 mg oder 50 mg) (N = 495)	<u>Bis zu 71 Wochen</u> Screening: bis zu 2 Wochen DB-Phase: 14 – 15 W. OL-Phase: 52 Wochen Follow-up: 2 Wochen	Europa (Österreich, Deutschland*, Frankreich, Italien, Portugal und Spanien, Kroatien, Tschechische Republik, Slowakei, Polen, Lettland, Litauen, Serbien, Bosnien und Herzegowina, Montenegro*, Bulgarien, Ungarn, Rumänien) Russland und Ukraine <u>DB-Phase</u> 03/2011 – 11/2013 <u>OL-Phase</u> 07/2011 – 12/2014	Änderung der absoluten OFF-Zeit von Baseline bis zum Ende der DB Phase; OFF-Zeit, ON-Zeit (mit und ohne beeinträchtigende Dyskinesien), PGI-C, CGI-C, UPDRS, PDSS, NMSS, Lebensqualität (PDQ-39), unerwünschte Ereignisse
<p>DB: Doppelblind; OL: <i>Open label</i>; L-DOPA: Levodopa; DDCI: L-DOPA-Decarboxylase-Inhibitor; PD: Parkinson Krankheit (<i>Parkinson's Disease</i>); PGI-C: Patient's Global Impression of Change; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; NMSS: Non Motor Symptom Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled study</i>); W.: Wochen; CSR: Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>); N: Anzahl der Patienten</p> <p>* Keine Patienten in der OL-Phase</p> <p>¹ Im Folgenden wird die Studie BIA-91067-301 als BIPARK-I bezeichnet.</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Placebo	Entacapon	Opicapon 50 mg ¹	Opicapon 25 mg ²	Opicapon 5 mg ²	Vor-/ Begleitbehandlung
BIPARK-I DB	Placebo, 1 Tablette am Abend + Placebo, 1 Tablette mit jeder Einnahme von L-DOPA/DDCI	Placebo, 1 Tablette am Abend + 200 mg, 1 Tablette mit jeder Einnahme von L-DOPA/DDCI	50 mg, 1 Tablette am Abend + Placebo, 1 Tablette mit jeder Einnahme von L-DOPA/DDCI	25 mg, 1 Tablette am Abend + Placebo, 1 Tablette mit jeder Einnahme von L-DOPA/DDCI	5 mg, 1 Tablette am Abend + Placebo, 1 Tablette mit jeder Einnahme von L-DOPA/DDCI	<i>Die Patienten wurden begleitend individuell mit bereits bestehender Dosis an L-DOPA/DDCI und ggf. weiterer anti-PD-Medikation behandelt. Die L-DOPA-Dosis durfte nur in den ersten 2 – 3 Wochen (V2 – V4) der DB-Phase nach Ermessen des Prüfarztes verringert werden (bei gleicher Anzahl Tabletten pro Tag). Die darüber hinaus gehende Anti-PD-Medikation durfte während der gesamten Studie nicht verändert werden; neue Anti-PD-Medikation durfte nicht begonnen werden.</i>
BIPARK-I OL	-	-	Start der Behandlung mit 25 mg für mind. 7 Tage, 1 Tablette am Abend; Erhöhung der Dosis auf 50 mg (1 Tablette am Abend) war möglich. Eine Reduktion der Dosis war ebenfalls möglich.			<i>Die Patienten wurden begleitend individuell mit bereits bestehender Dosis an L-DOPA/DDCI und ggf. weiterer Anti-PD-Medikation behandelt. Die L-DOPA/DDCI-Dosis durfte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden. Die weitere Begleitmedikation musste stabil gehalten werden; neue Anti-PD-Medikation durfte nicht begonnen werden.</i>
<p>V: Besuchszeitpunkt; L-DOPA: Levodopa; DDCI: L-DOPA-Decarboxylase-Hemmer; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extensionsphase</p> <p>¹ Dieser Behandlungsarm wurde in Deutschland mittels lokalen Amendements #1 (23.2.2011) entfernt und anschließend mit der finalen Version des Studienprotokolls 2.0 (3.4.2012) wieder initiiert.</p> <p>² Opicapon ist in einer Dosis von 25 mg und 50 mg zugelassen. Bial vertreibt in Deutschland lediglich die in der Fachinformation empfohlene Dosis von 50 mg. Der Vollständigkeit halber werden alle Behandlungsarme aufgeführt; relevant für die Nutzenbewertung ist der 50-mg-Behandlungsarm.</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BIPARK-I DB (FAS)					BIPARK-I OL (OL-FAS)
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon 25 mg ⁵	Opicapon 5 mg ⁵	Opicapon 5 – 50 mg
N	120	120	115	116	119	495
Demographische Charakteristika zu Baseline						
Alter						
MW Jahre (SD)	64,5 (9,18)	63,6 (8,78)	63,5 (9,22)	64,3 (9,04)	63,3 (9,20)	63,7 (8,78)
< 70 Jahre n (%)	79 (65,8)	83 (69,2)	80 (69,6)	79 (68,1)	87 (73,1)	349 (70,5)
≥ 70 Jahre n (%)	41 (34,2)	37 (30,8)	35 (30,4)	37 (31,9)	32 (26,9)	146 (29,5)
Geschlecht						
n weiblich (%)	50 (41,7)	46 (38,3)	46 (40,0)	51 (44,0)	51 (42,9)	196 (39,6)
n männlich (%)	70 (58,3)	74 (61,7)	69 (60,0)	65 (56,0)	68 (57,1)	299 (60,4)
Kaukasier						
n (%)	120 (100)	120 (100)	115 (100)	116 (100)	119 (100)	495 (100)
Gewicht (kg)						
MW (SD)	75,7 (13,01)	76,7 (15,14)	76,2 (14,46)	75,8 (14,14)	75,1 (12,13)	75,9 (13,43)
Größe (cm)						
MW (SD)	167,3 (9,64)	167,7 (9,19)	167,7 (9,65)	167,8 (8,34)	168,5 (9,18)	168,0 (8,92)
BMI kg/m²						
MW (SD)	27,1 (4,16)	27,2 (4,66)	27,1 (4,61)	26,8 (4,33)	26,5 (4,43)	26,9 (4,42)
< 18 kg/m ² n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,9)	-	1 (0,8)	2 (0,4)
18 – 30 kg/m ² n (%)	91 (75,8)	98 (81,7)	84 (73,0)	88 (75,9)	93 (78,2)	386 (78,0)
> 30 kg/m ² n (%)	28 (23,3)	21 (17,5)	30 (26,1)	28 (24,1)	25 (21,0)	107 (21,6)
Krankheitscharakteristika zu Baseline						
Jahre seit PD-Diagnose						
MW (SD)	7,7 (4,19)	7,1 (4,12)	7,0 (3,84)	7,2 (4,14)	7,5 (3,59)	7,7 (4,01)
Jahre seit Beginn der Motorfluktuationen						
MW (SD)	2,2 (1,87)	2,2 (2,13)	2,2 (2,29)	2,3 (2,51)	2,3 (2,32)	2,6 (2,30)
Inzidenz von Dyskinesien¹						
n (%)	50 (41,7)	51 (42,5)	51 (44,3)	49 (42,2)	56 (47,1)	216 (43,6)

Studie	BIPARK-I DB (FAS)					BIPARK-I OL (OL-FAS)
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon 25 mg ⁵	Opicapon 5 mg ⁵	Opicapon 5 – 50 mg
OFF-Zeit						
MW h (SD)	6,2 (1,78)	6,5 (2,17)	6,2 (1,78)	6,9 (2,20)	6,7 (2,14)	6,5 (1,95)
MW % der Gesamtwachzeit (SD)	38,2 (10,84)	40,2 (12,89)	38,7 (10,45)	42,2 (12,94)	40,9 (12,25)	40,0 (11,61)
Gesamt-ON-Zeit						
MW h (SD)	10,0 (2,01)	9,6 (2,15)	9,9 (2,05)	9,4 (2,26)	9,7 (2,28)	9,7 (2,10)
MW % der Gesamtwachzeit (SD)	61,8 (10,84)	59,8 (12,89)	61,3 (10,45)	57,8 (12,94)	59,1 (12,25)	60,0 (11,61)
ON-Zeit ohne Dyskinesien						
MW h (SD)	8,5 (2,88)	8,2 (2,6)	8,5 (2,7)	8,2 (2,9)	8,1 (2,9)	8,3 (2,76)
MW % der Gesamtwachzeit (SD)	52,5 (17,04)	51,1 (15,97)	53,3 (15,72)	50,8 (17,63)	49,8 (16,92)	51,5 (16,39)
ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien						
MW h (SD)	1,1 (1,76)	1,1 (1,66)	1,0 (1,91)	0,9 (1,82)	1,1 (1,95)	1,0 (1,81)
MW % der Gesamtwachzeit (SD)	6,8 (11,08)	6,8 (10,49)	6,2 (11,93)	5,3 (10,86)	6,8 (11,17)	6,4 (10,99)
ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien						
MW h (SD)	0,4 (1,10)	0,3 (0,92)	0,3 (0,98)	0,3 (0,79)	0,4 (1,18)	0,3 (0,96)
MW % der Gesamtwachzeit (SD)	2,5 (6,72)	1,9 (6,52)	1,9 (5,91)	1,6 (4,86)	2,5 (6,99)	2,0 (6,03)
UPDRS-Summscore²						
MW (SD)	37,6 (16,56)	35,4 (19,98)	38,8 (18,99)	40,1 (18,56)	38,2 (16,16)	38,5 (17,95)
UPDRS Teil II³						
MW (SD)	18,6 (7,02)	18,0 (7,88)	18,9 (6,61)	18,5 (7,30)	17,8 (6,22)	18,9 (6,90)
UPDRS Teil III⁴						
MW (SD)	27,6 (11,68)	25,8 (13,80)	28,4 (13,74)	29,0 (12,93)	28,5 (11,90)	28,2 (12,75)
Modifizierte Skala nach Hoehn & Yahr⁴						
MW (SD)	2,4 (0,51)	2,3 (0,55)	2,4 (0,52)	2,4 (0,52)	2,4 (0,42)	2,4 (0,51)
Schwab und England⁴						
MW (SD)	82,6 (11,31)	82,5 (11,97)	82,9 (11,90)	81,9 (12,01)	82,9 (10,36)	82,1 (11,41)

Studie	BIPARK-I DB (FAS)					BIPARK-I OL (OL-FAS)
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon 25 mg ⁵	Opicapon 5 mg ⁵	Opicapon 5 – 50 mg
BMI: Body Mass Index (Gewicht [kg] / Größe [m] x Größe [m]); PD: Parkinson Krankheit (<i>Parkinson's Disease</i>); N: Anzahl aller Patienten der Studie; w: weiblich; m: männlich; [m]: Meter; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); Baseline: Baseline-Besuchszeitpunkt der doppelblinden Studienphase ¹ Quelle: UPDRS Frage 32 „Vorliegen von Dyskinesien: ja/nein“, Besuchszeitpunkt 2; jeder Patient > 0 ² Teil I, II (während der ON-Phasen) und III (während der ON-Phasen) ³ Während der OFF-Phasen ⁴ Während der ON-Phasen ⁵ Opicapon ist in einer Dosis von 25 mg und 50 mg zugelassen. Bial vertreibt in Deutschland lediglich die in der Fachinformation empfohlene Dosis von 50 mg. Der Vollständigkeit halber werden alle Behandlungsarme aufgeführt; relevant für die Nutzenbewertung ist der 50-mg-Behandlungsarm.						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Anti-PD-Begleitmedikation in der Studie zu Baseline (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BIPARK-I DB (FAS)					BIPARK-I OL (OL-Safety)
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon 25 mg ⁴	Opicapon 5 mg ⁴	Opicapon 5 – 50 mg
N	120	120	115	116	119	495
Patienten mit L-DOPA/Carbidopa						
n (%)	66 (55,0)	64 (53,3)	61 (53,0)	59 (50,9)	55 (46,2)	255 (51,5) ⁵
Patienten mit L-DOPA/Benserazid						
n (%)	66 (55,0)	61 (50,8)	59 (51,3)	62 (53,4)	73 (61,3)	265 (53,5) ⁵
Patienten mit L-DOPA/Carbidopa/Benserazid						
n (%)	12 (10,0)	5 (4,2)	5 (4,3)	5 (4,3)	9 (7,6)	k. A.
Patienten mit schnell wirkendem L-DOPA						
n (%)	114 (95,0)	116 (96,7)	112 (97,4)	110 (94,8)	111 (93,3)	k. A.
Patienten mit verzögert wirkendem L-DOPA						
n (%)	44 (36,7)	34 (28,3)	34 (29,6)	36 (31,0)	44 (37,0)	k. A.
Patienten mit schnell und verzögert wirkendem L-DOPA						
n (%)	38 (31,7)	30 (25,0)	31 (27,0)	30 (25,9)	36 (30,3)	k. A.
Patienten, die irgendeine Anti-Parkinson-Medikation einnehmen (L-DOPA ausgenommen)						
n (%)	99 (82,5)	96 (80,0)	94 (81,7)	95 (81,9)	83 (69,7)	493 (99,6) ⁵
Patienten, die Dopaminagonisten einnehmen						
n (%)	88 (73,3)	84 (70,0)	79 (68,7)	78 (67,2)	69 (58,0)	330 (66,7) ⁵
Pramipexol n (%)	43 (35,8)	29 (24,2)	39 (33,9)	35 (30,2)	34 (28,6)	149 (30,1)
Ropinirol n (%)	35 (29,2)	40 (33,3)	34 (29,6)	34 (29,3)	26 (21,8)	146 (29,5)
Piribedil n (%)	4 (3,3)	6 (5,0)	4 (3,5)	5 (4,3)	4 (3,4)	18 (3,6)

Studie	BIPARK-I DB (FAS)					BIPARK-I OL (OL-Safety)
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon 25 mg ⁴	Opicapon 5 mg ⁴	Opicapon 5 – 50 mg
Rotigotin n (%)	4 (3,3)	10 (8,3)	2 (1,7)	2 (1,7)	7 (5,9)	17 (3,4)
Bromocriptin n (%) ¹	2 (1,7)	1 (0,8)	-	1 (0,9)	-	3 (0,6)
Cabergolin n (%) ¹	1 (0,8)	-	-	1 (0,9)	-	-
Patienten, die MAO-B-Inhibitoren einnehmen						
n (%)	23 (19,2)	28 (23,3)	25 (21,7)	24 (20,7)	20 (16,8)	96 (19,4) ⁵
Rasagilin n (%)	14 (11,7)	22 (18,3)	17 (14,8)	16 (13,8)	12 (10,1)	61 (12,3)
Selegilin n (%)	9 (7,5)	6 (5,0)	8 (7,0)	8 (6,9)	8 (6,7)	35 (7,1)
Patienten, die Anticholinergika einnehmen						
n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	8 (7,0)	8 (6,9)	3 (2,5)	26 (5,3) ⁵
Biperiden n (%)	4 (3,3)	5 (4,2)	5 (4,3)	4 (3,4)	2 (1,7)	18 (3,6)
Trihexyphenidyl n (%)	3 (2,5)	1 (0,8)	3 (2,6)	3 (2,6)	1 (0,8)	7 (1,4)
Metixen n (%)	-	-	-	1 (0,9)	-	1 (0,2)
Patienten, die Budipin einnehmen²						
n (%)	1 (0,8)	-	-	-	-	-
Patienten, die Amantadin einnehmen³						
n (%)	28 (23,3)	29 (24,2)	26 (22,6)	29 (25,0)	21 (17,6)	118 (23,8) ⁵
Patienten, die die Dosis ihrer Anti-PD-Begleitmedikation von Baseline bis zu V4 änderten						
n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,8)	k.A.
Patienten, die die Dosis ihrer Anti-PD-Begleitmedikation von V4 bis zur letzten Studienmedikation änderten						
n (%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)	-	-	1 (0,8%)	k.A.
L-DOPA: Levodopa; n: Anzahl der Patienten; FAS: Full-Analysis-Set; OL-SAF: Safety-Population der offenen Studienphase (OL); k.A.: keine Angabe; V4: Untersuchungszeitpunkt 4 (visit) [bis V4 war eine Anpassung der L-DOPA/DDCI-Dosis erlaubt]						
¹ Es handelt sich um Ergot-Dopaminagonisten [44, 45].						
² In Deutschland zur Behandlung von PD-Patienten ohne Fluktuationen zugelassen. Budipin hat sowohl Eigenschaften von Dopaminagonisten, als auch von MAO-B-Hemmer und Anticholinergika [46].						
³ Zur Behandlung des Rigor, Tremor und Hypo- bzw. Akinese bei PD-Patienten. Amantadin hat sowohl Eigenschaften von Dopaminagonisten als auch von Anticholinergika [47].						
⁴ Opicapon ist in einer Dosis von 25 mg und 50 mg zugelassen. Bial vertreibt in Deutschland lediglich die in der Fachinformation empfohlene Dosis von 50 mg. Der Vollständigkeit halber werden alle Behandlungsarme aufgeführt; relevant für die Nutzenbewertung ist der 50-mg-Behandlungsarm.						
⁵ OL-Baseline, d. h. V7 der Studie						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der L-DOPA/DDCI-Begleitmedikation in der Studie von Baseline bis Endpunkt (FAS-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	BIPARK-I DB (FAS)					BIPARK-I OL (OL-Safety)
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon 25 mg ¹	Opicapon 5 mg ²	Opicapon 5 – 50 mg
N	120	120	115	116	119	495
Jahre seit dem Beginn von L-DOPA						
MW (SD)	5,8 (3,69)	5,6 (4,10)	5,3 (3,81)	5,9 (3,91)	5,8 (3,46)	6,1 (3,88)
Mittlere Tagesdosis L-DOPA (mg/Tag) zu Baseline						
MW (SD)	675 (302,1)	645 (329,7)	695 (337,5)	654 (324,3)	642 (310,3)	650,3 (308,18)
Mittlere Tagesdosis L-DOPA (mg/Tag) an V4						
MW (SD)	675 (290,2)	628 (319,2)	666 (319,2)	636 (297,3)	623 (294,4)	k.A.
Mittlere Tagesdosis L-DOPA (mg/Tag) an V7						
MW (SD)	669 (287,9)	620 (315,8)	662 (315,0)	632 (295,4)	621 (294,0)	k.A.
L-DOPA: Levodopa; n: Anzahl der Patienten; FAS: Full-Analysis-Set; OL-SAF: Safety-Population der offenen Studienphase (OL); k.A.: keine Angabe; V4/7: Untersuchungszeitpunkt 4/7 (visit) [bis V4 war eine Anpassung der L-DOPA/DDCI-Dosis erlaubt]						
¹ Opicapon ist in einer Dosis von 25 mg und 50 mg zugelassen. Bial vertreibt in Deutschland lediglich die in der Fachinformation empfohlene Dosis von 50 mg. Der Vollständigkeit halber werden alle Behandlungsarme aufgeführt; relevant für die Nutzenbewertung ist der 50-mg-Behandlungsarm.						
² OL-Baseline, d. h. V7 der Studie						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign von BIPARK-I

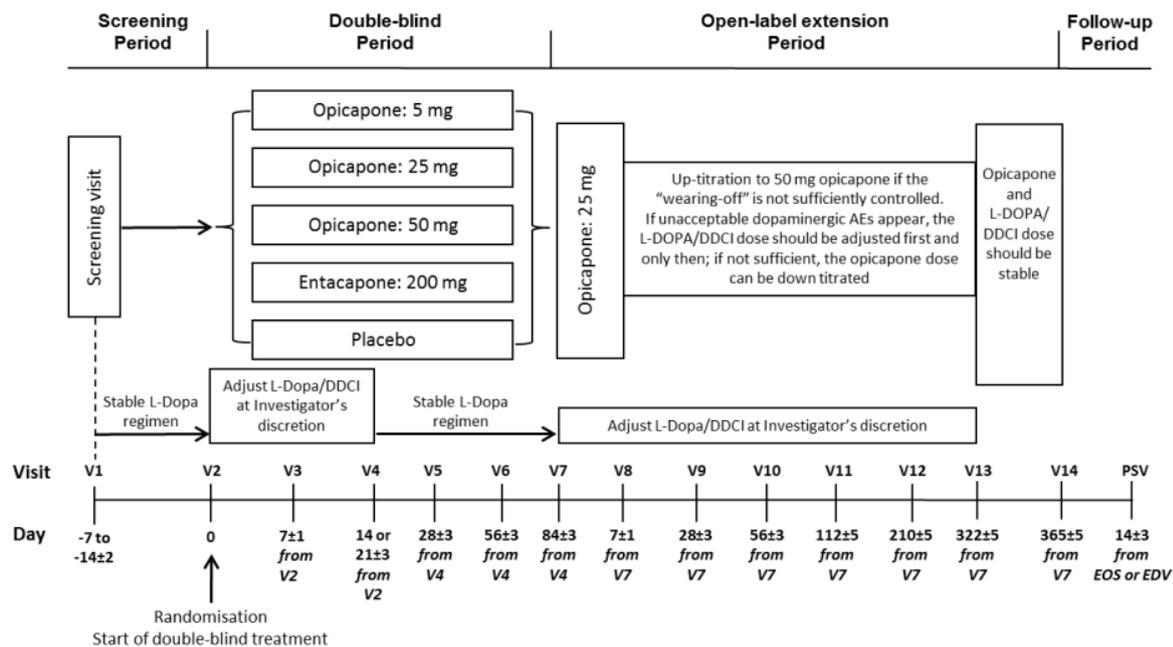
Bei der randomisierten, kontrollierten Studie BIPARK-I handelt sich um eine doppelblinde Phase-III-Studie (einschließlich einer offenen Extensionsphase) mit erwachsenen PD-Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen (sogenanntes „Wearing-off“), die unter L-DOPA/DDCI-Kombination nicht stabilisiert werden können. Die PD-Diagnose wurde entsprechend der Einschlusskriterien nach den Kriterien der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* gestellt und der Schweregrad mittels modifizierter Skala nach Hoehn & Yahr während eines ON-Zustands bestimmt. Darüber hinaus mussten die Patienten zu Studieneintritt bereits für mindestens ein Jahr lang mit L-DOPA/DDCI behandelt worden sein und währenddessen zunächst eine eindeutige klinische Verbesserung gezeigt haben. Die Dosis des L-DOPA/DDCI und aller anderen Anti-PD-Medikamente musste vor Screening für mindestens vier Wochen stabil gehalten werden. Außerdem mussten die „End-of-Dose“-Fluktuationen seit mindestens vier Wochen vor Screening vorliegen und sich dabei trotz optimaler Anti-PD-Therapie in einer mittleren täglichen OFF-Zeit von mindestens 1,5 Stunden äußern.

Das Studiendesign wurde in Abstimmung mit der EMA-Guideline für klinische Studien in der Indikation Parkinson gewählt [1, 48]. Nach einem Screening-Zeitraum von maximal zwei Wochen begannen die Patienten die 14- bis 15-wöchige doppelblinde Phase der Studie, welche sowohl aktiv mit Entacapon als auch mit Placebo kontrolliert war (Abbildung 4-2).

Es lagen insgesamt fünf Studienarme vor, auf die die Patienten an Besuchszeitpunkt V2 in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1 randomisiert wurden (Placebo – Entacapon – 50 mg Opicapon – 25 mg Opicapon – 5 mg Opicapon). Die Begleitbehandlung mit L-DOPA/DDCI und gegebenenfalls weiteren Anti-PD-Medikamenten wurde individuell beibehalten. Während der ersten zwei bis drei Wochen der doppelblinden Phase (V2 bis V4) war es dem Prüfarzt erlaubt, die L-DOPA/DDCI-Dosis individuell bei jedem Patienten je nach Bedarf anzupassen. Hierbei sollte die tägliche Anzahl an Einnahmen aber konstant bleiben. Eine Erhöhung der Dosis war in diesem Zeitraum ebenfalls möglich, solange nicht die Baseline-Dosis überschritten wurde. Ab Besuchszeitpunkt V4 musste die L-DOPA/DDCI-Dosis bis zum Ende der doppelblinden Phase (V7) unverändert beibehalten werden, so dass eine doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studienphase mit konstanter Begleitmedikation für mindestens 12 Wochen vorlag. Hiermit wurden die Anforderungen der EMA an das Studiendesign bei der symptomatischen Behandlung von PD vollumfassend erfüllt [1].

An die doppelblinde Studienphase schloss sich eine optionale, einjährige offene Extensionsphase an, in der die Patienten zunächst mit 25 mg Opicapon behandelt wurden und nach Bedarf auf 5 mg oder 50 mg wechseln durften (Abbildung 4-2). Die Begleitmedikation mit L-DOPA/DDCI durfte nach Ermessen des Prüfarztes angepasst werden.

Zwei Wochen nach Beenden der Studie fand außerdem ein Follow-up-Besuch statt.

**V1: Screening Besuchszeitpunkt (-7 bis -14 ± 2 Tage vor Randomisierung)**

Pre-V2: Erster Zeitpunkt, an dem die Trainingsphase der Tagebucheinträge (7 Tage) abgeschlossen sein sollte. Pre-V2 ist nur vorhanden, sofern eine zweite Trainingsphase von 7 Tagen bis V2 ergänzt wird, wenn die Dokumentation nicht zufriedenstellend war.

V2: Randomisierung (Tag 0), Beginn der doppelblinden Studienphase

V3: 7 ± 1 Tage ab V2

Pre-V4: Wird nur definiert, wenn das L-DOPA/DDCI-Therapieschema des Patienten 14 Tage nach V2 nicht als stabil eingeschätzt wird und daher eine weitere Woche bis V4 ergänzt wird (14 ± 3 Tage ab V2)

V4: Änderung der L-DOPA-Dosis ist nicht mehr erlaubt (14 oder 21 ± 3 Tage ab V2)**V7: Ende der doppelblinden Studienphase (84 ± 3 Tage nach V4)**

V13: Gilt nur für Patienten, die an der offenen Studienphase (Extension) teilnehmen (322 ± 5 Tage ab V7)

V14: Ende der offenen Studienphase (365 ± 5 Tage ab V7)

PSV: Post-study visit (14 ± 3 Tage nach dem letzten Besuchszeitpunkt in der Studie = EDV (Early Discontinuation visit) oder EOS (End-of-Study visit))

Abbildung 4-2: Übersicht des Studiendesigns von BIPARK-I

Patientencharakteristika von BIPARK-I*Demographische Charakteristika zu Baseline*

Wie oben bereits beschrieben, handelt es sich bei den Teilnehmern der Studie um erwachsene PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen und begleitender Behandlung mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen und gegebenenfalls weiteren Anti-PD-Medikamenten. Die Patienten hatten in allen fünf Studienarmen ein mittleres Alter von etwa 64 Jahren. Ungefähr 30 % der Patienten waren dabei 70 Jahre oder älter. Mit circa 60 % war der Anteil an Männern etwas höher als der an Frauen; die Verteilung war in allen Behandlungsarmen ähnlich. Es handelte sich ausschließlich um Kaukasier. Der mittlere BMI der Patienten lag in den fünf Behandlungsarmen bei 26 bis 27 kg/m². Insgesamt sind die demographischen Charakteristika der Patienten über die Behandlungsarme somit vergleichbar.

Krankheitscharakteristika zu Baseline

Auch die PD-spezifischen Charakteristika der Patienten unterschieden sich über die Behandlungsgruppen nicht maßgeblich. Gemäß den Einschlusskriterien wiesen alle Patienten motorische „End-of-Dose“-Fluktuationen beziehungsweise das sogenannte „Wearing-off“-Phänomen auf. Dies ist ein klinischer Zustand, der mittels Pharmakokinetik erklärt werden kann. So verspürt der Patient am Ende einer L-DOPA/DDCI-Dosis das Nachlassen (engl. *Wearing off*) des therapeutischen Effekts des L-DOPA in Form von Hypokinesien. Dies ist nicht zu verwechseln mit dem ON/OFF-Phänomen, welches nicht auf der Pharmakokinetik des L-DOPA beruht und sich als ein nicht regelmäßiger Verlust der anti-PD-Effekte mit gleichzeitigem Einsetzen der PD-Symptome äußert. „Wearing-off“-Symptome werden also in Form von vorhersagbaren OFF-Zeiten am Ende der Wirkungsdauer einer L-DOPA-Dosis verspürt wohingegen der unregelmäßige, plötzliche Wechsel von ON- und OFF-Zeiten nicht im direkten Zusammenhang mit der dopaminergen Medikation steht.

Die mittlere Krankheitsdauer der Patienten von BIPARK-I lag bei 7 – 7,7 Jahren und die motorischen Fluktuationen begannen im Mittel 2,2 – 2,3 Jahre vor Studieneintritt. Dyskinesien wurden bei 41,7 – 47,1 % der Patienten zu Baseline beobachtet, wobei der Unterschied zwischen den für die Betrachtung in diesem Dossier relevanten Studienarmen – PLC, ENT und OPC 50 mg – noch geringer war (41,7 – 44,3 %). Die absolute Baseline-OFF-Zeit lag in diesen drei relevanten Patientengruppen bei 6,2 – 6,5 Stunden, was einem Anteil von 38 – 41 % an der Gesamtwachzeit entspricht. Der UPDRS-Summenscore der Patienten dieser drei Studienarme lag bei 35,4 – 38,8 und die Krankheitsschwere nach Hoehn & Yahr betrug 2,3 – 2,4. Zusammenfassend liegt also bezüglich der Krankheitscharakteristika eine hohe Vergleichbarkeit insbesondere zwischen den Patienten der drei für die Nutzenbewertung wichtigen Behandlungsarme vor.

Begleitmedikation

Die Patienten mussten gemäß Einschlusskriterium zu Studieneintritt bereits mindestens ein Jahr lang mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen behandelt worden sein und währenddessen eine eindeutige klinische Verbesserung gezeigt haben. Hier konnte sowohl schnellwirkendes als auch L-DOPA mit verzögert eintretender Wirkung verwendet werden. Die Dosis der L-DOPA/DDCI-Kombinationen und aller anderen Anti-PD-Medikationen musste vor Screening für mindestens vier Wochen stabil gehalten werden. Während der Studie, einschließlich der Extensionsphase, durfte keine Behandlung mit neuen Anti-PD-Medikamenten begonnen werden. Vor Studienbeginn bereits vorhandene Medikation (abgesehen von L-DOPA/DDCI, s. o.) musste während der Studie stabil gehalten werden.

Die mittlere Dauer der L-DOPA-Behandlung der Patienten lag zu Baseline zwischen 5,3 und 5,8 Jahren in den fünf Behandlungsarmen. Allerdings wiesen vier Patienten eine geringere Behandlungsdauer als ein Jahr auf und wurden von der Per-Protocol-Population (PP-Population) ausgeschlossen. Drei dieser Patienten wurden laut Prüfarzt, zwar mit Unterbrechungen, aber insgesamt länger als ein Jahr mit L-DOPA/DDCI behandelt. Die mittlere tägliche L-DOPA/DDCI-Dosis der Patienten lag bei 642 – 695 mg, wobei sie im Entacapon etwas geringer als in den anderen Armen war. Die Mehrheit der Patienten nahm

entweder L-DOPA/Carbidopa oder L-DOPA/Benserazid ein und verwendete dabei eine schnellwirkende Formulierung (> 90 % der Patienten). Zwischen den Behandlungsgruppen lagen diesbezüglich keine maßgeblichen Unterschiede vor.

Betrachtet man nur die drei für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme (PLC, ENT, OPC 50 mg), nahmen über 90 % der Patienten abgesehen von L-DOPA/DDCI weitere Anti-PD-Medikamente. Dies waren bei 68,7 – 73,3 % der Patienten Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot-Dopaminagonisten), bei 19 – 23 % MAO-B-Inhibitoren und bei 5 – 7 % Anticholinergika. Außerdem wurden 22 – 29 % mit Amantadin behandelt. Insgesamt waren die am häufigsten eingenommenen Anti-PD-Medikamente (L-DOPA/DDCI ausgenommen) Pramipexol, Ropinirol, Amantadin und Rasagilin.

Die Charakteristika der Patienten der offenen Extensionsstudie unterschieden sich hiervon nicht maßgeblich.

Ausgewertete Studienpopulationen

In der doppelblinden Phase Studie wurden fünf verschiedene Studienpopulationen definiert: Gesamtpopulation, randomisierte Patienten, Safety-Set, Full-Analysis-Set (FAS) und Per-Protocol-Set (PPS). In der Extensionsphase wurden entsprechende Populationen definiert. Die Definitionen für beide Studienphasen finden sich in der folgenden Tabelle 4-16.

Tabelle 4-16: Auswertete Studienpopulationen in BIPARK-I

Abkürzung	Populationsbezeichnung	Definition
DB-Studienphase		
-	Gesamtpopulation	Alle Patienten, die gescreent und in die Studie aufgenommen wurden (d. h. alle Patienten, die die Zustimmungserklärung abgegeben haben).
-	Randomisiertes Set	Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
Safety	Safety-Set	Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
FAS	Full-Analysis-Set	Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen post-Baseline Wert der OFF-Zeit aufweisen. Dies ist eine adäquate Umsetzung der ITT-Analyse. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.
PPS	Per-Protocol-Set	Alle Patienten der FAS-Population, die keine größeren Verletzungen des Studienprotokolls aufwiesen. Dies traf zu, wenn sie alle der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> – Alle Einschlusskriterien sind erfüllt. – Behandlung mit Opicapon gemäß Randomisierungsplan. – Ausreichende Compliance. – Es wurde von V4 bis zum Ende der doppelblinden Phase keine L-DOPA-Dosis eingenommen, die

Abkürzung	Populationsbezeichnung	Definition
		höher war als zu Baseline. – Es wurde kein weiterer Grund während eines Blind-Daten-Review-Meetings identifiziert, der eine größere Protokollverletzung darstellt. Der Ausschluss der Patienten von dem PSS wurde vor Entblindung vorgenommen. Alle Patienten wurden mit ihrem Grund für den Ausschluss dokumentiert.
OL-Studienphase		
-	OL-Gesamtpopulation	Alle Patienten, die in die OL-Studienphase aufgenommen worden sind.
OL-Safety	OL-Safety-Set	Alle Patienten der OL-Gesamtpopulation, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.
OL-FAS	OL-Full-Analysis-Set	Alle Patienten der OL-Safety, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens einen Wert der OFF-Zeit in der OL-Phase aufweisen.
OL-PPS	OL-Per-Protocol-Set	Alle Patienten der OL-FAS, die keine größeren Verletzungen des Studienprotokolls aufwiesen.
FAS: Full-Analysis-Set; ITT: Intention-to-treat; PPS: Per-Protocol-Set; OL: Offen (<i>open label</i>); DB: Doppelblind		

Die FAS-Population bildet das Intention-to-treat-Prinzip adäquat ab und wird für die Darstellung in diesem Dossier primär herangezogen. Da es sich ursprünglich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie handelt, wird außerdem das PPS für den primären Endpunkt darstellt. In letzterem sind Gruppenunterschiede in der Regel extremer, weshalb diese Population die konservativere Methode zum Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit darstellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern.

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext somit gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BIPARK-I DB	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	nein	nein	nein	nein	ja	ja	- ¹

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei BIPARK-I um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, an die sich eine offene Extensionsphase anschließt. Die Randomisierung wurde durch die Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®] erstellt und die Zuteilung mittels IRS-System vorgenommen. Alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet und die Verblindung konnte nur im Notfall aufgehoben werden. Hierauf wurde während der Studie nicht zurückgegriffen, die Verblindung und Randomisierung wurden die komplette Zeit der doppelblinden Phase über aufrechterhalten. Um dies zu gewährleisten, wurden Opicapon, Entacapon und Placebo in identische Kapseln verpackt. Die Patienten nahmen je eine Kapsel mit jeder L-DOPA/DDCI-Dosis (Entacapon-Einnahmeschema) sowie eine Kapsel am Abend (Opicapon-Einnahmeschema). Entacapon und Opicapon wurden je nach Vorliegen der Behandlungsgruppe durch Placebo ersetzt. Die Berichterstattung fand ergebnisunabhängig ab, es wurden keine Abweichungen zwischen Studienprotokoll und Studienbericht identifiziert.

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die eine Verzerrung bewirken könnten. Die Patienten nahmen eine individuelle Begleitmedikation ein, die aus L-DOPA/DDCI und weiteren Anti-PD-Medikamenten bestand. Diese Begleittherapie musste während der doppelblinden Studienphase allerdings konstant gehalten werden. Um das Auftreten von Dyskinesien aufgrund von erhöhter L-DOPA-Verfügbarkeit durch die Behandlung mit Opicapon oder Entacapon zu vermeiden, durfte die L-DOPA/DDCI-Dosis in den ersten zwei Wochen nach

Beginn der Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes verringert werden. Hierbei durfte die tägliche Anzahl an Tabletten bzw. Anzahl an Einnahmezeitpunkten aber nicht verändert werden, um die Verblindung zu gewährleisten. Da speziell bei PD auch unter Placebo ein Effekt zu erwarten ist, führt diese Anpassung zu keiner nennenswerten Verzerrung bezüglich der Verblindung des Prüfarztes, da sie prinzipiell in allen Behandlungsarmen zu erwarten war.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die DB-Phase von BIPARK-I daher als niedrig eingestuft.

Bei der OL-Phase von BIPARK-I handelt es sich um eine offene Studienphase ohne Kontrollarm, d. h. alle Patienten wurden mit Opicapon (5 – 50 mg) behandelt. Die Patienten hatten in der DB-Phase Opicapon, Entacapon oder Placebo eingenommen; in der OL-Phase wurden die Patienten sowohl getrennt nach Vorbehandlung in der DB-Phase als auch gemeinsam ausgewertet. Eine Verblindung war nicht notwendig und die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht anwendbar. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte lagen nicht vor.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität							Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	
		OFF-Zeiten ²	ON-Zeiten ³	PGI-C	CGI-C	UPDRS	PDSS	NMSS		Todesfälle, UE, SUE, Therapieabbruch	UE besonderen Interesses
BIPARK-I DB	■ ¹	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
BIPARK-I OL	■ ¹	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

PGI-C: Patient's Global Impression of Change; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; NMSS: Non-Motor Symptom Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende UE

- Endpunkt wurde erhoben
- Endpunkt wurde nicht erhoben

¹ Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt, sondern lediglich im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Dementsprechend wird die Anzahl der Todesfälle in diesem Dossier im Abschnitt „UE Gesamtraten“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.9) dargestellt.

² Dieser Endpunkt wird mittels unterschiedlicher Analysen dargestellt (*a priori* im Studienprotokoll festgelegt): Absolute OFF-Zeit, Prozentuale OFF-Zeit, OFF-Zeit-Responder-Analyse

³ Dieser Endpunkt wird mittels unterschiedlicher Analysen dargestellt (*a priori* im Studienprotokoll festgelegt): Absolute ON-Zeit und Prozentuale ON-Zeit jeweils mit und ohne (beeinträchtigende) Dyskinesien, ON-Zeit-Responder-Analyse

4.3.1.3.1 Patientenrelevante Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die

Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 OFF-Zeiten

4.3.1.3.1.1.1 Absolute OFF-Zeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Absolute OFF-Zeit“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) werden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wurde um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden).</p> <p>Die absolute OFF-Zeit ist als „Änderung in absoluter OFF-Zeit von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere OFF-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere OFF-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute OFF-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i> ; V: Besuchszeitpunkt; ggf: gegebenenfalls; EDV: Letzter Besuchszeitpunkt der Studie bei frühzeitigem Abbruch (<i>Early Discontinuation visit</i>); OL: Offene, einarmige Extension * allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute OFF-Zeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute OFF-Zeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell (LOCF), FAS

BIPARK-I	FAS	Baseline [min]	Endpunkt⁵ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungsdifferenz [min] <i>Überlegenheit zu Placebo</i>	Behandlungsdifferenz [min] <i>Nicht-Unterlegenheit³ zu Entacapon</i>	Behandlungsdifferenz [min] <i>Überlegenheit zu Entacapon⁴</i>
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB							
Placebo	120	370,1 (106,72)	325,3 (166,17)	-56,0 (13,3745) [-82,3; -29,7]	-	-	-
Entacapon 200 mg	120	387,6 (130,47)	294,1 (165,64)	-96,3 (13,3984) [-122,6; -70,0]	-40,3 (18,2936) [-76,2; -4,3] 0,0141	-	-
Opicapon 50 mg	115	372,2 (106,95)	265,4 (142,54)	-116,8 (13,9660) [-144,2; -89,4]	-60,8 (18,5198) [-97,2; -24,4] 0,0005	-20,5 (18,5075) [-56,9; 15,8] 0,0033	-20,5 (18,5075) [-56,9; 15,8] 0,1338
OL							
Opicapon	494	387,4 (116,99)	260,5 (151,44)	-126,9 (149,13) ⁶	-	-	-

BIPARK-I	FAS	Baseline [min]	Endpunkt⁵ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungsdifferenz [min] <i>Überlegenheit zu Placebo</i>	Behandlungsdifferenz [min] <i>Nicht-Unterlegenheit³ zu Entacapon</i>	Behandlungsdifferenz [min] <i>Überlegenheit zu Entacapon⁴</i>
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²

N: Anzahl Patienten ; MW: Mittelwert; LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; SE: Standardfehler des LSM; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; OL: offene, einarmige Extension; DB: Doppelblinde Studienphase; LOCF: *Last Observation Carried-Forward*

¹ Lineares Mixed Modell (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-OFF-Zeit als Kovariate)

² p-Werte sind einseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,025

³ Nicht-Unterlegenheitsspanne: 30 Minuten

⁴ Post-hoc-Analyse

⁵ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase

⁶ Für die Extension wurde kein 95-%-KI berichtet.

Da es sich hier um den primären Endpunkt einer Nicht-Unterlegenheitsstudie handelt, wurde für diesen Endpunkt *a priori* der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit geplant. Daher wurde post-hoc eine Analyse mit zweiseitigem p-Wert und der Nullhypothese einer Gleichheit der Interventionen berechnet. Dies wird im Folgenden als Analyse auf Überlegenheit bezeichnet.

Sowohl Opicapon (p = 0,0005) als auch Entacapon (p = 0,0141) sind Placebo in der absoluten Reduktion der OFF-Zeit von Baseline zu Endpunkt signifikant überlegen (ANCOVA, LOCF). Opicapon ist außerdem in seiner Wirkung der von Entacapon nachweislich nicht unterlegen (p = 0,0033). Eine Überlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon konnte in diesem Endpunkt nicht gezeigt werden (p = 0,1338). Dennoch liegt mittels Opicapon-Behandlung eine größere Reduktion der OFF-Zeit im Vergleich zu Entacapon vor (Behandlungsdifferenz von LSM = -20,5 Minuten).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell, PP-Population (Sensitivitätsanalyse)

BIPARK-I	PP	Baseline [min]	Endpunkt⁵ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungsdifferenz [min] <i>Überlegenheit zu Placebo</i>	Behandlungsdifferenz [min] <i>Nicht-Unterlegenheit³ zu Entacapon</i>	Behandlungsdifferenz [min] <i>Überlegenheit zu Entacapon⁴</i>
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	-
DB							
Placebo	112	374,0 (105,45)	328,3 (163,48)	-56,2 (13,6339)	-	-	-
Entacapon 200 mg	104	394,7 (110,67)	304,1 (155,66)	-89,4 (14,3125)	-33,2 (18,8863) [-70,3; 3,9] 0,0398	-	-
Opicapon 50 mg	106	367,0 (106,20)	263,6 (140,77)	-115,6 (14,3308)	-59,4 (18,7827) [-96,3; -22,5] 0,0008	-26,2 (19,1323) [-63,8; 11,4] 0,0017	-
OL							
Opicapon	465	388,9 (116,97)	259,7 (150,00)	-129,2 (147,65)	-	-	-
N: Anzahl Patienten; MW: Mittelwert; LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; SE: Standardfehler des LSM; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; OL: offene, einarmige Extension; DB: Doppelblinde Studienphase ¹ Lineares Mixed Modell (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-OFF-Zeit als Kovariate) ² p-Werte sind einseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,025 ³ Nicht-Unterlegenheitsspanne: 30 Minuten ⁴ Wurde für die PP-Population nicht berechnet, da hier das FAS die maßgebliche Zielgröße darstellt ⁵ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase ⁶ Für die Extension wurde kein 95%-KI berichtet.							

Die Analyse mit der PP-Population bestätigt das Ergebnis der FAS. Sowohl Entacapon als auch Opicapon zeigen signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo in der Reduktion der absoluten OFF-Zeit und Opicapon ist in seiner Wirksamkeit Entacapon nicht unterlegen ($p = 0,0017$).

Das Ergebnis zur Verringerung der OFF-Zeit wird außerdem in der Sensitivitätsanalyse mit einem MMRM-Modell (*Mixed Model of Repeated Measures*) als Methode zur Ersetzung fehlender Werte mit der FAS- (Tabelle 4-23) und der PP-Population (Tabelle 4-24) bestätigt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: MMRM-Modell, FAS (Sensitivitätsanalyse)

BIPARK- I (FAS)	Baseline [min]	Endpunkt³ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungs- differenz zu Placebo [min]	Behandlungs- differenz zu Entacapon [min]
Behandlung	MW (SD) (N)	MW (SD) (N)	LSM (SE)¹ [95 % KI] (N)	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB					
Placebo	370,1 (106,72) (120)	325,3 (166,17) (120)	-57,0 (13,3081) [-83,1; -30,8] (117)	-	-
Entacapon 200 mg	387,6 (130,47) (120)	294,1 (165,64) (120)	-99,2 (13,4381) [-125,6; -72,8] (114)	-42,2 (18,5536) [-78,6; -5,7] 0,0233	-
Opicapon 50 mg	372,2 (106,95) (115)	265,4 (142,54) (115)	-118,1 (13,8485) [-145,3; -90,9] (111)	-61,1 (18,7433) [-97,9; -24,3] 0,0012	-18,9 (18,8146) [-55,9; 18,1] 0,3156
<p>N: Anzahl Patienten; MW: Mittelwert; LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; SE: Standardfehler des LSM; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Extension</p> <p>¹ MMRM-Modell (<i>Mixed model of repeated measures</i>) mit Behandlung und Region als Faktoren (fixed effects) und Baseline-OFF-Zeit als Kovariate</p> <p>² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität und deskriptiv zu interpretieren</p> <p>³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase</p>					

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: MMRM-Modell, PP-Population (Sensitivitätsanalyse)

BIPARK- I (PP)	Baseline [min]	Endpunkt³ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungs-differenz zu Placebo [min]	Behandlungs-differenz zu Entacapon [min]
Behandlung	MW (SD) (N)	MW (SD) (N)	LSM (SE)¹ [95 % KI] (N)	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB					
Placebo	374,0 (105,45) (112)	328,3 (163,48) (112)	-57,3 (13,4906) [-83,8; -30,8] (109)	-	-
Entacapon 200 mg	394,7 (110,67) (104)	304,4 (155,66) (104)	-93,7 (14,1354) [-121,4; -65,9] (100)	-36,3 (19,0463) [-73,8; 1,1] 0,0569	-
Opicapon 50 mg	367,0 (106,20) (106)	263,6 (140,77) (106)	-116,6 (14,1429) [-144,4; -88,8] (102)	-59,3 (18,9750) [-96,6; -22,0] 0,0019	-22,9 (19,3599) [-61,0; 15,1] 0,2367
N: Anzahl Patienten; MW: Mittelwert; LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; SE: Standardfehler des LSM; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Extension ¹ MMRM-Modell (<i>Mixed model of repeated measures</i>) mit Behandlung und Region als Faktoren (fixed effects) und Baseline-OFF-Zeit als Kovariate ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität und deskriptiv zu interpretieren ³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase					

Insgesamt zeigt sich somit mittels Behandlung mit Opicapon eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der OFF-Zeit über drei Monate, die der von Entacapon nicht unterlegen ist. Die Robustheit dieses Ergebnisses wurde mittels Sensitivitätsanalysen (PP-Population, MMRM-Modell) untermauert.

Dieses Ergebnis wurde auch über einen Therapie-Zeitraum von einem Jahr bestätigt. Denn betrachtet man die Ergebnisse der offenen Extensionsphase, zeigt sich zu Beginn eine Reduktion der OFF-Zeit und anschließend ein konstant reduzierter Wert, wie in Tabelle 4-21 und Abbildung 4-3 dargestellt ist.

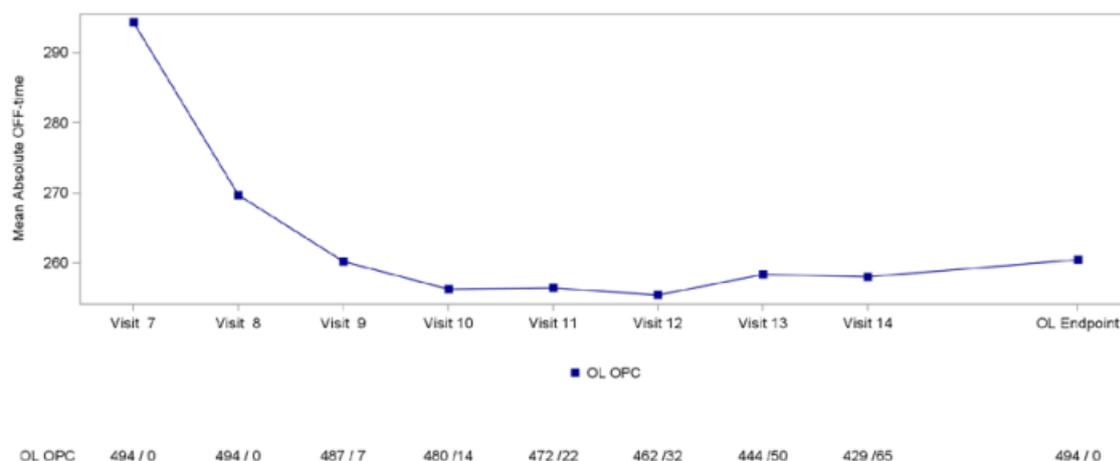


Abbildung 4-3: Absolute OFF-Zeit (Minuten) während der offenen (OL) Studienphase von BIPARK-I im Zeitverlauf (OL-FAS; LOCF)

Die Reduktion der OFF-Zeit in der offenen Extensionsphase wurde insbesondere in den ersten Wochen bis Besuchszeitpunkt V9 beziehungsweise V10 erreicht (Abbildung 4-3). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten, die vorher mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, auf Opicapon umgestellt wurden (s. auch Tabelle 4-25). Ab Zeitpunkt 10 zeigt sich keine weitere Verringerung der OFF-Zeit, aber die erzielte Reduktion wird im Mittel erfolgreich über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten stabil gehalten.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Absolute OFF-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK- I (FAS)	N	OL Baseline [min] (V7)	Ende der Studie [min] (V14)	Änderung von OL-Baseline bis Ende der Studie [min]
Behandlung DB / OL		MW (SD) (N)	MW (SD) (N)	LSM (SE) ¹ [95 % KI] (N)
Total	494	294,4 (154,89) (494)	260,5 (151,44) (494)	-
DB PLC / OL OPC	98	306,1 (146,83) (98)	241,3 (142,48) (98)	-64,9 (14,77) [-93,9; -35,9] (81)
DB ENT / OL OPC	100	293,9 (162,93) (100)	251,7 (154,40) (100)	-39,3 (14,38) [-67,6; -11,1] (87)
DB OPC 50 mg/ OL OPC	98	259,5 (143,71) (98)	251,8 (131,47) (98)	-1,8 (14,61) [-30,5; 26,9] (84)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten mit Wert; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

¹ MMRM-Modell (mixed model of repeated measurements) mit Behandlung (DB) und Region als Faktoren (fixed effects) und DB-Baseline-OFF-Zeit als Kovariate

Die Reduktion der täglichen OFF-Zeit von OL-Baseline (V7) bis Ende der Studie (V14) war in der Ex-Placebo-Gruppe am größten und in der Ex-Opicapon-Gruppe am geringsten (Tabelle 4-25). Dies bestätigt die Ergebnisse der DB-Studienphase: Auch die Placebo-Patienten erreichten mit Opicapon-Behandlung eine signifikante Reduktion der OFF-Zeit in der OL-Phase ($p < 0,05$). Die ursprünglich mit Entacapon behandelten Patienten erzielten unter Opicapon-Therapie eine weitere, statistisch signifikante Reduktion der täglichen OFF-Zeit ($p < 0,05$), was auf eine potenzielle Überlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon hindeutet. Dies wird in den folgenden Abbildungen deutlich (Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5).

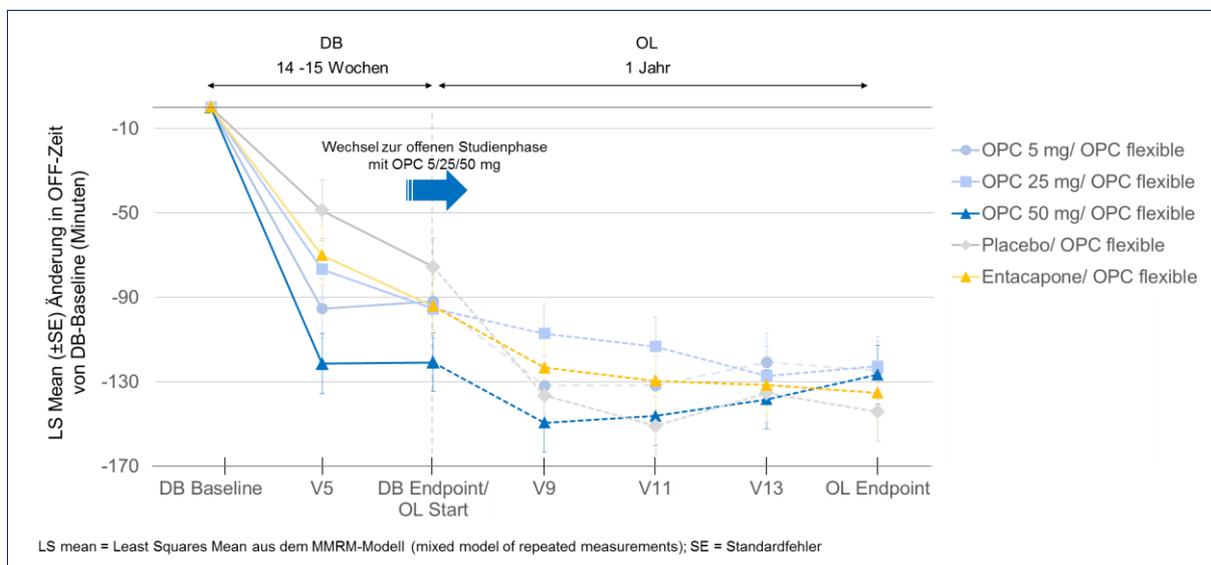


Abbildung 4-4: Absolute OFF-Zeit während der gesamten Studie (BIPARK-I) im Zeitverlauf und nach Behandlungsarm in der DB-Phase (Quelle: [43])

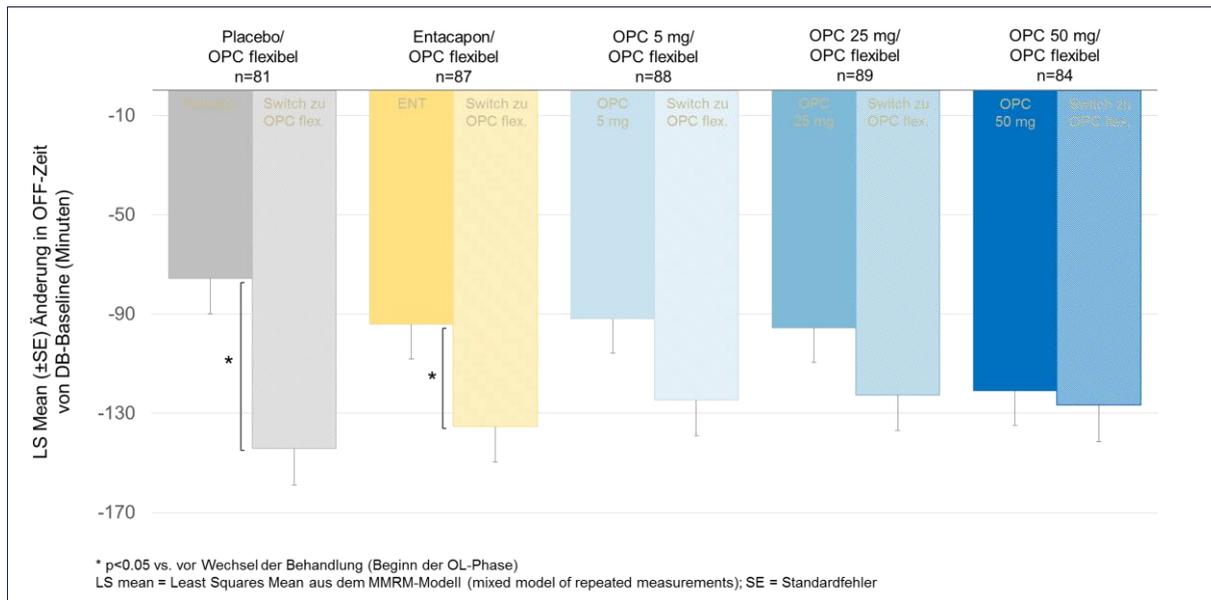


Abbildung 4-5: Änderung der absoluten OFF-Zeit während der gesamten Studie (BIPARK-I) nach Behandlungsarm in der DB-Phase (Quelle: [43])

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene

Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2 Prozentuale OFF-Zeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Prozentuale OFF-Zeit“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wurde um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jeden 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden). Der prozentuale Anteil der Stunden des Patienten in ON- oder OFF-Zustand an der Gesamt-Wachzeit wurde als Mittelwert jedes Studienzeitpunkts berechnet.</p> <p>Die prozentuale OFF-Zeit ist als „Änderung in prozentualer OFF-Zeit von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere OFF-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere OFF-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wird der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlten die absolute OFF-Zeit zum Endpunkt, wurden sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i>; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Extension</p> <p>* allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale OFF-Zeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale OFF-Zeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Prozentuale OFF-Zeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline [%]	Endpunkt ³ [%]	Änderung von Baseline [%]	Behandlungsdifferenz zu Placebo [%]	Behandlungsdifferenz zu Entacapon [%]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²
DB						
Placebo	120	38,2 (10,84)	33,6 (16,74)	-5,6 (1,3680) [-8,3; -3,0]	-	-
Entacapon 200 mg	120	40,2 (12,89)	30,3 (16,12)	-10,3 (1,3704) [-13,0; -7,6]	-4,7 (1,8711) [-8,3; -1,0] 0,0130	-
Opicapon 50 mg	115	38,7 (10,45)	27,5 (14,57)	-12,1 (1,4285) [-14,9; -9,3]	-6,5 (1,8942) [-10,2; -2,7] 0,0007	-1,8 (1,8930) [-5,5; 1,9] 0,3393
OL						
Opicapon	494	40,0 (11,61)	27,0 (15,52)	-13,0 (15,17) ⁴	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Extension ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-OFF-Zeit als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase ⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.						

Sowohl Entacapon als auch Opicapon zeigen eine signifikante Reduktion der prozentualen täglichen OFF-Zeit von Baseline gegenüber dem Endpunkt-Wert (Ende der doppelblinden Studienphase) im Vergleich zu Placebo. Die Behandlungsdifferenz von Opicapon zu Entacapon liegt bei -1,8 %; Opicapon führt also zu einer größeren Reduktion der prozentualen täglichen OFF-Zeit als Entacapon. Diese Differenz ist allerdings statistisch nicht signifikant (p = 0,3393).

Bis zum Ende der offenen Extension reduzierte sich die OFF-Zeit um insgesamt 13 % unter Behandlung mit Opicapon (ab Beginn der Extensionsphase).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebe ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.3 OFF-Zeit-Responder – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „OFF-Zeit-Responder“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wurde um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1). Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden).</p> <p>Ein OFF-Zeit-Responder ist als Patient definiert, der eine Reduktion der absoluten OFF-Zeit von Baseline bis Endpunkt von mindestens einer Stunde aufwies.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere OFF-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere OFF-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wird der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute OFF-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p> <p>Es liegt eine validierte minimale klinisch relevante Änderung (Minimal Clinically Import Difference, MCID) für die Reduktion der OFF-Zeit bei PD-Patienten vor. Diese wurde von Hauser et al. für PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen bestimmt und publiziert [21, 22]. So liegt die validierte MCID für die Änderung der OFF-Zeit bei mindestens 1 h und ist definiert als die mittlere Reduktion der OFF-Zeit in behandelten Patienten mit minimal verbessertem globalen Gesundheitszustand (selbst berichtet) abzüglich der mittleren Reduktion der OFF-Zeit in Placebo-behandelten Patienten, die ihren globalen Gesundheitszustand als unverändert einschätzen.</p> <p>Dementsprechend untersucht die Responder-Analyse in BIPARK-I den Anteil der Patienten mit einer absoluten Reduktion der OFF-Zeit von Baseline um mindestens 1 h.</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
DB: Doppelblind; LOCF: Last Observation Carried-Forward; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Extension * allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentin	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „OFF-Zeit-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „OFF-Zeit-Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „OFF-Zeit-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK- I (FAS)	N	Anzahl Resp. ¹	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ³	ARR [95 % KI] p-Wert ⁴	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ³	ARR [95 % KI] p-Wert ⁴
DB (Baseline – Ende DB)								
Placebo	120	57 (47,5)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	120	70 (58,3)	1,55 [0,93; 2,58] 0,0938	1,23 [0,96; 1,56] 0,0952	0,108 [-0,017; 0,234] 0,0908	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	80 (69,6)	2,53 [1,48; 4,31] 0,0011	1,46 [1,17; 1,83] 0,0008	0,221 [0,098; 0,343] 0,0004	1,63 [0,95; 2,80] 0,0626	1,19 [0,98; 1,45] 0,0746	0,112 [-0,010; 0,234] 0,0709
OL (OL-Baseline – Ende der Studie)								
Opicapon	494	193 (39,1)	-	-	-	-	-	-
DB PLC / OL OPC	98	50 (51,0)	-	-	-	-	-	-
DB ENT / OL OPC	100	39 (39,0)	-	-	-	-	-	-
DB OPC/ OL OPC	98	30 (30,6)	-	-	-	-	-	-
OL (DB-Baseline – Ende der Studie)								
Opicapon	494	342 (69,2)	-	-	-	-	-	-
DB PLC / OL OPC	98	70 (71,4)	-	-	-	-	-	-
DB ENT / OL OPC	100	70 (70,0)	-	-	-	-	-	-
DB OPC/ OL OPC	98	64 (65,3)	-	-	-	-	-	-
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; ENT: Entacapon 200 mg; PLC: Placebo; OPC: Opicapon 50 mg								
¹ ON-Zeit-Responder: Anstieg der absoluten ON-Zeit um mindestens 1 Stunde von Baseline bis Endpunkt; Baseline DB: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung); Baseline OL: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase								
² p-Wert für das Odds Ratio aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Region								
³ p-Wert für das Risk Ratio aus dem Relative Risk Test								
⁴ p-Wert für die Absolute Risikoreduktion aus dem Proportion Difference Test								

Ein OFF-Zeit-Responder ist definiert als ein Patient mit einer Reduktion der absoluten OFF-Zeit um mindestens eine Stunde. Dies ist eine für PD-Patienten mit motorischen Fluktuationen validierte MCID (s. Abschnitt 4.2.5.2.2.2).

Im Gegensatz zu Entacapon liegen mit der Behandlung mit Opicapon zum Ende der doppelblinden Studienphase (Endpunkt) signifikant mehr Responder als bei Placebo vor (Tabelle 4-31). Für den Vergleich zwischen Opicapon und Entacapon liegt ein OR von 1,63 vor mit einem 95 % Konfidenzintervall von [0,95; 2,80]. Damit ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der OFF-Zeit-Responder zwar knapp nicht statistisch signifikant, aber zugunsten von Opicapon. Relativ zu Besuchszeitpunkt V7 (OL-Baseline) wurden 39,1 % der Patienten während der OL-Phase als OFF-Zeit-Responder betrachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2 ON-Zeiten – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Absolute ON-Zeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wird um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden).</p> <p>Die absolute ON-Zeit ist als „Änderung in absoluter ON-Zeit von Baseline bis Endpunkt“ definiert, unabhängig von dem möglichen Vorliegen von Dyskinesien.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wird der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: Last Observation Carried-Forward; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Extension * allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute ON-Zeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline [min]	Endpunkt³ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungsdifferenz zu Placebo [min]	Behandlungsdifferenz zu Entacapon [min]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	601,3 (120,53)	636,9 (159,40)	47,1 (13,5626) [20,4; 73,7]	-	-
Entacapon 200 mg	120	574,7 (128,81)	673,5 (162,35)	99,7 (13,5968) [73,0; 126,4]	52,6 (18,5823) [16,1; 89,1]	-
					0,0048	
Opicapon 50 mg	115	591,6 (123,28)	702,3 (164,32)	119,0 (14,1464) [91,2; 146,8]	71,9 (18,7957) [35,0; 108,8]	19,3 (18,7787) [-17,6; 56,2]
					0,0001	0,3046
OL						
Opicapon	494	582,2 (125,95)	701,9 (163,07)	119,7 (151,27) ⁴	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set						
¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate)						
² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität						
³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase						
⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.						

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der täglichen ON-Zeit in der doppelblinden Studienphase um 119 Minuten, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel knapp 100 Minuten sowie Placebo um im Mittel 47 Minuten bewirken (Tabelle 4-34). Die Behandlungsdifferenz ist damit sowohl von Entacapon ($p = 0,0048$) als auch von Opicapon ($p = 0,0001$) jeweils zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Intervention. Opicapon führt zu einer um 19 Minuten längeren mittleren täglichen ON-Zeit als Entacapon. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant bei $\alpha = 5\%$.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK- I (FAS)	N	OL Baseline [min] (V7)	Ende der Studie [min] (V14)	Änderung von OL-Baseline [min]
Behandlung		LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI] (n*)
DB PLC / OL OPC	98	647,9 (14,1503) [620,1; 675,7]	718,8 (15,2602) [688,8; 748,8]	66,9 (14,8422) [37,7; 96,0] (17)
DB ENT / OL OPC	100	678,8 (13,9324) [651,4; 706,1]	710,2 (14,8619) [681,0; 739,4]	30,1 (14,4596) [1,7; 58,5] (13)
DB OPC / OL OPC	98	705,2 (14,0789) [677,5; 732,8]	702,7 (15,0913) [673,1; 732,4]	-6,1 (14,6837) [-35,0; 22,8] (14)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten mit Wert; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; n*: fehlende Werte

¹ MMRM-Modell (*Mixed model of repeated measurements*) mit Behandlung (DB) und Region als Faktoren (fixed effects) und DB-Baseline-OFF-Zeit als Kovariate

In der Extensionsphase zeigte sich für die zuvor mit Opicapon behandelten Patienten eine stabil verlängerte bzw. leicht reduzierte ON-Zeit im Vergleich zu OL-Baseline (V7, Ende der DB-Phase) (Tabelle 4-35). Bei den Patienten, die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, zeigte sich hingegen eine signifikante Verlängerung der täglichen ON-Zeit über 52 Wochen von OL-Baseline bis zum Ende der Extensionsphase. Diese lag bei 67 Minuten (Placebo; 95 % KI [37,7; 96,0]) bzw. 30 Minuten (Entacapon; 95 % KI [1,7; 58,5]) mehr als zu OL-Baseline und ist auf die Behandlung mit Opicapon seit dem Beginn der Extensionsphase zurückzuführen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2 Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wurde um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden).</p> <p>Die absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien ist als „Änderung in absoluter ON-Zeit ohne Vorliegen von Dyskinesien von Baseline bis Endpunkt“ definiert. Es werden jegliche Dyskinesien eingebezogen, unabhängig davon, ob sie als beeinträchtigend oder nicht-beeinträchtigend empfunden werden.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i> ; V: Besuchszeitpunkt; ggf: gegebenenfalls; OL: Offene, einarmige Extension * allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentin	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline [min]	Endpunkt³ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungsdifferenz zu Placebo [min]	Behandlungsdifferenz zu Entacapon [min]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	511,0 (172,80)	545,6 (189,01)	42,7 (16,2745) [10,7; 74,6]	-	-
Entacapon 200 mg	120	492,0 (158,92)	574,3 (205,30)	86,5 (16,3036) [54,5; 118,5]	43,8 (22,2601) [0,1; 87,6] 0,0493	-
Opicapon 50 mg	115	512,8 (162,84)	594,9 (217,32)	90,4 (16,9942) [57,0; 123,7]	47,7 (22,5355) [3,4; 92,0] 0,0348	3,8 (22,5205) [-40,4; 48,1] 0,8646
OL						
Opicapon	494	499,5 (165,61)	612,0 (210,80)	112,6 (189,37) ⁴	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase ⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.						

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der ON-Zeit ohne Auftreten von Dyskinesien um 90 Minuten gegenüber Baseline, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel knapp 87 Minuten und Placebo um 43 Minuten pro Tag bewirken (Tabelle 4-38). Die Behandlungsdifferenz sowohl von Entacapon ($p = 0,0493$) als auch von Opicapon ($p = 0,0348$) ist damit jeweils zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Intervention. Der Unterschied zwischen der Verlängerung der täglichen ON-Zeit ohne Dyskinesien zwischen Opicapon und Entacapon ist minimal zugunsten von Opicapon, aber statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK- I (FAS)	N	OL Baseline [min] (V7)	Ende der Studie [min] (V14)	Änderung von OL- Baseline [min]
Behandlung		LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI] (n*)
DB PLC / OL OPC	98	563,9 (16,8979) [530,7; 597,1]	610,8 (19,5136) [572,4; 649,1]	43,1 (19,1607) [5,4; 80,7] (17)
DB ENT / OL OPC	100	580,1 (16,6670) [547,4; 612,9]	628,4 (19,0383) [591,0; 665,9]	45,7 (18,6950) [8,9; 82,4] (13)
DB OPC / OL OPC	98	594,2 (16,8580) [561,1; 627,4]	618,0 (19,3311) [580,0; 656,0]	21,1 (18,9783) [-16,2; 58,4] (14)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten mit Wert; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; n*: fehlende Werte

¹ MMRM-Modell (*Mixed model of repeated measurements*) mit Behandlung (DB) und Region als Faktoren (fixed effects) und DB-Baseline-OFF-Zeit als Kovariate

In der Extensionsphase zeigte sich für die zuvor mit Opicapon behandelten Patienten eine weitere Verlängerung der absoluten täglichen ON-Zeit ohne Dyskinesien im Vergleich zu OL-Baseline (V7, Ende der DB-Phase) um 21 Minuten (Tabelle 4-39). Bei den Patienten, die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Verlängerung der täglichen ON-Zeit ohne Dyskinesien über 52 Wochen von OL-Baseline bis zum Ende der Extensionsphase. Diese lag zum Ende der Studie bei im Mittel 43 Minuten (Placebo; 95 % KI [5,4; 80,7]) bzw. 46 Minuten (Entacapon; 95 % KI [8,9; 82,4]) mehr als zu OL-Baseline, und ist auf die Behandlung mit Opicapon seit dem Beginn der Extensionsphase zurückzuführen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebens ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.3 Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wird um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz

Studie	Operationalisierung
	<p>Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“),</p> <ul style="list-style-type: none"> – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden).</p> <p>Die absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien ist als „Änderung in absoluter ON-Zeit ohne Vorliegen von beeinträchtigenden Dyskinesien von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i>; V: Besuchszeitpunkt; ggf: gegebenenfalls; OL: Offene, einarmige Extension</p> <p>* allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentin</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline [min]	Endpunkt³ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungsdifferenz zu Placebo [min]	Behandlungsdifferenz zu Entacapon [min]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	576,6 (125,65)	611,6 (155,59)	46,5 (14,2448) [18,5; 74,5]	-	-
Entacapon 200 mg	120	557,4 (132,66)	650,6 (162,33)	94,1 (14,2807) [66,1; 122,2]	47,6 (19,5169) [9,3; 86,0]	-
					0,0150	

BIPARK-I	FAS	Baseline [min]	Endpunkt³ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungsdifferenz zu Placebo [min]	Behandlungsdifferenz zu Entacapon [min]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Opicapon 50 mg	115	572,3 (117,64)	672,9 (163,75)	109,1 (14,8579) [79,9; 138,3]	62,6 (19,7411) [23,8; 101,4] 0,0016	15,0 (19,7232) [-23,8; 53,7] 0,4479
OL						
Opicapon	494	562,5 (128,34)	681,0 (168,94)	118,5 (156,36) ⁴	-	-
<p>N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Extension</p> <p>¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate)</p> <p>² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität</p> <p>³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase</p> <p>⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.</p>						

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der ON-Zeit ohne Auftreten von beeinträchtigenden Dyskinesien um 109 Minuten gegenüber Baseline, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel 94 Minuten und Placebo um 46,5 Minuten bewirken (Tabelle 4-42). Die Behandlungsdifferenz ist damit sowohl von Entacapon ($p = 0,0150$) als auch von Opicapon ($p = 0,0016$) jeweils zu Placebo statistisch signifikant zugunsten der Intervention. Der Unterschied zwischen der Verlängerung der ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien zwischen Opicapon und Entacapon ist mit 15 Minuten zugunsten von Opicapon, aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,4479$).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK- I (FAS)	N	OL Baseline [min] (V7)	Ende der Studie [min] (V14)	Änderung von OL-Baseline [min]
Behandlung		LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] (n*)
DB PLC / OL OPC	98	629,7 (14,5016) [601,2; 658,2]	693,6 (15,8873) [662,4; 724,8]	59,9 (15,5119) [29,4; 90,4] (17)
DB ENT / OL OPC	100	655,5 (14,2902) [627,4; 683,5]	696,7 (15,4907) [666,2; 727,1]	39,4 (15,1302) [9,7; 69,2] (13)
DB OPC / OL OPC	98	681,0 (14,4442) [652,6; 709,4]	689,3 (15,7244) [658,4; 720,2]	5,4 (15,3568) [-24,8; 35,6] (14)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten mit Wert; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; n*_ fehlende Werte

¹ MMRM-Modell (*Mixed model of repeated measurements*) mit Region als Faktor (fixed effects) und DB-Baseline-ON-Zeit als Kovariate

In der Extensionsphase zeigte sich für die zuvor mit Opicapon behandelten Patienten eine stabil geringere tägliche ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien im Vergleich zu OL-Baseline (V7, Ende der DB-Phase) (Tabelle 4-43). Bei den Patienten, die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, zeigte sich hingegen eine signifikante Verlängerung der täglichen ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien über 52 Wochen von OL-Baseline bis zum Ende der Extensionsphase. Diese lag am Ende der Studie bei im Mittel 60 Minuten (Placebo; 95 % KI [29,4; 90,4]) bzw. 40 Minuten (Entacapon; 95 % KI [9,7; 69,2]) mehr als zu OL-Baseline und ist auf die Behandlung mit Opicapon seit Beginn der Extensionsphase zurückzuführen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebe ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.4 Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten werden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) werden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wird der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wird um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode muss der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbringt (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien ist als „Änderung in absoluter ON-Zeit bei Vorliegen von nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wird der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Wenn die absolute ON-Zeit zum Endpunkt fehlt, wird sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i> ; V: Besuchszeitpunkt; ggf: gegebenenfalls; OL: Offene, einarmige Extension	
* allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentin	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung

war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline [min]	Endpunkt³ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungsdifferenz zu Placebo [min]	Behandlungsdifferenz zu Entacapon [min]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	65,6 (105,31)	65,9 (112,79)	2,5 (9,4825) [-16,2; 21,1]	-	-
Entacapon 200 mg	120	65,4 (99,42)	76,3 (127,47)	11,4 (9,4994) [-7,2; 30,1]	9,0 (12,9700) [-16,5; 34,4] 0,4901	-
Opicapon 50 mg	115	59,6 (114,77)	78,0 (140,92)	20,7 (9,9018) [1,3; 40,2]	18,3 (13,1304) [-7,5; 44,1] 0,1647	9,3 (13,1217) [-16,5; 35,1] 0,4783
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (fixed effects) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase ⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.						

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der ON-Zeit mit Auftreten von nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien um 21 Minuten gegenüber Baseline, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel 11 Minuten und Placebo um 2,5 Minuten bewirken (Tabelle 4-46). Die Behandlungsdifferenzen sind damit sowohl von Entacapon ($p = 0,4901$) als auch von Opicapon ($p = 0,1647$) jeweils zu Placebo statistisch nicht signifikant aber jeweils zugunsten der Intervention. Der Unterschied in der Verlängerung der ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien zwischen Opicapon und Entacapon ist mit 9 Minuten zugunsten von Opicapon, aber statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,4783$).

Die Änderung der absoluten ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien ab DB-Baseline wurde für die Extensionsphase zwar erhoben aber nicht entsprechend ausgewertet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebe ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.5 Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wurde um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden).</p> <p>Die absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien ist als „Änderung in absoluter ON-Zeit bei Vorliegen von beeinträchtigenden Dyskinesien von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i>; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Extension</p> <p>* allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentin</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK- I	FAS	Baseline [min]	Endpunkt³ [min]	Änderung von Baseline [min]	Behandlungs- differenz zu Placebo [min]	Behandlungs- differenz zu Entacapon [min]
Behand- lung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	24,7 (66,17)	25,3 (69,44)	0,6 (6,0107) [-11,2; 12,4]	-	-
Entacapon 200 mg	120	17,3 (55,14)	22,9 (60,59)	5,6 (6,0259) [-6,2; 17,4]	5,0 (8,2354) [-11,2; 21,2] 0,5436	-
Opicapon 50 mg	115	19,3 (58,70)	29,5 (90,35)	9,9 (6,2695) [-2,4; 22,2]	9,3 (8,3300) [-7,0; 25,7] 0,2635	4,3 (8,3224) [-12,0; 20,7] 0,6040
OL						
Opicapon	494	19,7 (57,55)	20,9 (60,70)	1,1 (62,64) ⁴	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Studienphase ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase ⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.						

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der ON-Zeit mit Auftreten von beeinträchtigenden Dyskinesien um 29,5 Minuten gegenüber Baseline, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel 23 Minuten und Placebo um 25 Minuten bewirken (Tabelle 4-49). Die Behandlungsdifferenzen sind damit sowohl von Entacapon ($p = 0,5436$) als auch von Opicapon ($p = 0,2635$) jeweils zu Placebo statistisch nicht signifikant aber jeweils zugunsten der Intervention. Der Unterschied zwischen der Verlängerung der ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien zwischen Opicapon und Entacapon ist mit 4 Minuten zwar minimal zugunsten von Opicapon, aber statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,6040$).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ (Minuten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK- I (FAS)	N	OL Baseline [min] (V7)	Ende der Studie [min] (V14)	Änderung von OL-Baseline [min]
Behandlung		LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] (n*)
DB PLC / OL OPC	98	18,9 (5,2440) [8,6; 29,2]	26,5 (5,9796) [14,8; 38,3]	7,0 (6,1436) [-5,1; 19,1] (17)
DB ENT / OL OPC	100	23,1 (5,1708) [12,9; 33,2]	14,8 (5,7991) [3,4; 26,2]	-7,3 (5,9557) [-19,0; 4,4] (13)
DB OPC / OL OPC	98	24,2 (5,2221) [14,0; 34,5]	14,2 (5,8865) [2,6; 25,8]	-11,6 (6,0483) [-23,5; 0,2] (14)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler; n*: fehlende Werte

¹ MMRM-Modell (*Mixed model of repeated measurements*) mit Behandlung (DB) und Region als Faktoren (fixed effects) und DB-Baseline-OFF-Zeit als Kovariate

In der Extensionsphase zeigte sich für die zuvor mit Opicapon behandelten Patienten eine leichte Reduktion der absoluten täglichen ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien im Vergleich zu OL-Baseline (V7, Ende der DB-Phase) um 12 Minuten (Tabelle 4-50). Bei den Patienten, die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, zeigte sich keine signifikante Veränderung der täglichen ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien über 52 Wochen von OL-Baseline bis zum Ende der Extensionsphase. Diese war zum Ende der Studie im Mittel unter Placebo 7 Minuten länger und unter Entacapon 7 Minuten kürzer als zu OL-Baseline.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.6 Prozentuale ON-Zeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wird um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbringt (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden). Der prozentuale Anteil der Stunden des Patienten in ON- oder OFF-Zustand an der Gesamt-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Wachzeit wurde als Mittelwert jedes Studienzeitpunkts berechnet.</p> <p>Die prozentuale ON-Zeit ist als „Änderung in prozentualer ON-Zeit von Baseline bis Endpunkt“ definiert, unabhängig von dem möglichen Vorliegen von Dyskinesien.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i>; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Extension</p> <p>* allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentin</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung

war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die O-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK- I	FAS	Baseline [%]	Endpunkt ³ [%]	Änderung von Baseline [%]	Behandlungs-differenz zu Placebo [%]	Behandlungs-differenz zu Entacapon [%]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²
DB						
Placebo	120	61,8 (10,84)	66,4 (16,74)	5,5 (1,3736) [2,8; 8,2]	-	-
Entacapon 200 mg	120	59,8 (12,89)	69,7 (16,12)	9,9 (1,3770) [7,2; 12,6]	4,4 (1,8820) [0,7; 8,1] 0,0200	-
Opicapon 50 mg	115	61,3 (10,45)	72,5 (14,57)	11,7 (1,4327) [8,9; 14,5]	6,2 (1,9036) [2,4; 9,9] 0,0012	1,8 (1,9018) [-1,9; 5,5] 0,3462
OL						
Opicapon	494	60,0 (11,61)	73,0 (15,52)	13,0 (15,17) ⁴	-	-

N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set

¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate)

² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität

³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase

⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der prozentualen ON-Zeit um 12 % gegenüber Baseline, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel 10 % und Placebo um 5,5 % bewirken (Tabelle 4-53). Die Behandlungsdifferenzen sind damit sowohl von Entacapon ($p = 0,0200$) als auch von Opicapon ($p = 0,0012$) jeweils zu Placebo statistisch signifikant und jeweils zugunsten der Intervention. Der Unterschied zwischen der Verlängerung der prozentualen ON-Zeit zwischen Opicapon und Entacapon ist mit knapp 2 % minimal zugunsten von Opicapon, aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,3462$).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK- I (FAS)	N	OL Baseline [%] (V7)	Ende der Studie [%] (V14)	Änderung von OL-Baseline [%]
Behandlung		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Alle Patienten	494	69,6 (15,69)	73,0 (15,52)	3,3 (14,0)
DB PLC / OL OPC	98	68,4 (14,96)	75,2 (14,41)	6,8 (13,65)
DB ENT / OL OPC	100	69,8 (15,85)	73,9 (15,76)	4,1 (12,76)
DB OPC/ OL OPC	98	73,2 (14,50)	73,9 (13,20)	0,7 (13,95)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten mit Wert; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

In der Extensionsphase zeigte sich für die zuvor mit Opicapon behandelten Patienten keine Veränderung der prozentualen täglichen ON-Zeit im Vergleich zu OL-Baseline (V7, Ende der DB-Phase) (Tabelle 4-54). Bei den Patienten, die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung der täglichen ON-Zeit über 52 Wochen von OL-Baseline bis zum Ende der Extensionsphase. Diese war zum Ende der Studie im Mittel 7 Minuten (Placebo) bzw. 4 Minuten (Entacapon) länger als zu OL-Baseline.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.7 Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wird um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden). Der prozentuale Anteil der Stunden des Patienten in ON- oder OFF-Zustand an der Gesamt-Wachzeit wurde als Mittelwert jedes Studienzeitpunkts berechnet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien ist als „Änderung in prozentualer ON-Zeit ohne Vorliegen von Dyskinesien von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i> ; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Extension * allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistenz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch
¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen

führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK- I	FAS	Baseline [%]	Endpunkt³ [%]	Änderung von Baseline [%]	Behandlungs-differenz zu Placebo [%]	Behandlungs-differenz zu Entacapon [%]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	52,5 (17,04)	56,6 (19,33)	4,9 (1,6083) [1,7; 8,0]	-	-
Entacapon 200 mg	120	51,1 (15,97)	59,8 (21,39)	9,0 (1,6112) [5,9; 12,2]	4,2 (2,1998) [-0,2; 8,5] 0,0587	-
Opicapon 50 mg	115	53,3 (15,72)	61,6 (21,42)	9,1 (1,6794) [5,8; 12,4]	4,2 (2,2271) [-0,2; 8,6] 0,0596	0,0 (2,2256) [-4,3; 4,4] 0,9870
OL						
Opicapon	494	51,5 (16,41)	63,7 (21,17)	12,1 (19,39) ⁴	-	-

N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Studienphase

¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate)

² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität

³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase

⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.

Die Behandlung mit Opicapon führt ebenso wie Entacapon zu einer mittleren Verlängerung der prozentualen ON-Zeit ohne Dyskinesien um 9 % gegenüber Baseline, wohingegen Placebo eine Verlängerung um im Mittel 5 % bewirkt (Tabelle 4-57). Die Behandlungsdifferenzen sind damit sowohl von Entacapon ($p = 0,0587$) als auch von Opicapon ($p = 0,0596$) jeweils zu Placebo an der Grenze zur statistischen Signifikanz und jeweils zugunsten der Intervention. Opicapon und Entacapon führen zu einer gleich großen Verlängerung der prozentualen ON-Zeit ohne Dyskinesien; die Behandlungsdifferenz beträgt $LSM = 0$.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK- I (FAS)	N	OL Baseline [%] (V7)	Ende der Studie [%] (V14)	Änderung von OL-Baseline [%]
Behandlung		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Alle Patienten	494	59,9 (20,64)	63,7 (21,17)	3,7 (18,28)
DB PLC / OL OPC	98	58,9 (18,37)	63,9 (22,19)	5,0 (20,10)
DB ENT / OL OPC	100	59,9 (20,66)	65,5 (19,84)	5,6 (14,70)
DB OPC/ OL OPC	98	63,3 (20,62)	66,1 (19,48)	2,8 (17,58)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten mit Wert; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

In der Extensionsphase zeigte sich für die zuvor mit Opicapon behandelten Patienten keine maßgebliche weitere Veränderung der prozentualen täglichen ON-Zeit ohne Dyskinesien im Vergleich zu OL-Baseline (V7, Ende der DB-Phase) (Tabelle 4-58). Bei den Patienten, die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung der täglichen ON-Zeit ohne Dyskinesien über 52 Wochen von OL-Baseline bis zum Ende der Extensionsphase. Diese war zum Ende der Studie im Mittel 5 Minuten (Placebo) bzw. 6 Minuten (Entacapon) länger als zu OL-Baseline.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebens ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.8 Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wurde um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“),

Studie	Operationalisierung
	<p>– Schlafend.</p> <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden). Der prozentuale Anteil der Stunden des Patienten in ON- oder OFF-Zustand an der Gesamt-Wachzeit wurde als Mittelwert jedes Studienzeitpunkts berechnet.</p> <p>Die prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien ist als „Änderung in prozentualer ON-Zeit ohne Vorliegen von beeinträchtigenden Dyskinesien von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: Last Observation Carried-Forward; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Studienphase</p> <p>* allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	¹	nein	nein	ja	ja	hoch
¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wurde. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline [%]	Endpunkt³ [%]	Änderung von Baseline [%]	Behandlungsdifferenz zu Placebo [%]	Behandlungsdifferenz zu Entacapon [%]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	59,3 (11,63)	63,7 (15,93)	5,4 (1,4309) [2,5; 8,2]	-	-
Entacapon 200 mg	120	57,9 (12,96)	67,5 (16,56)	9,6 (1,4345) [6,7; 12,4]	4,2 (1,9605) [0,4; 8,1] 0,0322	-
Opicapon 50 mg	115	59,4 (10,29)	69,6 (15,25)	10,8 (1,4925) [7,8; 13,7]	5,4 (1,9831) [1,5; 9,3] 0,0065	1,2 (1,9813) [-2,7; 5,1] 0,5427

BIPARK-I	FAS	Baseline [%]	Endpunkt³ [%]	Änderung von Baseline [%]	Behandlungsdifferenz zu Placebo [%]	Behandlungsdifferenz zu Entacapon [%]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
OL						
Opicapon	494	580 (12,04)	70,8 (16,32)	12,8 (15,88) ⁴	-	-

N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Studienphase

¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate)

² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität

³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase

⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der prozentualen ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien um knapp 11 % gegenüber Baseline, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel 10 % und Placebo um 5 % bewirken (Tabelle 4-61). Die Behandlungsdifferenzen sind damit sowohl von Entacapon ($p = 0,0322$) als auch von Opicapon ($p = 0,0065$) jeweils zu Placebo statistisch signifikant und jeweils zugunsten der Intervention. Der Unterschied zwischen der Verlängerung der prozentualen ON-Zeit ohne Dyskinesien zwischen Opicapon und Entacapon ist minimal zugunsten von Opicapon und statistisch nicht signifikant ($p = 0,5427$).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK-I (FAS)	N	OL Baseline [%] (V7)	Ende der Studie [%] (V14)	Änderung von OL-Baseline [%]
Behandlung		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Total	494	67,5 (15,90)	70,8 (16,32)	3,3 (14,68)
DB PLC / OL OPC	98	66,2 (14,28)	72,5 (15,59)	6,3 (14,96)
DB ENT / OL OPC	100	67,6 (16,00)	72,4 (15,55)	4,9 (13,49)
DB OPC / OL OPC	98	71,0 (14,50)	72,6 (14,07)	1,6 (13,91)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten mit Wert; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

In der Extensionsphase zeigte sich für die zuvor mit Opicapon behandelten Patienten keine maßgebliche Veränderung der prozentualen täglichen ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien im Vergleich zu OL-Baseline (V7, Ende der DB-Phase) (Tabelle 4-62). Bei den Patienten, die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung der täglichen ON-Zeit über 52 Wochen von OL-Baseline bis

zum Ende der Extensionsphase. Diese war zum Ende der Studie im Mittel 6 Minuten (Placebo) bzw. 5 Minuten (Entacapon) länger als zu OL-Baseline.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebn ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.9 Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wurde um eine weitere

Studie	Operationalisierung
	<p>Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden). Der prozentuale Anteil der Stunden des Patienten in ON- oder OFF-Zustand an der Gesamt-Wachzeit wurde als Mittelwert jedes Studienzeitpunkts berechnet.</p> <p>Die prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien ist als „Änderung in prozentualer ON-Zeit mit Vorliegen von nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i>; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Studienphase</p> <p>* allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK- I	FAS	Baseline [%]	Endpunkt [%]	Änderung von Baseline [%]	Behandlungs-differenz zu Placebo [%]	Behandlungs-differenz zu Entacapon [%]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	6,8 (11,08)	7,1 (12,35)	0,5 (0,9858) [-1,4; 2,4]	-	-
Entacapon 200 mg	120	6,8 (10,49)	7,7 (12,66)	0,9 (0,9876) [-1,0; 2,8]	0,4 (1,3484) [-2,2; 3,1] 0,7636	-
Opicapon 50 mg	115	6,2 (11,93)	8,0 (14,57)	2,0 (1,0294) [-0,0; 4,0]	1,5 (1,3651) [-1,2; 4,2] 0,2669	1,1 (1,3642) [-1,6; 3,8] 0,4156
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Studienphase ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase ⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.						

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der prozentualen ON-Zeit mit Auftreten nicht-beeinträchtigender Dyskinesien um 2 % gegenüber Baseline, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel 0,9 % und Placebo um 0,5 % bewirken (Tabelle 4-65). Die Behandlungsdifferenzen sind damit sowohl von Entacapon ($p = 0,7636$) als auch von Opicapon ($p = 0,2669$) jeweils zu Placebo statistisch nicht signifikant aber jeweils zugunsten der Intervention. Der Unterschied zwischen der Verlängerung der prozentualen ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien zwischen Opicapon und Entacapon ist minimal zugunsten von Opicapon und ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p = 0,4156$).

Die Änderung der prozentualen ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien wurde in der Extensionsphase zwar erhoben aber nicht entsprechend ausgewertet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebn ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.10 Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wurde um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1).</p> <p>Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“),

Studie	Operationalisierung
	<p>– Schlafend.</p> <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden). Der prozentuale Anteil der Stunden des Patienten in ON- oder OFF-Zustand an der Gesamt-Wachzeit wurde als Mittelwert jedes Studienzeitpunkts berechnet.</p> <p>Die prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien ist als „Änderung in prozentualer ON-Zeit mit Vorliegen von beeinträchtigenden Dyskinesien von Baseline bis Endpunkt“ definiert.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: Last Observation Carried-Forward; V: Besuchszeitpunkt; Offene, einarmige Extensionsphase</p> <p>* allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistenz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	¹	nein	nein	ja	ja	hoch
¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline [%]	Endpunkt³ [%]	Änderung von Baseline [%]	Behandlungs-differenz zu Placebo [%]	Behandlungs-differenz zu Entacapon [%]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	2,5 (6,72)	2,7 (7,56)	0,2 (0,6263) [-1,1; 1,4]	-	-
Entacapon 200 mg	120	1,9 (6,52)	2,2 (5,91)	0,4 (0,6279) [-0,9; 1,6]	0,2 (0,8581) [-1,5; 1,9] 0,8325	-
Opicapon 50 mg	115	1,9 (5,91)	2,9 (8,78)	0,9 (0,6533) [-0,3; 2,2]	0,8 (0,8680) [-0,9; 2,5] 0,3769	0,6 (0,8672) [-1,1; 2,3] 0,4994

BIPARK-I	FAS	Baseline [%]	Endpunkt³ [%]	Änderung von Baseline [%]	Behandlungs-differenz zu Placebo [%]	Behandlungs-differenz zu Entacapon [%]
Behandlung	N	MW (SD)	MW (SD)	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
OL						
Opicapon	494	2,0 (6,04)	2,2 (6,35)	0,1 (6,54) ⁴	-	-

N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Einarmige, offene Studienphase

¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-ON-Zeit als Kovariate)

² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität

³ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase

⁴ Für die Extension wird kein 95%-KI berichtet.

Die Behandlung mit Opicapon führt zu einer mittleren Verlängerung der prozentualen ON-Zeit mit Auftreten beeinträchtigender Dyskinesien um 0,9 % gegenüber Baseline, wohingegen Entacapon eine Verlängerung um im Mittel 0,4 % und Placebo um 0,2 % bewirken (Tabelle 4-68). Die Behandlungsdifferenzen sind damit sowohl von Entacapon ($p = 0,8325$) als auch von Opicapon ($p = 0,3769$) jeweils zu Placebo statistisch nicht signifikant aber jeweils zugunsten der Intervention. Der Unterschied zwischen der Verlängerung der prozentualen ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien zwischen Opicapon und Entacapon ist daher auch nur minimal zugunsten von Opicapon und statistisch nicht signifikant ($p = 0,4994$).

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Extensionsphase nach Behandlungsarm in der DB

BIPARK-I (FAS)	N	OL Baseline [%] (V7)	Ende der Studie [%] (V14)	Änderung von OL-Baseline [%]
Behandlung		MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
Total	494	2,2 (6,32)	2,2 (6,35)	0,0 (5,74)
DB PLC / OL OPC	98	2,2 (5,08)	2,7 (7,56)	0,5 (6,78)
DB ENT / OL OPC	100	2,2 (5,88)	1,4 (3,76)	-0,8 (4,19)
DB OPC/ OL OPC	98	2,2 (7,22)	1,3 (4,67)	-0,9 (5,42)

DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene Extension; PLC: Placebo; ENT: Entacapon 200 mg; OPC: Opicapon 50 mg; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten mit Wert; LSM: Least-Square-Mean; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

In der Extensionsphase zeigte sich für die zuvor mit Opicapon behandelten Patienten keine Veränderung der prozentualen täglichen ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien im Vergleich zu OL-Baseline (V7, Ende der DB-Phase) (Tabelle 4-69). Bei den Patienten, die zuvor mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls keine Veränderung der täglichen ON-Zeit über 52 Wochen von OL-Baseline bis zum Ende der Extensionsphase.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebn ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.2.11 ON-Zeit-Responder – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von ON-Zeit-Responder

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	Die ON- und OFF-Zeiten wurden mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben. Die Patienten* wurden zum Screening-Zeitpunkt (V1) darin instruiert, das Tagebuch zu führen. Am Ende der Screening-Phase (7 Tage) wurden die Tagebücher durch den Prüfarzt hinsichtlich Genauigkeit und Inkonsistenzen, untypische Muster oder Situationen, die den klinischen Interviews widersprechen, geprüft. Sollte das Tagebuch nicht zufriedenstellend ausgefüllt sein, wurde der Zeitpunkt als Pre-V2 gewertet und die Training-Periode wird um eine weitere Woche ergänzt (14 Tage nach V1). Die Patienten* wurden angewiesen, die ON- und OFF-Zeiten in den drei Tagen vor dem nächsten Besuchszeitpunkt in ihren Tagebüchern zu dokumentieren. Für jede 30-Minuten-

Studie	Operationalisierung
	<p>Periode über den Tag bewerteten die Patienten* ihre Mobilität als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“), – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), – Schlafend. <p>Für jede 30-Minuten-Periode musste der Patient* erkennen, ob er die meiste Zeit im ON- oder OFF-Zustand verbracht hat (Beispiel: 20 Minuten in einem OFF-Zustand und 10 Minuten in einem ON-Zustand sollte für diese 30-Minuten-Periode als OFF-Zeit gewertet werden).</p> <p>Ein ON-Zeit-Responder wurde als Patient definiert, der eine Erhöhung der absoluten ON-Zeit von Baseline bis Endpunkt von mindestens einer Stunde aufwies.</p> <p>Baseline-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung).</p> <p>Der Endpunkt-Wert: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage unter Behandlung in der doppelblinden Phase vor Besuchszeitpunkt V7 oder EDV.</p> <p>Sollten nur Daten von weniger als drei Tagen für Baseline oder Endpunkt vorliegen, wurde der Mittelwert der Daten der vorhandenen Tage verwendet.</p> <p>Fehlte die absolute ON-Zeit zum Endpunkt, wurde sie durch den letzten vorhandenen Post-Baseline-Wert vor dem Endpunkt ersetzt (LOCF).</p> <p>Eine Abnahme der OFF-Zeit korreliert mit einer Zunahme der ON-Zeit. Dementsprechend wurde in Anlehnung an die validierte MCID der OFF-Zeit (siehe Operationalisierung „OFF-Zeit-Responder“ in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3) bei der ON-Zeit eine Zunahme der Zeit um mindestens 1 h als minimale Relevanzschwelle angenommen.</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).
<p>DB: Doppelblind; LOCF: <i>Last Observation Carried-Forward</i>; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Studienphase * allein oder ggf. zusammen mit einem Familienmitglied oder einer Pflegeassistentz</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „ON-Zeit-Responder“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Anpassungen des Studienprotokolls werden als unkritisch gesehen. Die Patienten wurden für das Führen eines Tagebuchs bezüglich der ON- und OFF-Zeiten während der Screeningphase geschult und deren Einträge vor Beginn der DB-Phase auf Inkonsistenzen kontrolliert. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ON-Zeit-Responder“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „ON-Zeit-Responder“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK-I (FAS) Behandlung	N	Anzahl Resp. ¹ n (%)	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ³	ARR [95 % KI] p-Wert ⁴	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ³	ARR [95 % KI] p-Wert ⁴
DB (Baseline – Ende DB)								
Placebo	120	55 (45,8)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	120	69 (57,5)	1,60 [0,96; 2,66] 0,0672	1,25 [0,98; 1,61] 0,0731	0,117 [-0,009; 0,242] 0,0686	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	75 (65,2)	2,22 [1,31; 3,75] 0,0028	1,42 [1,12; 1,80] 0,0034	0,194 [0,069; 0,318] 0,0023	1,39 [0,82; 2,35] 0,1479	1,13 [0,93; 1,39] 0,2255	0,077 [-0,047; 0,201] 0,2229
OL (OL-Baseline – Ende der Studie)								
Opicapon	494	188 (38,1)	-	-	-	-	-	-
DB PLC / OL OPC	98	45 (45,9)	-	-	-	-	-	-
DB ENT / OL OPC	100	41 (41,0)	-	-	-	-	-	-
DB OPC/ OL OPC	98	30 (30,6)	-	-	-	-	-	-
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; OL: Offene, einarmige Studienphase; DB: Doppelblinde Studienphase ¹ ON-Zeit-Responder: Anstieg der absoluten ON-Zeit um mindestens 1 Stunde von Baseline bis Endpunkt; Baseline DB: Die mittlere ON-Zeit aus den Tagebucheinträgen der letzten drei Tage vor Besuchszeitpunkt V2 (Randomisierung); Baseline OL: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase ² p-Wert für das Odds Ratio aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Region. ³ p-Wert für das Risk Ratio aus dem Relative Risk Test ⁴ p-Wert für die Absolute Risikoreduktion aus dem Proportion Difference Test								

Analog zur Definition der OFF-Zeit-Responder (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3) ist ein ON-Zeit-Responder definiert als ein Patient mit einer Erhöhung der absoluten ON-Zeit um mindestens eine Stunde.

Die Chance, eine Erhöhung der absoluten ON-Zeit um mindestens eine Stunde zu erreichen, ist unter Opicapon 2,2-mal höher als unter Placebo ($p = 0,0028$) und 1,4-mal höher als unter Entacapon ($p = 0,1479$) (Tabelle 4-72). Bei der Behandlung mit Entacapon lag hingegen keine signifikant höhere Chance vor, eine einstündige Verbesserung der ON-Zeit zu erreichen, als unter Placebo ($p = 0,0672$). Relativ zu Besuchszeitpunkt V7 (OL-Baseline) wurden 38,1 % der Patienten während der OL-Phase als OFF-Zeit-Responder betrachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebnis ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.3 Patient's Global Impression of Change (PGI-C) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Operationalisierung von „PGI-C“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Der Patient's Global Impression of Change (PGI-C) erhebt den globalen Gesundheitszustand des Patienten über eine 7-Punkte-Skala, die von dem Patienten selbst ausgefüllt wird [23]. Hierbei wird der Gesundheitszustand mit „vor Beginn der Studie“ wie folgt verglichen:</p> <p>1 = Sehr große Verbesserung 2 = Große Verbesserung 3 = Geringe Verbesserung 4 = Keine Änderung 5 = Geringe Verschlechterung 6 = Große Verschlechterung 7 = Sehr große Verschlechterung</p> <p>Die Erhebung fand jeweils am Ende jedes Besuchszeitpunkts in der doppelblinden Phase außer V2, V3 und – falls vorhanden – pre-V4 statt.</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung ist die gleiche wie in der doppelblinden Studienphase von BIPARK-I (s. o.). Erhebungszeitpunkte waren jeweils am Ende jedes Besuchszeitpunkts.
DB: Doppelblind; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Studienphase	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch
¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem

Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Angaben des Patienten zum globalen Gesundheitszustand wurden unabhängig von der Einschätzung des jeweiligen Arztes durchgeführt. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PGI-C“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „PGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Darstellung

BIPARK-I, zu Endpunkt ¹ (FAS)		DB			OL
		Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon
alle	N	120	120	115	494
Fehlende Werte	n (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,9)	1 (0,2)
(0) Nicht erhoben	n (%)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,2)
(1) Sehr große Verbesserung	n (%)	2 (1,7)	2 (1,7)	2 (1,7)	33 (6,7)
(2) Große Verbesserung	n (%)	21 (17,5)	22 (18,3)	33 (28,7)	159 (32,2)
(3) Geringe Verbesserung	n (%)	38 (31,7)	39 (32,5)	48 (41,7)	171 (34,6)
(4) Keine Änderung	n (%)	43 (35,8)	43 (35,8)	22 (19,1)	93 (18,8)
(5) Geringe Verschlechterung	n (%)	7 (5,8)	5 (4,2)	4 (3,5)	27 (5,5)
(6) Große Verschlechterung	n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	2 (1,7)	8 (1,6)
(7) Sehr große Verschlechterung	n (%)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,2)

N: Alle Patienten; n: Patienten mit Ereignis; vs.: versus; FAS: Full-Analysis-Set; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; OL: Offene, einarmige Extensionsphase; DB: Doppelblinde Extensionsphase

¹ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase

Mit maximaler einem Patienten pro Arm (ENT und OPC) war die Quote fehlender Werte bezüglich des PGI-C sehr niedrig (Tabelle 4-75). Bei maximal zwei Patienten pro Arm (OPC) wurde der Endpunkt nicht erhoben. Je zwei Patienten (1,7 %) pro Arm gaben in der DB-Phase eine sehr große Verbesserung des globalen Gesundheitszustands an sowie 33 Patienten (6,7 %) in der Extensionsphase. Die Mehrheit der Patienten bewertete den eigenen Gesundheitszustand mit einer großen oder geringen Verbesserung oder keiner Änderung. Lediglich je zwei Patienten (1,7 %) gaben unter Opicapon-Behandlung in der doppelblinden Studienphase eine große oder sehr große Verschlechterung des Gesundheitszustands an. In der Extensionsphase waren dies 8 (1,6 %) bzw. 1 (0,2 %) Patienten.

Für die Auswertung des globalen Gesundheitszustands wurde eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Responder wurde jeder Patient gewertet, der eine Verbesserung (gering, groß oder sehr groß) des PGI-C angegeben hatte (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „PGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responder-Analyse

BIPARK- I (FAS)	N	Anzahl Resp. ¹	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ⁸	ARR [95 % KI] p-Wert ⁹	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ⁸	ARR [95 % KI] p-Wert ⁹
DB (FAS)								
Placebo	120	61 (50,8) ³	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	120	63 ⁴ (52,5)	1,09 [0,65; 1,81] 0,7484	1,04 [0,82; 1,33] 0,7444	0,021 [-0,106; 0,148] 0,7443	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	83 ⁵ (72,2)	2,59 [1,50; 4,47] 0,0005	1,43 [1,16; 1,76] 0,0007	0,220 [0,099; 0,341] 0,0004	2,38 [1,38; 4,11] 0,0025	1,38 [1,12; 1,69] 0,0021	0,199 [0,077; 0,320] 0,0013
OL (OL-FAS)								
Gesamt	494	363 (73,5) ⁶	-	-	-	-	-	-
PLC / OPC	98	77 (78,6) ⁷	-	-	-	-	-	-
ENT / OPC	100	67 (67) ⁶	-	-	-	-	-	-
OPC / OPC	98	74 (75,5) ⁷	-	-	-	-	-	-
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; OL: Offene, einarmige Extensionsphase; DB: Doppelblinde Studienphase; PLC/OPC: Placebo-Arm in der DB-Phase; ENT/OPC: Entacapon-Arm in der DB-Phase; OPC/OPC: Opicapon 50 mg in der DB-Phase								
¹ Responder: Patienten mit „(3) geringer Verbesserung“, mit „(2) großer Verbesserung“ oder mit „(1) sehr großer Verbesserung“ zum								

Endpunkt im Vergleich zu vor der Teilnahme an der Studie; Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase
² p-Wert für das Odds Ratio aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Region.

³ Fehlende Werte für Placebo: n = 0

⁴ Fehlende Werte für Entacapon 200 mg: n = 1 (0,8 %)

⁵ Fehlende Werte für Opicapon 50 mg: n = 1 (0,9 %)

⁶ Fehlende Werte in der Extension: n = 1 (0,2 %)

⁷ Fehlende Werte in der Extension: n = 0 (0,0 %)

⁸ p-Wert für das Risk Ratio aus dem Relative Risk Test

⁹ p-Wert für die Absolute Risikoreduktion aus dem Proportion Difference Test

Mittels der 7-Punkte-Skala des PGI-C beurteilt der Patient selbst seinen globalen Gesundheitszustand am Ende der doppelblinden Studienphase (Endpunkt V7) im Vergleich zum Zustand vor der Studienteilnahme. Hiermit kann also direkt und selbstberichtet abgebildet werden, inwieweit die PD-Symptome den Patienten belasten. Die Skala reicht von sehr großer Verschlechterung bis zu einer sehr großen Verbesserung (Tabelle 4-75).

Im Vergleich zu den mit Entacapon oder Placebo behandelten Patienten gab ein höherer Anteil der mit Opicapon behandelten Patienten zum Ende der doppelblinden Studienphase (Endpunkt V7) einen im Vergleich zum Zustand vor der Studie verbesserten Gesundheitszustand an (geringe, große oder sehr große Verbesserung) (Tabelle 4-76, DB). So ist die Chance, eine Verbesserung unter Opicapon zu erreichen, signifikant höher als unter Entacapon (OR = 2,38; 95 % KI [1,38; 4,11]; p = 0,0025). Hier liegt also ein signifikanter Vorteil zugunsten von Opicapon gegenüber der derzeitigen Standardtherapie der COMT-Inhibitoren (Entacapon) vor.

Zum Ende der Studie (V14) nach mindestens 12 Monaten Behandlung mit Opicapon gaben 73,5 % der Patienten eine Verbesserung ihres Gesundheitszustands an (Tabelle 4-76, OL). Dies bestätigt die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase, da in der offenen Studienphase alle Patienten mit Opicapon behandelt wurden.

Opicapon führt also nachweislich zu einer spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.4 Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von „CGI-C“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Der Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) erhebt den globalen Gesundheitszustand des Patienten über eine 7-Punkte-Skala, die von dem behandelnden Prüfarzt (möglichst derselbe für den ganzen Studienzeitraum) ausgefüllt wird. Dies wurde unabhängig von den Tagebucheinträgen des Patienten und vor der Beurteilung durch den Patienten durchgeführt. Es wird der Gesundheitszustand mit „vor Beginn der Studie“ wie folgt verglichen:</p> <p>1 = Sehr große Verbesserung 2 = Große Verbesserung 3 = Geringe Verbesserung 4 = Keine Änderung 5 = Geringe Verschlechterung 6 = Große Verschlechterung 7 = Sehr große Verschlechterung</p> <p>Die Erhebung fand jeweils am Ende jedes Besuchszeitpunkts in der doppelblinden Phase außer V2, V3 und – falls vorhanden – pre-V4 statt.</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung ist die gleiche wie in der DB-Phase von BIPARK-I. Erhebungszeitpunkte waren jeweils am Ende jedes Besuchszeitpunkts.
DB: Doppelblind; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; V: Besuchszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Extension	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „CGI-C“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Die Angaben des Arztes zum globalen Gesundheitszustand seines Patienten wurden unabhängig von der eigenen Einschätzung des Patienten durchgeführt. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „CGI-C“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „CGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Deskriptive Darstellung

BIPARK-I, zu Endpunkt ¹ (FAS)		DB			OL
		Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon
alle	N (%)	120 (100)	120 (100)	115 (100)	494 (100)
Fehlende Werte	n (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,9)	1 (0,2)
(0) Nicht erhoben	n (%)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,9)	1 (0,2)
(1) Sehr große Verbesserung	n (%)	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (2,6)	39 (7,9)
(2) Große Verbesserung	n (%)	22 (18,3)	21 (17,5)	29 (25,2)	152 (30,8)
(3) Geringe Verbesserung	n (%)	37 (30,8)	38 (31,7)	52 (45,2)	167 (33,8)
(4) Keine Änderung	n (%)	49 (40,8)	48 (40,0)	23 (20,0)	107 (21,7)
(5) Geringe Verschlechterung	n (%)	7 (5,8)	5 (4,2)	2 (1,7)	24 (4,9)
(6) Große Verschlechterung	n (%)	4 (3,3)	3 (2,5)	3 (2,6)	2 (0,4)
(7) Sehr große Verschlechterung	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,2)

N: Alle Patienten; n: Patienten mit Ereignis; vs.: versus; FAS: Full-Analysis-Set; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; OL: Offene, einarmige Extension; DB: Doppelblinde Studienphase

¹ Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase

Mit maximaler einem Patienten pro Arm (ENT und OPC) war die Quote fehlender Werte bezüglich des CGI-C sehr niedrig (Tabelle 4-79). Bei maximal zwei Patienten pro Arm (OPC) wurde der Endpunkt nicht erhoben. Bei drei Patienten (1,7 %) unter Opicapon-Behandlung wurde eine sehr große Verbesserung des globalen Gesundheitszustands in der DB-Phase vom behandelnden Arzt angegeben sowie bei 39 Patienten (7,9 %) in der Extensionsphase. Die Mehrheit der Patienten bewertete den eigenen Gesundheitszustand mit einer großen oder geringen Verbesserung oder keiner Änderung im Vergleich zum Zustand vor der Studienteilnahme. Lediglich zwei (1,7 %) bzw. drei Patienten (2,6 %) gaben unter Opicapon-Behandlung eine große oder sehr große Verschlechterung ihres Gesundheitszustands bis zum Ende der DB-Phase an. In der Extensionsphase waren dies 2 (0,4 %) bzw. 1 (0,2 %) Patienten.

Für die Auswertung des globalen Gesundheitszustands wurde eine Responder-Analyse durchgeführt. Als Responder wurde jeder Patient gewertet, der eine Verbesserung (gering, groß oder sehr groß) des PGI-C angegeben hatte (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „CGI-C“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Responder-Analyse

BIPARK- I (FAS)	N	Anzahl Resp. ¹	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ⁸	ARR [95 % KI] p-Wert ⁹	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ⁸	ARR [95 % KI] p-Wert ⁹
DB								
Placebo	120	60 ³ (50,0)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	120	61 ⁴ (50,8)	1,05 [0,63; 1,75] 0,8448	1,03 [0,80; 1,32] 0,8455	0,013 [-0,114; 0,139] 0,8455	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	84 ⁵ (73,0)	2,80 [1,62; 4,85] 0,0002	1,47 [1,19; 1,82] 0,0003	0,237 [0,116; 0,357] 0,0001	2,66 [1,54; 4,62] 0,0005	1,44 [1,17; 1,77] 0,0006	0,224 [0,103; 0,345] 0,0003
OL								
Gesamt	494	358 (72,5) ⁶	-	-	-	-	-	-
PLC / OPC	98	76 (77,6) ⁷	-	-	-	-	-	-
ENT / OPC	100	63 (63,0) ⁶	-	-	-	-	-	-
OPC / OPC	98	73 (74,5) ⁷	-	-	-	-	-	-
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Studienphase ¹ Responder: Patienten mit „(3) geringer Verbesserung“, mit „(2) großer Verbesserung“ oder mit „(1) sehr großer Verbesserung“ zum Endpunkt im Vergleich zu vor der Teilnahme an der Studie; Endpunkt DB: Ende der DB-Phase (V7); Endpunkt OL: Ende der OL-Phase ² p-Wert für das Odds Ratio aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Region. ³ Fehlende Werte für Placebo: n = 0 ⁴ Fehlende Werte für Entacapon 200 mg: n = 1 (0,8 %) ⁵ Fehlende Werte für Opicapon 50 mg: n = 1 (0,9 %) ⁶ Fehlende Werte in der Extension: n = 1 (0,2 %) ⁷ Fehlende Werte in der Extension: n = 0 (0,0 %) ⁸ p-Wert für das Risk Ratio aus dem Relative Risk Test ⁹ p-Wert für die Absolute Risikoreduktion aus dem Proportion Difference Test								

Mittels der 7-Punkte-Skala des CGI-C beurteilt der jeweilige Prüfarzt den globalen Gesundheitszustand des Patienten am Ende der doppelblinden Studienphase (Endpunkt V7) im Vergleich zum Zustand vor der Studienteilnahme. Hiermit kann also der Gesundheitszustand des Patienten aus der medizinischen Sicht des Arztes abgebildet werden. Die Skala reicht von sehr großer Verschlechterung bis zu einer sehr großen Verbesserung (Tabelle 4-75).

Bei einem höheren Anteil an Opicapon-behandelten Patienten gab der Prüfarzt zum Ende der doppelblinden Studienphase (Endpunkt V7) im Vergleich zum Zustand vor der Teilnahme an der Studie eine Verbesserung des Gesundheitszustands des Patienten (geringe, große oder sehr große Verbesserung) an als bei den mit Entacapon oder Placebo behandelten Patienten. So ist die Chance eine Verbesserung unter Opicapon zu erreichen, signifikant höher als unter Entacapon (OR = 2,66; 95 % KI [1,54; 4,62]; p = 0,0005). Hier liegt also ein signifikanter Vorteil zugunsten von Opicapon gegenüber der derzeitigen Standardtherapie Entacapon vor.

Der CGI-C korreliert gut mit den Ergebnissen des PGI-C. So bewerten die Prüfarzte zwar generell die Veränderung des Gesundheitszustands des Patienten tendenziell eher als Verbesserung als die Patienten, aber diese insgesamt positivere Einschätzung erstreckt sich gleichmäßig über alle Behandlungsarme. Hieraus ergeben sich hinsichtlich der Effektschätzer ähnliche Effekte für den CGI-C und den PGI-C. Auch in der gleichzeitigen Betrachtung beider Endpunkte ergibt sich somit ein Vorteil für die Behandlung mit Opicapon im Vergleich zu sowohl Placebo als auch Entacapon für die Verbesserung des globalen Gesundheitszustands des Patienten.

Auch nach einer Behandlung von über einem Jahr am Ende der Extensionsphase weist mit 72,5 % ein vergleichbar großer Anteil an Patienten eine Verbesserung des globalen Gesundheitszustands auf. Unter den Patienten, die zuvor in der doppelblinden Phase mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, lag am Ende der einjährigen Behandlung mit Opicapon ein höherer Anteil mit Verbesserung des Gesundheitszustands vor. Opicapon führt somit langfristig zu einer stabilen Verbesserung des globalen Gesundheitszustands der PD-Patienten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-

of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.5 UPDRS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von „UPDRS“

Studie	Operationalisierung															
BIPARK-I DB	<p>Die Ausprägung der Erkrankung PD wurde mittels der <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> (UPDRS) erhoben.</p> <p>Dies ist eine weit akzeptierte und validierte Symptomskala für die PD, die die vielfältigen Symptome der Erkrankung untersucht. Sie wurde 1987 entwickelt und besteht aus insgesamt vier Hauptkategorien und Anhängen, welche alle wesentlichen Aspekte der Erkrankung, einschließlich nicht-motorischer Symptome, erfassen (s. u. und Details in Tabelle 4-4 in Abschnitt 4.2.5.2.2.2) [29, 30]. Die vier Hauptkategorien bestehen aus insgesamt 42 Fragen und es sind in den meisten Fällen pro Frage Punkte von 0 (keine Behinderung) bis 4 (starke Behinderung) möglich. Insgesamt reicht die Skala des UPDRS letztlich von 9 (keine Behinderung) bis 199 Punkte (starke Behinderung).</p> <p>Ergänzend werden die Hoehn & Yahr-Skala und die Beurteilung der Aktivitäten des täglichen Lebens (<i>Activities of Daily Living</i>, ADL) nach Schwab und England als Anhang zur UPDRS berichtet [31].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Abgefragte Aspekte</th> <th>Erhebungszeitpunkte in BIPARK-I</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung des Patienten</td> <td>Für ON-Zeiten: V1, V2, V7, V13, V14 (für Patienten, die an der offenen Extensionsphase teilnehmen)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Aktivitäten des täglichen Lebens (für ON- und OFF-Zeiten)</td> <td>Für ON- und OFF-Zeiten (letztere ausgefüllt während ON-Phasen, basierend auf historischer Information): Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Motorische Funktionalitäten</td> <td>Für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Nebenwirkungen der Behandlung (z.B. Dyskinesien¹)</td> <td>Für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	Abgefragte Aspekte	Erhebungszeitpunkte in BIPARK-I	I	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung des Patienten	Für ON-Zeiten: V1, V2, V7, V13, V14 (für Patienten, die an der offenen Extensionsphase teilnehmen)	II	Aktivitäten des täglichen Lebens (für ON- und OFF-Zeiten)	Für ON- und OFF-Zeiten (letztere ausgefüllt während ON-Phasen, basierend auf historischer Information): Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4	III	Motorische Funktionalitäten	Für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4	IV	Nebenwirkungen der Behandlung (z.B. Dyskinesien ¹)	Für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4
Kategorie	Abgefragte Aspekte	Erhebungszeitpunkte in BIPARK-I														
I	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung des Patienten	Für ON-Zeiten: V1, V2, V7, V13, V14 (für Patienten, die an der offenen Extensionsphase teilnehmen)														
II	Aktivitäten des täglichen Lebens (für ON- und OFF-Zeiten)	Für ON- und OFF-Zeiten (letztere ausgefüllt während ON-Phasen, basierend auf historischer Information): Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4														
III	Motorische Funktionalitäten	Für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4														
IV	Nebenwirkungen der Behandlung (z.B. Dyskinesien ¹)	Für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4														

Studie	Operationalisierung																									
	<p>V Modifizierte Schweregradeinteilung nach Hoehn & Yahr [49, 50]</p> <table border="1" data-bbox="491 365 1007 797"> <thead> <tr> <th colspan="3">Stadien des Parkinson-Syndroms nach modifizierter Skala nach Hoehn & Yahr (1987)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>0</td> <td>Keine sichtbaren Krankheitszeichen</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1</td> <td>1.0</td> <td>Unilaterale Erkrankung</td> </tr> <tr> <td>1.5</td> <td>Beteiligung einer einzigen Körperhälfte (unilaterale Erkrankung) unter Einbeziehung der Körperachse</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2</td> <td>2.0</td> <td>Beteiligung beider Körperhälften (bilaterale Erkrankung) ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts</td> </tr> <tr> <td>2.5</td> <td>Milde bilaterale Erkrankung ohne Auffälligkeit beim Zugtest</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3.0</td> <td>Mild bis moderate bilaterale Erkrankung; geringe posturale Instabilität; physische Unabhängigkeit</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4.0</td> <td>Schwere Behinderung; Fähigkeit zum Laufen oder Stehen ohne Hilfe ist aber weiterhin vorhanden</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>5.0</td> <td>Ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder Bettlägerigkeit</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für ON-Zeiten: Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4</p>	Stadien des Parkinson-Syndroms nach modifizierter Skala nach Hoehn & Yahr (1987)			-	0	Keine sichtbaren Krankheitszeichen	1	1.0	Unilaterale Erkrankung	1.5	Beteiligung einer einzigen Körperhälfte (unilaterale Erkrankung) unter Einbeziehung der Körperachse	2	2.0	Beteiligung beider Körperhälften (bilaterale Erkrankung) ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts	2.5	Milde bilaterale Erkrankung ohne Auffälligkeit beim Zugtest	3	3.0	Mild bis moderate bilaterale Erkrankung; geringe posturale Instabilität; physische Unabhängigkeit	4	4.0	Schwere Behinderung; Fähigkeit zum Laufen oder Stehen ohne Hilfe ist aber weiterhin vorhanden	5	5.0	Ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder Bettlägerigkeit
Stadien des Parkinson-Syndroms nach modifizierter Skala nach Hoehn & Yahr (1987)																										
-	0	Keine sichtbaren Krankheitszeichen																								
1	1.0	Unilaterale Erkrankung																								
	1.5	Beteiligung einer einzigen Körperhälfte (unilaterale Erkrankung) unter Einbeziehung der Körperachse																								
2	2.0	Beteiligung beider Körperhälften (bilaterale Erkrankung) ohne Beeinträchtigung des Gleichgewichts																								
	2.5	Milde bilaterale Erkrankung ohne Auffälligkeit beim Zugtest																								
3	3.0	Mild bis moderate bilaterale Erkrankung; geringe posturale Instabilität; physische Unabhängigkeit																								
4	4.0	Schwere Behinderung; Fähigkeit zum Laufen oder Stehen ohne Hilfe ist aber weiterhin vorhanden																								
5	5.0	Ohne fremde Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder Bettlägerigkeit																								
	<p>VI Schwab and England Activities of Daily Living Scale [Abstufung von 100 % bis 0 % in 10er-Schritten, 100 %: Komplett unabhängig, 10 %: Komplett abhängig und hilflos, vollständig behindert, 0 %: Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasenfunktion und Darmfunktion sind nicht mehr vorhanden, Bettlägerigkeit]</p> <p>Für ON- und OFF-Zeiten (letztere ausgefüllt während ON-Phasen, basierend auf historischer Information): Zu jedem Untersuchungszeitpunkt außer V3, PSV und – falls stattgefunden – Pre-V2 und Pre-V4.</p>																									
<p>V1: Screening Besuchszeitpunkt (-7 bis -14 ± 2 Tage vor Randomisierung) Pre-V2: Erster Zeitpunkt, an dem die Trainingsphase der Tagebucheinträge (7 Tage) abgeschlossen sein sollte. Pre-V2 ist nur vorhanden, sofern eine zweite Trainingsphase von 7 Tagen bis V2 ergänzt wird, da die Dokumentation nicht zufriedenstellend war.</p> <p>V2: Randomisierung (Tag 0), Beginn der doppelblinden Studienphase V3: 7 ± 1 Tage ab V2 Pre-V4: Wird nur definiert, wenn das L-DOPA/DDCI-Therapieschema des Patienten 14 Tage nach V2 nicht als stabil eingeschätzt wird und daher eine weitere Woche bis V4 ergänzt wird (14 ± 3 Tage ab V2)</p> <p>V4: Änderung der L-DOPA-Dosis ist nicht mehr erlaubt (14 oder 21 ± 3 Tage ab V2)</p> <p>V7: Ende der doppelblinden Studienphase (84 ± 3 Tage nach V4) V13: Gilt nur für Patienten, die an der offenen Studienphase (Extension) teilnehmen (322 ± 5 Tage ab V7)</p> <p>V14: Ende der offenen Studienphase (365 ± 5 Tage ab V7)</p> <p>PSV: Post-study visit (14 ± 3 Tage nach dem letzten Besuchszeitpunkt in der Studie = EDV (<i>Early Discontinuation visit</i>) oder EOS (<i>End-of-Study visit</i>))</p> <p>¹ Zu den Dyskinesien werden folgende Aspekte abgefragt (je eine Skala von 0 – 4): Anteil der Dyskinesien pro Wachzeit, Grad der Behinderung durch Dyskinesien und Grad der Schmerzen durch Dyskinesien sowie Vorliegen von Dyskinesien am frühen Morgen (ja/nein).</p>																										
<p>In BIPARK-I wurde der UPDRS möglichst für einen Patienten immer von demselben Prüfarzt ausgewertet.</p> <p>Der Summenscore wird aus den Scores von Teil I, II und III des UPDRS als Summe aller Items berechnet. Fehlten ein oder zwei Items in einer Skala, wurden sie mit dem Mittelwert der nicht-fehlenden Skalen dieses Items ersetzt. Fehlten drei oder mehr Items in einer Skala, wurden diese nicht ersetzt und der Score wird als fehlend gewertet.</p> <p>Der UPDRS ist ein validierter und anerkannter Endpunkt, dessen Patientenrelevanz vom G-BA sowohl im Beratungsgespräch bestätigt als auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Safinamid (Xadago[®]) bereits anerkannt wurde [5, 32].</p>																										
BIPARK-I OL	Da es sich hier um die Extensionsphase von BIPARK-I handelt, liegt dieselbe Operationalisierung wie in der doppelblinden Studienphase vor (s. o.). Die Besuchszeitpunkte beginnen ab V7 (Ende der doppelblinden Phase).																									
DB: Doppelblind; ADL: <i>Activities of Daily Living</i> ; UPDRS: <i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i> ; PD: Parkinson-Krankheit; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; V: Untersuchungszeitpunkt; OL: Offene, einarmige Extensionsstudie																										

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UPDRS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Der UPDRS wurde für jeden Patienten möglichst immer von jeweils demselben Prüfarzt ausgefüllt. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UPDRS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.1 Teil I, II und III des UPDRS

Tabelle 4-83: Ergebnisse für UPDRS (Teil I, II und III) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
UPDRS Summenscore (Teil I, II (ON) und III)						
DB						
Placebo	120	120 (100) 37,6 (16,56)	114 (95) 32,1 (14,87)	114 -5,4 (0,8996) [-7,2; -3,6]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 35,4 (19,98)	111 (92,5) 29,8 (18,69)	111 -6,1 (0,9272) [-7,9; -4,3]	-0,7 (1,2428) [-3,2; 1,7] 0,5614	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 38,8 (18,99)	109 (94,8) 31,5 (18,72)	109 -6,1 (0,9442) [-8,0; -4,3]	-0,7 (1,2504) [-3,2; 1,7] 0,5617	-0,0 (1,2560) [-2,5; 2,5] 0,9975
OL						
Opicapon	494	494 (100) 38,5 (17,96)	455 (92,1) 28,6 (16,53)	455 (92,1) -10,0 (14,13) ³	-	-
UPDRS Teil I (Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)						
DB						
Placebo	120	120 (100) 1,8 (1,80)	114 (95) 1,6 (1,72)	114 (95) -0,2 (0,1055) [-0,4; 0,0]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 1,5 (1,75)	111 (92,5) 1,3 (1,69)	111 (92,5) -0,3 (0,1087) [-0,5; -0,1]	-0,1 (0,1461) [-0,4; 0,2] 0,5475	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 1,8 (1,64)	109 (94,8) 1,6 (2,04)	109 (94,8) -0,1 (0,1109) [-0,3; 0,1]	0,1 (0,1469) [-0,2; 0,4] 0,4984	0,2 (0,1474) [-0,1; 0,5] 0,2041
OL						
Opicapon	494	494 (100) 1,8 (1,74)	455 (92,1) 1,5 (1,81)	455 (92,1) -0,3 (1,56) ³	-	-

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
UPDRS Teil II (ADL) im OFF-Zustand						
DB						
Placebo	120	120 (100) 18,6 (7,02)	118 16,0 (6,79)	118 (98,3) -2,4 (0,4139) [-3,2; -1,6]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 18,0 (7,88)	118 14,9 (7,57)	118 (98,3) -3,1 (0,4187) [-3,9; -2,3]	-0,7 (0,5669) [-1,8; 0,4] 0,2241	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 18,9 (6,61)	112 15,4 (6,71)	112 (97,4) -3,0 (0,4347) [-3,9; -2,2]	-0,6 (0,5756) [-1,7; 0,5] 0,2837	0,1 (0,5744) [-1,1; 1,2] 0,8999
OL						
Opicapon	494	494 (100) 18,9 (6,91)	492 (99,6) 14,5 (6,73)	492 (99,6) -4,4 (6,21) ³	-	-
UPDRS Teil II (ADL) + III (motorische Funktionalitäten) im ON-Zustand						
DB						
Placebo	120	120 (100) 35,8 (15,86)	118 (98,3) 30,6 (14,70)	118 (98,3) -5,1 (0,8466) [-6,8; -3,4]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 33,9 (19,03)	118 (98,3) 28,4 (17,41)	118 (98,3) -5,8 (0,8574) [-7,5; -4,2]	-0,7 (1,1588) [-3,0; 1,5] 0,5235	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 37,0 (18,02)	112 (97,4) 29,9 (17,47)	112 (97,4) -6,0 (0,8881) [-7,7; -4,2]	-0,9 (1,1763) [-3,2; 1,4] 0,4523	-0,1 (1,1745) [-2,5; 2,2] 0,9018
OL						
Opicapon	494	494 (100) 36,8 (17,25)	493 (99,8) 27,1 (15,72)	493 (99,8) -9,6 (13,28) ³	-	-

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
UPDRS Teil II (ADL) im ON-Zustand						
DB						
Placebo	120	120 (100) 8,2 (5,06)	118 (98,3) 6,9 (4,62)	118 (98,3) -1,4 (0,2833) [-2,0; -0,9]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 8,1 (6,23)	118 (98,3) 6,6 (5,77)	118 (98,3) -1,5 (0,2862) [-2,1; -1,0]	-0,1 (0,3877) [-0,9; 0,7] 0,7997	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 8,6 (5,24)	112 (97,4) 6,8 (5,21)	112 (97,4) -1,6 (0,2973) [-2,2; -1,0]	-0,1 (0,3937) [-0,9; 0,6] 0,7425	-0,0 (0,3929) [-0,8; 0,7] 0,9371
OL						
Opicapon	494	494 (100) 8,6 (5,47)	493 (99,8) 6,4 (4,88)	493 (99,8) -2,2 (4,38) ³	-	-
UPDRS Teil III (motorische Funktionalitäten)						
DB						
Placebo	120	120 (100) 27,6 (11,68)	118 (98,3) 23,7 (11,06)	118 (98,3) -3,7 (0,6576) [-5,0; -2,4]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 25,8 (13,80)	118 (98,3) 21,8 (12,57)	118 (98,3) -4,4 (0,6664) [-5,7; -3,1]	-0,7 (0,9005) [-2,4; 1,1] 0,4602	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 28,4 (13,74)	112 (97,4) 23,1 (13,03)	112 (97,4) -4,5 (0,6898) [-5,8; -3,1]	-0,8 (0,9139) [-2,6; 1,0] 0,4076	-0,1 (0,9128) [-1,9; 1,7] 0,9199
OL						
Opicapon	494	494 (100) 28,2 (12,75)	493 (99,8) 20,7 (11,71)	493 (99,8) -7,4 (9,89) ³	-	-
UPDRS Teil II/III (Tremor im ON-Zustand)						
DB						
Placebo	120	120 (100) 4,5 (4,21)	118 (98,3) 3,6 (3,67)	118 (98,3) -0,9 (0,2167) [-1,3; -0,5]	-	-

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 4,1 (4,59)	118 (98,3) 3,1 (3,82)	118 (98,3) -1,1 (0,2189) [-1,6; -0,7]	-0,2 (0,2970) [-0,8; 0,4] 0,4434	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 3,8 (4,61)	112 (97,4) 3,0 (4,05)	112 (97,4) -0,9 (0,2286) [-1,4; -0,5]	-0,0 (0,3022) [-0,6; 0,6] 0,9914	0,2 (0,3011) [-0,4; 0,8] 0,4561
OL						
Opicapon	494	494 (100) 4,4 (4,66)	493 (99,8) 2,9 (3,56)	493 (99,8) -1,5 (3,44) ³	-	-
UPDRS Teil III (Rigidität)						
DB						
Placebo	120	120 (100) 6,1 (3,39)	118 (98,3) 5,0 (3,40)	118 (98,3) -1,0 (0,1988) [-1,4; -0,6]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 5,3 (3,51)	118 (98,3) 4,6 (3,27)	118 (98,3) -0,8 (0,2023) [-1,2; -0,4]	0,2 (0,2730) [-0,3; 0,7] 0,4577	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 6,2 (3,47)	112 (97,4) 5,2 (3,50)	112 (97,4) -0,8 (0,2086) [-1,3; -0,4]	0,2 (0,2765) [-0,3; 0,7] 0,4828	-0,0 (0,2765) [-0,6; 0,5] 0,9749
OL						
Opicapon	494	494 (100) 6,2 (3,46)	493 (99,8) 4,4 (3,27)	493 (99,8) -1,8 (2,78) ³	-	-
UPDRS Teil III (Bradykinesie)						
DB						
Placebo	120	120 (100) 11,4 (5,33)	118 (98,3) 10,0 (5,06)	118 (98,3) -1,4 (0,3172) [-2,0; -0,8]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 11,0 (5,98)	118 (98,3) 9,2 (5,49)	118 (98,3) -1,9 (0,3205) [-2,6; -1,3]	-0,6 (0,4340) [-1,4; 0,3] 0,2053	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 12,3 (6,21)	112 (97,4) 9,9 (5,72)	112 (97,4) -2,0 (0,3323) [-2,7; -1,4]	-0,6 (0,4411) [-1,5; 0,3] 0,1695	-0,1 (0,4405) [-0,9; 0,8] 0,8982

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
OL						
Opicapon	494	494 (100) 11,8 (5,55)	493 (99,8) 8,7 (5,21)	493 (99,8) -3,1 (4,50) ³	-	-
UPDRS Teil II/III (Posturale Instabilität und Beeinträchtigung des Ganges im ON-Zustand)						
DB						
Placebo	120	120 (100) 3,8 (2,43)	118 (98,3) 3,2 (2,21)	118 (98,3) -0,5 (0,1352) [-0,8; -0,2]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 3,5 (2,62)	118 (98,3) 3,1 (2,70)	118 (98,3) -0,5 (0,1367) [-0,7; -0,2]	0,0 (0,1854) [-0,3; 0,4] 0,8647	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 3,7 (2,34)	112 (97,4) 3,0 (2,41)	112 (97,4) -0,6 (0,1421) [-0,9; -0,3]	-0,1 (0,1883) [-0,5; 0,3] 0,6389	-0,1 (0,1878) [-0,5; 0,2] 0,5230
OL						
Opicapon	494	494 (100) 3,7 (2,38)	493 (99,8) 2,9 (2,40)	493 (99,8) -0,7 (1,86) ³	-	-
UPDRS Teil II (Freezing im ON-Zustand)						
DB						
Placebo	120	120 (100) 0,6 (0,77)	118 (98,3) 0,4 (0,62)	118 (98,3) -0,1 (0,0399) [-0,2; -0,0]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 0,5 (0,72)	118 (98,3) 0,3 (0,60)	118 (98,3) -0,1 (0,0403) [-0,2; -0,1]	-0,0 (0,0547) [-0,1; 0,1] 0,6320	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 0,5 (0,67)	112 (97,4) 0,3 (0,61)	112 (97,4) -0,1 (0,0419) [-0,2; -0,0]	0,0 (0,0557) [-0,1; 0,1] 0,9975	0,0 (0,0554) [-0,1; 0,1] 0,6340
OL						
Opicapon	494	494 (100) 0,5 (0,69)	493 (99,8) 0,3 (0,58)	493 (99,8) -0,2 (0,57) ³	-	-
<p>N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; ADL: <i>Activities of Daily Living</i></p> <p>¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ In der Extension werden MW und SD berichtet.</p>						

In Tabelle 4-83 sind die Ergebnisse der UPDRS-Skala insgesamt (Summenscore: UPDRS I, II ON und III) sowie für jede einzelne Domäne (Teil I, Teil II (OFF), Teil II + III (ON), Teil II (ON) und Teil III (ON) sowie die Subscores für Teil II (Tremor, Rigidität, Bradykinesie, posturale Instabilität und Störung des Gangs sowie Freezing) dargestellt.

Die Veränderungen von Baseline bis zum Ende der doppelblinden Studienphase (V7) sowie bis zum Ende der OL-Phase (V14) waren für alle Auswertungen nur minimal und es lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsdifferenzen zwischen Opicapon und Placebo, Entacapon und Placebo oder Opicapon und Entacapon vor.

4.3.1.3.1.5.2 Teil V des UPDRS (Hoehn & Yahr)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für UPDRS Teil V (modifizierte Skala nach Hoehn & Yahr zur Einstufung des Schweregrads) im ON-Zustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²
Modifizierte Skala nach Hoehn & Yahr zur Einstufung des Schweregrads im ON-Zustand						
DB						
Placebo	120	120 (100) 2,4 (0,51)	118 (98,3) 2,4 (0,54)	118 (98,3) -0,0 (0,0295) [-0,1; 0,0]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 2,3 (0,55)	118 (98,3) 2,2 (0,57)	118 (98,3) -0,1 (0,0299) [-0,2; -0,0]	-0,1 (0,0404) [-0,1; 0,0] 0,1566	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 2,4 (0,52)	112 (97,4) 2,3 (0,55)	112 (97,4) -0,1 (0,0309) [-0,2; -0,0]	-0,1 (0,0410) [-0,1; 0,0] 0,1551	-0,0 (0,0410) [-0,1; 0,1] 0,9795
OL						
Opicapon	494	494 (100) 2,4 (0,51)	493 (99,8) 2,3 (0,58)	493 (99,8) -0,2 (0,41) ³	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; ADL: <i>Activities of Daily Living</i> ; n.a.: Daten nicht vorhanden ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ In der Extension werden MW und SD berichtet.						

Die Patienten wiesen im Mittel sowohl zu Baseline als auch zum Ende der doppelblinden Studienphase sowie zum Ende der Extensionsphase einen PD-Schweregrad zwischen 2 und 3 Punkten auf (Tabelle 4-84). Der Schweregrad bezieht sich auf den ON-Zustand der Patienten. Während der Behandlung in der doppelblinden und auch in der offenen Extensions-Phase fand lediglich eine minimale Reduktion um bis zu 0,1 Punkte statt und keine der Behandlungsdifferenzen war statistisch signifikant, da keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vorlagen.

4.3.1.3.1.5.3 Teil VI des UPDRS (Schwab und England)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für UPDRS Teil VI (Schwab und England ADL-Skala in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Schwab und England ADL-Skala im OFF-Zustand						
DB						
Placebo	120	120 (100) 65,9 (14,05)	118 (98,3) 69,1 (13,20)	118 (98,3) 3,6 (0,7711) [2,1; 5,2]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 66,8 (15,83)	118 (98,1) 70,1 (15,22)	118 (98,3) 4,1 (0,7788) [2,6; 5,7]	0,5 (1,0564) [-1,6; 2,6] 0,6476	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 65,4 (15,46)	112 (97,4) 70,4 (14,70)	112 (97,4) 5,2 (0,8094) [3,6; 6,8]	1,5 (1,0728) [-0,6; 3,6] 0,1559	1,0 (1,0705) [-1,1; 3,1] 0,3312
OL						
Opicapon	494	494 (100) 65,2 (14,69)	492 (99,6) 70,5 (14,21)	492 (99,6) 5,2 (11,42) ³	-	-
Schwab und England ADL-Skala im ON-Zustand						
DB						
Placebo	120	119 (99,2) 82,6 (11,31)	118 (98,3) 84,8 (10,02)	117 (97,5) 2,4 (0,5653) [1,3; 3,5]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 82,5 (11,97)	118 (98,1) 83,6 (11,73)	118 (98,3) 1,5 (0,5662) [0,3; 2,6]	-1,0 (0,7690) [-2,5; 0,5] 0,2041	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 82,9 (11,90)	112 (97,4) 84,6 (10,90)	112 (97,4) 2,0 (0,5903) [0,8; 3,1]	-0,5 (0,7810) [-2,0; 1,1] 0,5449	0,5 (0,7783) [-1,0; 2,0] 0,5169

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
OL						
Opicapon	494	494 (100) 82,1 (11,42)	493 (99,8) 84,5 (11,11)	493 (99,8) 2,3 (8,05) ³	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; ADL: <i>Activities of Daily Living</i> ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Für die Extension werden MW und SD berichtet.						

Die Patienten wurden sowohl zu Baseline als auch zum Ende der doppelblinden Studienphase (V7) und der Extensionsphase (V14) auf der Skala für Aktivitäten des täglichen Lebens nach Schwab und England mit im Mittel 65 – 70 % im OFF-Zustand und 82 – 85 % im ON-Zustand bewertet (Tabelle 4-85). Zwischen Baseline und V7 gab es nur minimale Verbesserungen um 2 – 5 Prozentpunkte. Es wurden keine relevanten mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt; keine der Behandlungsdifferenzen war statistisch signifikant. Auch bis zum Ende der Extensionsphase gab es nur minimale Änderungen auf ADL-Skala.

4.3.1.3.1.5.4 Teil IV des UPDRS: Dyskinesien

Tabelle 4-86: Ergebnisse für UPDRS Teil IV (Dyskinesie-Score) im ON-Zustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	120 (100) 1,0 (1,49)	118 (98,3) 0,9 (1,36)	118 (98,3) -0,1 (0,0965) [-0,3; 0,1]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 1,0 (1,52)	118 (98,3) 1,0 (1,58)	118 (98,3) 0,1 (0,0973) [-0,1; 0,2]	0,1 (0,1321) [-0,1; 0,4] 0,2876	-

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 1,0 (1,54)	112 (97,4) 1,0 (1,74)	112 (97,4) 0,0 (0,1013) [-0,2; 0,2]	0,1 (0,1342) [-0,1; 0,4] 0,3490	-0,0 (0,1339) [-0,3; 0,2] 0,9118
OL						
Opicapon	494	494 (100) 1,1 (1,61)	493 (99,8) 1,0 (1,43)	493 (99,8) -0,1 (1,23) ³	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; ADL: <i>Activities of Daily Living</i> ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Für die Extension werden MW und SD berichtet.						

Der Dyskinesie-Score lag im Mittel in allen Behandlungsarmen bei ungefähr 1,0 und es wurde keine relevante Änderung von Baseline weder bis zum Ende der doppelblinden Studienphase noch bis zum Ende der Extension gemessen (Tabelle 4-86). Keine der Behandlungsdifferenzen in der doppelblinden Phase war statistisch signifikant. Die Behandlung mit Opicapon ist somit hinsichtlich der Dyskinesien, gemessen mittels UPDRS Teil IV, vergleichbar mit Placebo (LSM_{OPC vs PLC} = 0,1; 95 % KI [-0,1; 0,4]; p = 0,3490) und Entacapon (LSM_{OPC vs ENT} = -0,0; 95 % KI [-0,3; 0,2]; p = 0,9118). Auch bei der Opicapon-Behandlung über einen Zeitraum von 52 Wochen im Rahmen der Extensionsphase wurde keine Änderung im Dyskinesie-Score beobachtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.6 PDSS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von „PDSS“

Studie	Operationalisierung																		
BIPARK-I DB	<p>Die <i>Parkinson's Disease Sleep Scale</i> (PDSS) ist eine spezifische Skala zur Erhebung von Schlafstörungen in Patienten mit PD. Die PDSS wird zur Untersuchung von nächtlichen Symptomen verwendet und sollte an Besuchszeitpunkt V2 und jeweils nach der Erhebung des CGI-C und PGI-C an V5 und V7 ausgefüllt werden.</p> <p>Die Skala des PDSS besteht aus 15 Items mit Werten von 0 bis 10.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Item</th> <th>Abgefragte Aspekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Gesamtqualität des Schlafes</td> </tr> <tr> <td>2 und 3</td> <td>Einschlafstörung und Durchschlafstörung</td> </tr> <tr> <td>4 und 5</td> <td>Nächtliche Rastlosigkeit</td> </tr> <tr> <td>6 und 7</td> <td>Nächtliche Psychose</td> </tr> <tr> <td>8 und 9</td> <td>Nykturie</td> </tr> <tr> <td>10 – 13</td> <td>Nächtliche motorische Symptome</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>Erholung durch Schlaf</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>Tagesschläfrigkeit</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der PDSS-Summenscore ergibt sich als Summenscore aller 15 Fragen und kann Werte von 0 bis 150 einnehmen. Geringere Werte bedeuten eine größere Behinderung hinsichtlich der Schlafstörung. Fehlten ein oder zwei Items, wurden diese mit dem Mittel der nicht-fehlenden Items ersetzt. Sofern weitere Items fehlten, wurde keine Ersetzung vorgenommen und der Score als fehlend eingetragen.</p>	Item	Abgefragte Aspekte	1	Gesamtqualität des Schlafes	2 und 3	Einschlafstörung und Durchschlafstörung	4 und 5	Nächtliche Rastlosigkeit	6 und 7	Nächtliche Psychose	8 und 9	Nykturie	10 – 13	Nächtliche motorische Symptome	14	Erholung durch Schlaf	15	Tagesschläfrigkeit
Item	Abgefragte Aspekte																		
1	Gesamtqualität des Schlafes																		
2 und 3	Einschlafstörung und Durchschlafstörung																		
4 und 5	Nächtliche Rastlosigkeit																		
6 und 7	Nächtliche Psychose																		
8 und 9	Nykturie																		
10 – 13	Nächtliche motorische Symptome																		
14	Erholung durch Schlaf																		
15	Tagesschläfrigkeit																		
BIPARK-I OL	<p>Die Operationalisierung ist dieselbe wie in der doppelblinden Studienphase (s.o.).</p> <p>Der PDSS sollte in der Extensionsphase jeweils nach der Erhebung des CGI-C und PGI-C an Besuchszeitpunkt V11, V13 und V14 ausgefüllt werden.</p>																		
<p>DB: Doppelblind; V: Besuchszeitpunkt; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; PGI-C: Clinician's Global Impression of Change; OL: Offene, einarmige Extension</p>																			

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PDSS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wurde. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PDSS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für PDSS (VAS in cm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline³	Endpunkt⁴	Änderung von Baseline³	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	117 (97,5) 97,5 (24,97)	120 (100) 98,5 (25,81)	117 (97,5) 1,0 (1,7680) [-2,4; 4,5]	-	-
Entacapon 200 mg	120	120 (100) 100,7 (25,46)	118 (98,3) 102,8 (24,98)	118 (98,3) 2,9 (1,7781) [-0,6; 6,4]	1,8 (2,4230) [-2,9; 6,6] 0,4536	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 98,0 (22,19)	113 (98,3) 100,9 (24,05)	112 (97,4) 2,9 (1,8525) [-0,8; 6,5]	1,8 (2,4592) [-3,0; 6,7] 0,4538	0,0 (2,4511) [-4,8; 4,8] 0,9914
OL						
Opicapon	494	491 (99,4) 96,6 (24,29)	488 (98,8) 100,6 (26,39)	485 (98,2) 4,0 (24,33) ⁵	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; ADL: <i>Activities of Daily Living</i> ; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; VAS: Visuelle Analogskala ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Die Werte beziehen sich auf den Baseline-Wert der Studie (Beginn der DB-Phase) ⁴ Endpunkt DB: Ende der DB (V7); Endpunkt OL: Ende der Studie (V14) ⁵ In der offenen Extension werden MW und SD berichtet.						

Bei allen Patienten lagen leichte Schlafstörungen vor. So kann der Summenscore des PDSS Werte von 0 bis 150 einnehmen (größere Werte bedeuten weniger Schlafstörung) und der mittlere Wert der Patienten lag zu Baseline bei 97 – 100 Punkten (Tabelle 4-89). Die Werte waren in den drei Behandlungsarmen vergleichbar. Für Entacapon und Opicapon zeigte sich mit 2,9 Punkten eine Verbesserung des Scores von Baseline bis zum Endpunkt (Ende der doppelblinden Studienphase, V7), die höher war als die von Placebo (Wert von 1,0). Die Behandlungsdifferenz zwischen Opicapon und Placebo bzw. Entacapon und Placebo war statistisch aber nicht signifikant. Opicapon und Entacapon führen zu einer vergleichbaren Verbesserung des Scores von Baseline bis zum Endpunkt.

In der einarmigen Extensionphase lag nach 12 Monaten insgesamt eine Verbesserung des Scores von Baseline (Beginn der Studie) bis zum Ende der Studie (V14) um 4,0 Punkte vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebn ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.7 NMSS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Operationalisierung von „NMSS“

Studie	Operationalisierung																				
BIPARK-I DB	<p>Die <i>Non-motor Symptom Scale</i> (NMSS) ist eine krankheitsspezifisches Instrument zur umfassenden Erhebung von nicht-motorischen Symptomen bei Patienten mit PD durch den behandelnden Prüfartz.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 9 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 [33].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Domäne</th> <th>Abgefragte Aspekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Kardiovaskulär, einschließlich Fallen</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Schlafen/Fatigue</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Stimmung/Wahrnehmung</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Aufmerksamkeit/Gedächtnis</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Gastrointestinaltrakt</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>Harnfunktion</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>Sexualfunktion</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>Sonstiges</td> </tr> </tbody> </table> <p>Erhebungszeitpunkte waren an Besuchszeitpunkt V2 und jeweils nach Erhebung des CGI-C und PGI-C an V5 und V7.</p>	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
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																				
BIPARK-I OL	<p>Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase (s. o.). Erhebungszeitpunkte waren V11, V13 und V14 (jeweils nach Erhebung des CGI-C und PGI-C).</p>																				
<p>DB: Doppelblind; V: Besuchszeitpunkt; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; PGI-C: Clinician's Global Impression of Change; OL: Offene, einarmige Extension</p>																					

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „NMSS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „NMSS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für NMSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Summenscore						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 38,8 (29,20)	120 (100) 32,0 (25,71)	118 (98,3) -5,7 (1,4354) [-8,5; -2,9]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 32,1 (25,09)	117 (97,5) 27,5 (21,82)	116 (96,7) -4,7 (1,4606) [-7,6; -1,9]	1,0 (1,9773) [-2,9; 4,8] 0,6275	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 36,4 (28,02)	113 (98,3) 33,4 (30,23)	112 (97,4) -2,0 (1,5044) [-5,0; 1,0]	3,7 (1,9941) [-0,2; 7,6] 0,0638	2,7 (1,9993) [-1,2; 6,7] 0,1704
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 37,4 (28,24)	489 (99,0) 29,2 (24,77)	484 (98,0) -8,1 (22,34) ³	-	-
Domäne 1: Kardiovaskulär, einschließlich Stürzen						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 1,7 (2,64)	120 (100) 1,3 (2,32)	118 (98,3) -0,4 (0,1519) [-0,7; -0,1]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 1,2 (1,85)	117 (97,5) 1,3 (1,90)	116 (96,7) -0,0 (0,1543) [-0,3; 0,3]	0,3 (0,2089) [-0,1; 0,8] 0,0945	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 1,4 (2,49)	113 (98,3) 1,2 (2,31)	112 (97,4) -0,3 (0,1592) [-0,6; 0,1]	0,1 (0,2111) [-0,3; 0,5] 0,6145	-0,2 (0,2114) [-0,7; 0,2] 0,2496
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 1,4 (2,36)	489 (99,0) 1,1 (1,76)	484 (98,0) -0,4 (2,12) ³	-	-

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Domäne 2: Schlafen/Fatigue						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 8,2 (8,25)	120 (100) 6,1 (5,78)	118 (98,3) -1,6 (0,4112) [-2,4; -0,8]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 6,7 (7,38)	117 (97,5) 5,5 (5,72)	116 (96,7) -1,5 (0,4167) [-2,3; -0,6]	0,1 (0,5648) [-1,0; 1,2] 0,8050	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 7,8 (7,52)	113 (98,3) 6,1 (6,05)	112 (97,4) -1,4 (0,4305) [-2,2; -0,5]	0,2 (0,5702) [-0,9; 1,4] 0,6821	0,1 (0,5717) [-1,0; 1,2] 0,8692
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 7,5 (7,29)	489 (99,0) 5,4 (5,40)	484 (98,0) -2,1 (6,43) ³	-	-
Domäne 3: Stimmung/Wahrnehmung						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 6,7 (7,89)	120 (100) 5,3 (7,07)	118 (98,3) -1,5 (0,5064) [-2,5; -0,5]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 5,6 (7,25)	117 (97,5) 4,4 (5,64)	116 (96,7) -1,4 (0,5155) [-1,2; 0,9]	0,1 (0,6965) [-1,3; 1,5] 0,8718	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 6,0 (7,87)	113 (98,3) 5,8 (8,55)	112 (97,4) -0,2 (0,5319) [-2,4; -0,4]	1,3 (0,7041) [-0,1; 2,7] 0,0611	1,2 (0,7051) [-0,2; 2,6] 0,0870
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 6,7 (8,31)	489 (99,0) 4,8 (7,35)	484 (98,0) -2,0 (7,95) ³	-	-

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Domäne 4: Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 0,4 (1,62)	120 (100) 0,4 (1,71)	118 (98,3) 0,0 (0,1717) [-0,3; 0,4]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 0,2 (0,91)	117 (97,5) 0,3 (1,07)	116 (96,7) 0,1 (0,1740) [-0,3; 0,4]	0,0 (0,2357) [-0,4; 0,5] 0,8492	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 0,4 (1,49)	113 (98,3) 0,7 (3,12)	112 (97,4) 0,3 (0,1801) [-0,0; 0,7]	0,3 (0,2381) [-0,2; 0,7] 0,2693	0,2 (0,2389) [-0,3; 0,7] 0,3608
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 0,3 (1,24)	489 (99,0) 0,5 (2,02)	484 (98,0) 0,2 (1,91) ³	-	-
Domäne 5: Aufmerksamkeit/Gedächtnis						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 3,7 (5,34)	120 (100) 3,0 (4,65)	118 (98,3) -0,7 (0,2678) [-1,2; -0,2]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 3,3 (3,28)	117 (97,5) 2,9 (3,36)	116 (96,7) -0,6 (0,2724) [-1,1; -0,1]	0,1 (0,3678) [-0,6; 0,8] 0,7437	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 4,1 (5,15)	113 (98,3) 4,0 (5,38)	112 (97,4) -0,1 (0,2807) [-0,6; 0,5]	0,6 (0,3719) [-0,1; 1,4] 0,0938	0,5 (0,3731) [-0,2; 1,2] 0,1773
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 3,9 (4,92)	489 (99,0) 3,4 (4,91)	484 (98,0) -0,5 (4,41) ³	-	-

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Domäne 6: Gastrointestinaltrakt						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 4,3 (4,61)	120 (100) 3,6 (4,12)	118 (98,3) -0,4 (0,2434) [-0,9; 0,1]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 3,9 (4,68)	117 (97,5) 3,4 (4,56)	116 (96,7) -0,3 (0,2471) [-0,8; 0,2]	0,1 (0,3345) [-0,6; 0,8] 0,7624	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 4,0 (4,97)	113 (98,3) 3,6 (4,48)	112 (97,4) -0,3 (0,2552) [-0,8; 0,2]	0,1 (0,3382) [-0,5; 0,8] 0,7325	0,0 (0,3388) [-0,7; 0,7] 0,9659
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 4,1 (4,57)	489 (99,0) 3,1 (3,84)	484 (98,0) -0,9 (3,65) ³	-	-
Domäne 7: Harnfunktion						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 5,7 (6,07)	120 (100) 5,4 (5,36)	118 (98,3) -0,1 (0,3360) [-0,8; 0,6]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 4,4 (4,93)	117 (97,5) 4,3 (4,88)	116 (96,7) -0,2 (0,3417) [-0,8; 0,5]	-0,1 (0,4626) [-1,0; 0,8] 0,8641	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 5,7 (7,04)	113 (98,3) 5,6 (6,98)	112 (97,4) 0,2 (0,3523) [-0,4; 0,9]	0,3 (0,4666) [-0,6; 1,3] 0,4660	0,4 (0,4686) [-0,5; 1,3] 0,3710
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 5,6 (6,38)	489 (99,0) 4,8 (5,41)	484 (98,0) -0,7 (5,49) ³	-	-
Domäne 8: Sexualfunktion						
DB						
Placebo	120	117 (97,5) 2,9 (4,76)	119 (99,2) 3,0 (4,80)	117 (97,5) 0,1 (0,2476) [-0,4; 0,6]	-	-

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 2,8 (5,04)	117 (97,5) 2,0 (4,02)	116 (96,7) -0,7 (0,2499) [-1,2; -0,2]	-0,8 (0,3377) [-1,4; -0,1] 0,0246	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 2,0 (3,65)	113 (98,3) 2,0 (3,88)	112 (97,4) -0,0 (0,2595) [-0,5; 0,5]	-0,1 (0,3422) [-0,8; 0,6] 0,7442	0,6 (0,3421) [-0,0; 1,3] 0,0581
OL						
Opicapon	494	488 (98,8) 3,0 (5,26)	489 (99,0) 2,7 (4,90)	483 (97,8) -0,4 (4,09) ³	-	-
Domäne 9: Sonstiges						
DB						
Placebo	120	118 (98,3) 5,1 (6,12)	120 (100) 3,9 (5,38)	118 (98,3) -0,8 (0,3238) [-1,5; -0,2]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 4,0 (4,70)	117 (97,5) 3,5 (4,44)	116 (96,7) -0,5 (0,3287) [-1,2; 0,1]	0,3 (0,4453) [-0,6; 1,2] 0,4701	-
Opicapon 50 mg	115	114 (99,1) 5,0 (5,88)	113 (98,3) 4,3 (5,82)	112 (97,4) -0,3 (0,3394) [-1,0; 0,3]	0,5 (0,4494) [-0,4; 1,4] 0,2485	0,2 (0,4511) [-0,7; 1,1] 0,6621
OL						
Opicapon	494	489 (99,0) 4,8 (5,56)	489 (99,0) 3,4 (4,89)	484 (98,0) -1,4 (4,74) ³	-	-
<p>N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; ADL: <i>Activities of Daily Living</i>; NMSS: Non-Motor Symptom Scale</p> <p>¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate)</p> <p>² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität</p> <p>³ Für die Extensionsphase wurden MW und SD berichtet.</p>						

Es zeigen sich keine Änderungen in der NMSS bei Behandlung mit Entacapon oder Opicapon im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-92). Dementsprechend konnte auch kein Unterschied zwischen der Therapie mit Opicapon und Entacapon festgestellt werden. Bis zum Ende der offenen Extensionsphase wurde eine leichte numerische Verbesserung der Skala beobachtet, insgesamt ist aber festzuhalten, dass die Behandlung mit Opicapon weder zur einer Verbesserung noch zu einer Verschlechterung der nicht motorischen Symptome, gemessen mittels NMSS, führt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebn ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.8 PDQ-39 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung von „PDQ-39“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Der <i>Parkinson's Disease Questionnaire</i> (PDQ-39) ist ein validierter, krankheitsspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität, der physische, psychische und soziale Aspekte und das Wohlbefinden des Patienten abfragt, die durch PD beeinträchtigt werden. Es handelt sich um den weitest verbreitetsten PD-spezifischen Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitsstatus.</p> <p>Der Fragebogen beinhaltet 39 Items, die acht Aspekte der Lebensqualität (Mobilität, Alltagsaktivitäten, emotionales Wohlbefinden, Stigma, soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und körperliches Unbehagen) abdecken. Die 5 Antwortkategorien erhalten dabei die folgende Kodierung: 0 = niemals, 1 = selten, 2 = manchmal, 3 = häufig, 4 = immer oder kann ich überhaupt nicht.</p> <p>Jede der acht Subskalen kann Werte von 0 bis 100 einnehmen, wobei geringere Werte einen als besser wahrgenommenen Gesundheitszustand bedeuten (Skalenrohwert x 100 / maximaler Skalenwert). Der Summenscore ergibt sich aus dem Mittelwert der oben genannten acht Subskalen.</p> <p>Der Fragebogen sollte an Besuchszeitpunkt V2 und jeweils nach Erhebung des CGI-C und PGI-C an V5 und V7 ausgefüllt werden.</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase (s. o.). Er soll jeweils nach Erhebung des CGI-C und PGI-C an V11, V13 und V14 ausgefüllt werden.
<p>DB: Doppelblind; PDQ-39: <i>Parkinson's Disease Questionnaire</i>; V: Besuchszeitpunkt; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; PGI-C: Clinician's Global Impression of Change; OL: Offene, einarmige Extension</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „PDQ-39“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch
¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wurde. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PDQ-39“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für PDQ-39 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:
ANCOVA-Modell

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
DB						
Placebo	120	120 (100) 34,1 (15,80)	120 (100) 31,1 (15,20)	120 (100) -2,6 (0,8942) [-4,4; -0,9]	-	-
Entacapon 200 mg	120	119 (99,2) 30,5 (13,97)	118 (98,3) 27,0 (15,75)	117 (97,5) -4,0 (0,9188) [-5,8; -2,2]	-1,3 (1,2368) [-3,8; 1,1] 0,2786	-
Opicapon 50 mg	115	115 (100) 32,0 (13,81)	113 (98,3) 29,3 (14,10)	113 (98,3) -2,8 (0,9457) [-4,6; -0,9]	-0,1 (1,2486) [-2,6; 2,3] 0,9047	1,2 (1,2520) [-1,3; 3,7] 0,3415

BIPARK-I	FAS	Baseline	Ende der DB-Phase	Änderung von Baseline	Behandlungs-differenz zu Placebo	Behandlungs-differenz zu Entacapon
Behandlung	N	n (%) MW (SD)	n (%) MW (SD)	n (%) LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
OL						
Opicapon	494	494 (100) 33,6 (14,57)	487 (98,6) 30,3 (16,43) ³	487 (98,6) -3,4 (12,89) ³	-	-
N: Anzahl Patienten (ohne fehlende Werte); LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler des LSM; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall des LSM; FAS: Full-Analysis-Set; ADL: <i>Activities of Daily Living</i> ; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39 ¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate) ² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität ³ Für die Extension wurden MW und SD berichtet.						

Die Behandlung mit Entacapon oder Opicapon führt numerisch zu einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität; der Unterschied zu Placebo ist aber nicht signifikant (Tabelle 4-95). Dementsprechend liegt auch keine klinisch relevante Behandlungsdifferenz in der Lebensqualität zwischen Opicapon und Entacapon vor. Über den Zeitraum von einem Jahr der Extensionsphase verbesserte sich die Lebensqualität der Patienten ebenfalls, sodass davon auszugehen ist, dass die Behandlung mit Opicapon zu einer leichten Verbesserung der Lebensqualität führt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten

(vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u> einschließlich schwerwiegender UE (SUE) wurden zu jedem Besuchszeitpunkt von V1 bis 2 Wochen nach der letzten Einnahme der Medikation (PSV) durch den Prüfarzt mittels eines nichtstrukturierten Interviews erhoben.</p> <p>Ein UE ist jegliches unerwartetes medizinisches Ereignis in einem Patienten, der ein medizinisches Produkt verabreicht bekommen hat, und es muss nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. UE können Symptome, Anzeichen oder klinisch relevante, abnormale Laborwerte sein, die während der Studie auftreten. Jegliche Verschlechterung eines zuvor schon vorhandenen Zustands, die während der Studie auftritt, ist ebenfalls ein UE.</p> <p>Jedes UE wird mit Verweis auf Intensität, Datum des Auftretens, Dauer, Frequenz, Behandlung und Ausgang dokumentiert. Außerdem wird jedes UE als schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend klassifiziert. Der Prüfarzt beurteilt darüber hinaus, ob das UE mit der Studienmedikation in Zusammenhang steht (<i>drug related; adverse drug reaction</i>) oder nicht. Änderung von UE und das Datum des Endes eines UE müssen dokumentiert werden.</p> <p>Chirurgische Eingriffe, die bereits vor Eintritt in die Studie geplant waren, werden nicht als UE betrachtet, sofern der Zustand/die Zustände vor Einschluss in die Studie bekannt waren und dies in dem Krankheitsgeschichte des Patienten dokumentiert ist.</p> <p><u>TEAE (Treatment-emergent Adverse Events)</u></p> <p>TEAE sind definiert als alle UE, deren Beginn oder Verschlechterung nach der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zwei Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (PSV) auftreten.</p> <p><u>SUE (Schwerwiegende UE)</u></p> <p>Ein SUE ist jegliches UE, das der Patient während der Studiendurchführung erfährt, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> – im Tode endet. – lebensbedrohlich ist, d. h. ein Ereignis, bei dem der Patient drohte zu sterben; dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tode hätte führen können, wäre es schwerwiegender gewesen. – stationäre Hospitalisierung oder einen verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus zur Folge hat. Stationär bedeutet, dass mindestens eine Übernachtung vorliegt. Die folgende Krankenhausaufenthalte werden nicht als SUE gewertet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung oder ein verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Maßnahme, die das Studienprotokoll vorsieht. ▪ Hospitalisierung oder ein verlängerter Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Routinemaßnahme, der das Zentrum folgt (z. B. Entfernen eines Stents nach einer Operation).

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hospitalisierung für einen Kontrollbesuch, jährliche Untersuchung oder soziale Gründe. ▪ Frei gewählter Krankenhausaufenthalt aufgrund eines bereits vorhandenen Zustands, der sich nicht verschlechtert hat (z. B. freiwillige Hospitalisierung für eine Knieoperation aufgrund einer schon vorher vorhandenen Osteoarthritis des Knies, die sich nicht während der Studie verschlechtert hat) <ul style="list-style-type: none"> – in dauerhafter oder signifikanter Behinderung/Arbeitsunfähigkeit resultiert. – eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler zur Folge hat. – einen jeglichen anderen medizinisch wichtigen Zustand darstellt. Medizinisches Urteilsvermögen sollte herangezogen werden, um zu entscheiden ob ein UE als schwerwiegend eingestuft wird. Wichtige UE, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht im Tode oder in Hospitalisierung enden, aber den Patienten gefährden könnten oder ein Eingreifen benötigen um eines oder mehrere der oben genannten Ereignisse zu verhindern, sollten ebenfalls als schwerwiegend in Erwägung gezogen werden. <p><u>Einteilung nach Schweregrad</u></p> <p>Die maximale Intensität der UE wird durch den Prüfarzt wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mild: Der Patient spürt das Symptom, kann es aber leicht tolerieren. – Moderat: Der Patient verspürt genug Unwohlsein, dass seine normalen Aktivitäten beeinflusst werden. – Schwer: Der Patient ist arbeitsunfähig und kann seine normalen Aktivitäten nicht mehr ausüben. <p><u>Kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation</u></p> <p>Die Beurteilung des kausalen Zusammenhangs eines UE mit der Studienmedikation ist eine klinische Entscheidung durch den Prüfarzt, die auf allen vorhandenen Informationen basiert, die zum Zeitpunkt der Vervollständigung des eCRF vorliegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nicht zusammenhängend (<i>not related</i>): Eine Reaktion, zu der ausreichend Informationen vorliegen, die anzeigen, dass deren Ursache nicht mit der Studienmedikation zusammenhängt. – Unwahrscheinlich (<i>unlikely</i>): Ein klinisches Ereignis (einschließlich Auffälligkeiten in Laborwerten) mit einem zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung des Medikaments, der einen kausalen Zusammenhang unwahrscheinlich erscheinen lässt und bei der andere Medikamente, Chemikalien oder die eigentliche Erkrankung plausible Erklärungen bieten. – Möglich (<i>possible</i>): Ein klinisches Ereignis (einschließlich Auffälligkeiten in Laborwerten) mit einem angemessenen Zeitabstand zur Einnahme der Studienmedikation, das aber auch durch die eigentliche Erkrankung oder andere Medikamente und Chemikalien erklärt werden könnte und bei dem Informationen zum Medikamentenabsetzen nicht vorliegen oder unklar sind. – Wahrscheinlich (<i>probable</i>): Ein klinisches Ereignis (einschließlich Auffälligkeiten in Laborwerten) mit einem angemessenen Zeitabstand zur Einnahme der Studienmedikation, wobei es unwahrscheinlich ist, dass das Ereignis auf die eigentliche Erkrankung oder andere Medikamente oder Chemikalien zurückzuführen ist. Das Ereignis folgt einer klinisch sinnvollen Antwort auf das Absetzen der Medikation (<i>de-challenge</i>); Informationen über eine Wiederaufnahme der Medikation (<i>re-challenge</i>) sind nicht notwendig um diese Definition zu erfüllen. – Definitiv (<i>definite</i>): Eine Reaktion, die einem angemessenen Zeitabstand zur Einnahme der Studienmedikation folgt oder bei der der Medikamentenlevel in Körperflüssigkeiten oder Gewebe nachgewiesen wurde und einem bekannten oder zu erwartenden Antwortschema auf die Medikation folgt: Dies wird durch Verbesserung nach Absetzen der Medikation oder Verringerung der Dosis und Wiederauftreten nach wiederholter Exposition zur Medikation (<i>re-challenge</i>) bestätigt.

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase (s. o.).
DB: Doppelblind; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende UE; TEAE: UE, die während der Einnahme der Studienmedikation auftreten (<i>Treatment-emergent Adverse Events</i>) PSV: Follow-up Besuchszeitpunkt nach der Studie (<i>Post-study visit</i>); OL: Offene, einarmige Extension	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wird. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB-Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen

könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.9.1 Todesfälle, Gesamtrate, SUE, Abbruch aufgrund von UE

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK- I (Safety-Set)	N	Anzahl Resp. ¹	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ⁴	ARR [95 % KI] p-Wert ⁵	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert ⁴	ARR [95 % KI] p-Wert ⁵
Anzahl Todesfälle								
DB								
Placebo	121	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-
OL								
Opicapon	495	11 (2,2)	-	-	-	-	-	-
Anzahl Patienten mit ≥ 1 TEAE (UE)								
DB								
Placebo	121	60 (49,6)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	69 (56,6)	1,32 [0,80; 2,19] 0,2524	1,14 [0,90; 1,45] 0,2780	0,070 [-0,055; 0,195] 0,2751	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	62 (53,9)	1,19 [0,71; 1,98] 0,3176	1,09 [0,85; 1,39] 0,5062	0,043 [-0,084; 0,171] 0,5058	0,90 [0,54; 1,50] 0,9429	0,95 [0,76; 1,20] 0,6828	-0,026 [-0,153; 0,100] 0,6823
OL								
Opicapon	495	337 (68,1)	-	-	-	-	-	-

BIPARK- I (Safety-Set) Behandlung	N	Anzahl Resp. ¹ n (%)	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR	RR	ARR	OR	RR	ARR
			[95 % KI] p-Wert ²	[95 % KI] p-Wert ⁴	[95 % KI] p-Wert ⁵	[95 % KI] p-Wert ²	[95 % KI] p-Wert ⁴	[95 % KI] p-Wert ⁵
Anzahl Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem TEAE (SUE)								
DB								
Placebo	121	6 (5,0)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	8 (6,6)	1,35 [0,45; 4,00] 0,5532	1,32 [0,47; 3,70] 0,5942	0,016 [-0,043; 0,075] 0,5924	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	4 (3,5)	0,69 [0,19; 2,51] 0,7551	0,70 [0,20; 2,42] 0,5749	-0,015 [-0,066; 0,036] 0,5706	0,51 [0,15; 1,75] 0,3079	0,53 [0,16; 1,71] 0,2893	-0,031 [-0,086; 0,024] 0,2746
OL								
Opicapon	495	48 (9,7)	-	-	-	-	-	-
Anzahl Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Therapie abgebrochen haben								
DB								
Placebo	121	8 (6,6)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	8 (6,6)	0,99 [0,36; 2,73] 0,9928	0,99 [0,38; 2,56] 0,9864	-0,001 [-0,063; 0,062] 0,9864	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	5 (4,3)	0,64 [0,20; 2,02] 0,3742	0,66 [0,22; 1,95] 0,4501	-0,023 [-0,081; 0,035] 0,4433	0,65 [0,21; 2,04] 0,6689	0,66 [0,22; 1,97] 0,4591	-0,022 [-0,080; 0,036] 0,4522
OL								
Opicapon	495	27 (5,5) ³	-	-	-	-	-	-
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; OPC: Opicapon; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; OL: Offene, einarmige Studienphase; DB: Doppelblinde Studienphase								
¹ Responder: Patienten mit mindestens einem TEAE je nach Definition.								
² p-Wert für das Odds Ratio aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Region								
³ Drei der Patienten brachen die Studie aufgrund eines UE ab, das bereits in der DB-Phase einsetzte.								
⁴ p-Wert für das Risk Ratio aus dem Relative Risk Test								
⁵ p-Wert für die Absolute Risikoreduktion aus dem Proportion Difference Test								

Es sind keine Todesfälle in der doppelblinden Studienphase (DB) aufgetreten (Tabelle 4-98). Außerdem lagen keine relevanten bzw. statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Auftretens von TEAE, SUE oder Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE während der DB-Phase vor.

In der offenen Extension, in der alle Patienten Opicapon erhielten, traten insgesamt elf Todesfälle auf, wovon keiner als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurde. Es handelt sich bei der Population von BIPARK-I generell um Patienten, die teilweise älter als 70 Jahre sind. Die Todesursachen der elf Patienten waren Infektionen der Atemwege, Pneumonie, Herzerkrankungen, Herzinfarkt, Embolien, Krebs und dessen Folgeerkrankungen, ein Multiorganversagen und ein plötzlicher Tod ohne diskrete Ursache.

In der Tendenz lag während der DB-Phase bezüglich der unerwünschten Ereignisse ein Vorteil für die Behandlung mit Opicapon vor; so wurden dort im Vergleich zu Entacapon und teilweise auch zu Placebo weniger Patienten mit mind. einem TEAE (vs. ENT: OR: 0,90; 95 % KI [0,54; 1,50]; $p = 0,9429$), SUE (vs. ENT: 0,51; 95 % KI [0,15; 1,75]; $p = 0,3079$) oder Studienabbrüchen aufgrund von TEAE (vs. ENT: 0,65; 95 % KI [0,21; 2,04]; $p = 0,6689$) beobachtet. Dies verdeutlicht, dass mit Opicapon eine sehr verträgliche Behandlungsalternative für PD-Patienten vorliegt, deren Sicherheitsprofil sich nicht maßgeblich von Placebo oder Entacapon unterscheidet.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Zeitverlauf in der Extensionsphase ab OL-Baseline (V7)

Zeitabschnitt [Woche #] ³	Patienten mit UE [n (%)] ^{1,2}	Patienten unter Risiko [N]
1 – 3	149 (30,1)	495
4 – 6	79 (16,1)	492
7 – 9	81 (16,6)	488
10 – 12	27 (5,6)	483
13 – 15	30 (6,3)	479
16 – 18	67 (14,1)	476
19 – 21	15 (3,2)	471
22 – 24	18 (3,8)	468
25 – 27	33 (7,1)	466
28 – 30	42 (9,0)	465
31 – 33	35 (7,6)	462
34 – 36	19 (4,2)	455
37 – 39	17 (3,7)	454
40 – 42	21 (4,6)	452
43 – 45	36 (8,0)	452
46 – 48	47 (10,4)	450
49 – 51	23 (5,3)	438
52 oder später	72 (17,9)	403

n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten unter Risiko; #: Nummer; UE: unerwünschtes Ereignis
¹ Es handelt sich um TEAE (Treatment-emergent UE), d. h. UE, die während der Behandlung mit Opicapon auftraten (näheres s. Operationalisierung der UE).
² Der prozentuale Anteil wurde mit der Gesamtzahl der Patienten unter Risiko in dem jeweiligen Zeitabschnitt berechnet.
³ Relativ zu V7 (OL-Baseline = Woche 0)

Generell nahm das Auftreten an UE im Laufe der offenen Extensionsphase ab. Die höchste Inzidenz war zwischen Woche 1 und 3 nach Beginn der Extension und anschließend verringerte sie sich entweder oder blieb stabil (Tabelle 4-99). Eine Zunahme über den prozentualen Anteil zu Beginn von 30 % wurde zu keinem Zeitpunkt in der Studie wieder erreicht.

4.3.1.3.1.9.2 UE nach SOC und PT nach Frequenz

In der Regel werden nur die UE detailliert dargestellt, die ab einem relevanten Anteil der Studienteilnehmer auftraten. Im Studienprotokoll von BIPARK-I wurde der Schwellenwert „UE bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Studienarm“ definiert. Dies trifft im Falle von BIPARK-I lediglich auf „Dyskinesien“ vor und dieses UE wird gesondert in Abschnitt 4.3.1.3.1.10 dargestellt und diskutiert.

Um trotzdem weitere Details zu den aufgetretenen Nebenwirkungen darzustellen, werden ergänzend diejenigen UE deskriptiv beschrieben, die bei mehr als 3 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC (nach Schweregrad) und PT bei $\geq 3\%$ der Patienten (DB in mind. einem Arm, bezogen auf PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK-I (Safety-Set)	DB			OL
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon
Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	n (%) N = 121	n (%) N = 122	n (%) N = 115	n (%) N = 495
Patienten mit ≥ 1 TEAE	60 (49,6)	69 (56,6)	62 (53,9)	337 (68,1)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (20,7)	23 (18,9)	27 (23,5)	150 (30,3)
mild	16 (13,2)	15 (12,3)	21 (18,3)	96 (19,4)
moderat	6 (5,0)	9 (7,4)	12 (10,4)	74 (14,9)
schwer	4 (3,3)	1 (0,8)	3 (2,6)	15 (3,0)
Dyskinesie n (%)	5 (4,1)	10 (8,2)	18 (15,7)	72 (14,5)
Schwindelgefühl n (%)	1 (0,8)	5 (4,1)	3 (2,6)	8 (1,6)
Kopfschmerzen n (%)	3 (2,5)	3 (2,5)	4 (3,5)	8 (1,6)
Somnolenz n (%)	2 (1,7)	-	2 (1,7)	7 (1,4)
Tremor n (%)	-	-	-	16 (3,2)
Verschlechterung der PD n (%)	-	-	-	33 (6,7)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (9,9)	10 (8,2)	18 (15,7)	72 (14,5)
mild	11 (9,1)	7 (5,7)	10 (8,7)	47 (9,5)
moderat	1 (0,8)	4 (3,3)	12 (10,4)	35 (7,1)
schwer	-	-	3 (2,6)	4 (0,8)

BIPARK-I (Safety-Set)	DB			OL
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon
Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Schlaflosigkeit n (%)	1 (0,8)	7 (5,7)	7 (6,1)	23 (4,6)
Halluzinationen n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,9)	8 (1,6)
Angst n (%)	4 (3,3)	2 (1,6)	2 (1,7)	11 (2,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (9,1)	3 (2,5)	5 (4,3)	28 (5,7)
mild	7 (5,8)	2 (1,6)	4 (3,5)	22 (4,4)
moderat	4 (3,3)	2 (1,6)	1 (0,9)	7 (1,4)
schwer	1 (0,8)	-	-	-
Hyperhidrosis n (%)	4 (3,3)	1 (0,8)	-	5 (1,0)
Gefäßerkrankungen	5 (4,1)	9 (7,4)	4 (3,5)	41 (8,3)
mild	3 (2,5)	8 (6,6)	4 (3,5)	30 (6,1)
moderat	2 (1,7)	1 (0,8)	-	9 (1,8)
schwer	-	-	-	5 (1,0)
Orthostatische Hypotonie n (%)	-	-	-	16 (3,2)
Hypertonie n (%)	3 (2,5)	2 (1,6)	2 (1,7)	14 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	17 (14,0)	12 (9,8)	6 (5,2)	58 (11,7)
mild	8 (6,6)	9 (7,4)	6 (5,2)	35 (7,1)
moderat	10 (8,3)	6 (4,9)	2 (1,7)	24 (4,8)
schwer	-	-	-	4 (0,8)
Muskelspasmen n (%)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,9)	2 (0,4)
Rückenschmerzen n (%)	6 (5,0)	1 (0,8)	-	23 (4,6)
Untersuchungen	5 (4,1)	10 (8,2)	8 (7,0)	54 (10,9)
mild	2 (1,7)	9 (7,4)	7 (6,1)	43 (8,7)
moderat	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,9)	12 (2,4)
schwer	1 (0,8)	-	1 (0,9) ¹	1 (0,2)
Gewicht erniedrigt n (%)	-	2 (1,6)	2 (1,7)	13 (2,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (3,3)	5 (4,1)	3 (2,6)	21 (4,2)
mild	3 (2,5)	4 (3,3)	-	11 (2,2)
moderat	2 (1,7)	2 (1,6)	-	12 (2,4)
schwer	1 (0,8)	-	-	4 (0,8)
Sturz n (%)	3 (2,5)	5 (4,1)	1 (0,9)	13 (2,6)

BIPARK-I (Safety-Set) Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	DB			OL
	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (9,1)	11 (9,0)	7 (6,1)	79 (16,0)
mild	9 (7,4)	9 (7,4)	5 (4,3)	54 (10,9)
moderat	2 (1,7)	2 (1,6)	2 (1,7)	27 (5,5)
schwer	-	-	-	6 (1,2)
Nasopharyngitis n (%)	5 (4,1)	2 (1,6)	1 (0,9)	16 (3,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (11,6)	20 (16,4)	19 (16,5)	65 (13,1)
mild	9 (7,4)	15 (12,3)	12 (10,4)	38 (7,7)
moderat	6 (5,0)	6 (4,9)	8 (7,0)	30 (6,1)
schwer	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,9)	6 (1,2)
Übelkeit n (%)	2 (1,7)	8 (6,6)	3 (2,6)	7 (1,4)
Obstipation n (%)	3 (2,5)	5 (4,1)	7 (6,1)	15 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (5,8)	7 (5,7)	5 (4,3)	78 (15,8)
mild	3 (2,5)	6 (4,9)	3 (2,6)	28 (5,7)
moderat	4 (3,3)	2 (1,6)	2 (1,7)	48 (9,7)
schwer	-	-	-	9 (1,8)
Verringerung des Effekts der Medikation n (%)	3 (2,5)	3 (2,5)	2 (1,7)	60 (12,1)

N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred term*); TEAE: *Treatment-emergent adverse event(s)*; OL: Offene, einarmige Extension; DB: Doppelblinde Studienphase, SOC: Systemorganklasse
- UE ist bei $\leq 3\%$ der Patienten mind. eines Arms der DB-Phase aufgetreten (bezogen auf PT)
¹ PT Gewicht erniedrigt

Hierbei handelte es sich in der doppelblinden Studienphase – abgesehen von Dyskinesien – in der DB-Phase vorwiegend um Obstipation, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Rückenschmerzen ($\geq 5\%$ der Patienten, d. h. ≥ 6 Patienten in einem Arm mit Ereignis). Hinsichtlich Schlaflosigkeit und Obstipation scheint eine Tendenz zu einem geringen Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon zu Ungunsten von Opicapon vorzuliegen, dieser ist aber marginal und klinisch nicht relevant (1,6 bzw. 2 Prozentpunkte Gruppenunterschied). Rückenschmerzen traten nahezu ausschließlich in der Placebo-Gruppe auf; in der offenen Extension wurden sie von knapp 5 % der Patienten berichtet. Hinsichtlich der Übelkeit liegt mit einem Unterschied von 4 Prozentpunkten eine Tendenz zu einem Vorteil für Opicapon vor, zumal dieses UE in der Extension bei weniger als 3 % der Patienten vorkam. Aufgrund der dennoch insgesamt sehr geringen Ereignisrate wird aber von einer weiteren statistischen Analyse der UE nach SOC und PT abgesehen, zumal diese auch nicht im Studienprotokoll präspezifiziert war.

In der offenen Studienphase wurde vermehrt eine Verschlechterung der PD berichtet. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die Krankheitsprogression zurückzuführen und nicht auf die Anwendung von Opicapon. Auch die beobachtete Verringerung des Effekts der Medikation in der Extensionsphase ist vermutlich auf die Progression der PD zurückzuführen.

Ein Anstieg der Leberwerte und von Diarrhoe – unerwünschte Ereignisse, die bei anderen Medikamenten der Wirkstoffklasse COMT-Hemmer aufgetreten sind – wurde sowohl in der DB- als auch in der OL-Phase der Studie bei weniger als 3 % der Patienten beobachtet (Tabelle 4-100 und Tabelle 4-101). So wurde eine Alaninaminotransferase-Erhöhung bei einem Patienten der Opicapon-Gruppe und Aspartataminotransferase-Erhöhung bei je einem Patienten der Opicapon- und der Entacapon-Gruppe in der DB-Phase dokumentiert. Diarrhoe wurde bei zwei Patienten der Placebo-Gruppe (1,7 %), bei drei Patienten der Entacapon-Gruppe (2,5 %) und bei einem Patienten der Opicapon-Gruppe (0,9 %) in der DB-Phase berichtet (Tabelle 4-101). In der Extension wiesen insgesamt 2,3 % der Patienten erhöhte Leberwerte auf, wobei die Mehrzahl einer GGT-Erhöhung zuzuschreiben war. Diarrhoe wurde lediglich von vier Patienten (0,8 %) in einem Zeitraum von einem Jahr berichtet.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT Aminotransferase- bzw. GGT-Erhöhung und Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK-I (Safety-Set) Bevorzugter Begriff (PT)	DB			OL
	Placebo N = 121	Entacapon 200 mg N = 122	Opicapon 50 mg N = 115	Opicapon N = 495
ALT-Erhöhung n (%)	-	-	1 (0,9)	2 (0,4)
AST-Erhöhung n (%)	-	1 (0,8)	1 (0,9)	4 (0,8)
GGT-Erhöhung n (%)	2 (1,7)	1 (0,8)	-	7 (1,4)
Diarrhoe n (%)	2 (1,7)	3 (2,5)	1 (0,9)	4 (0,8)

N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred term*); TEAE: *Treatment-emergent adverse event(s)*; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; DB: Doppelblinde Studienphase; OL: Offene, einarmige Studienphase

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) im Opicapon-Arm während der DB-Phase waren je ein Ereignis Obstipation, koronare Herzerkrankung, Dyskinesie und ein Leistenbruch (Tabelle 4-102). In der Extension sind je ein Fall koronarer Herzerkrankung, instabiler Angina pectoris, infektiöser Cholezystitis, einer Gallensteinmigration und einer Lungenembolie sowie zwei Fälle von Hypertonie aufgetreten, die als schwerwiegend eingestuft wurden.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für SUE nach PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK-I (Safety-Set)	Placebo	Entacapon 200 mg	Opicapon 50 mg	Opicapon (OL)
Bevorzugter Begriff (PT)	N = 121	N = 122	N = 115	N = 495
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Obstipation	-	-	1 (0,9)	-
koronare Herzerkrankung	-	-	1 (0,9)	1 (0,2)
Dyskinesie	-	-	1 (0,9)	-
Anstieg von Leberenzymen	1 (0,8)	-	-	-
Angina pectoris, instabil	-	1 (0,8)	-	1 (0,2)
Rückenschmerzen	1 (0,8)	-	-	-
Gutartige Neubildung des Ohres	-	1 (0,8)	-	-
Infektiöse Cholezystitis	-	1 (0,8)	-	1 (0,2)
Gallensteinmigration	-	1 (0,8)	-	1 (0,2)
Muskelquetschung	-	1 (0,8)	-	-
Cor pulmonale akut	-	1 (0,8)	-	-
Duodenitis	1 (0,8)	-	-	-
Erysipel	-	1 (0,8)	-	-
Sturz	-	2 (1,6)	-	-
Oberschenkelfraktur	-	1 (0,8)	-	-
Gastritis	1 (0,8)	-	-	-
Akute Hepatitis	1 (0,8)	-	-	-
Hypertonie	1 (0,8)	-	-	2 (0,4)
Fastertrinken	1 (0,8)	-	-	-
Orthostatische Hypotension	-	1 (0,8)	-	-
Akute Pankreatitis	1 (0,8)	-	-	-
Lungenembolie	-	1 (0,8)	-	1 (0,2)
Oberflächlich spreitendes Melanom Stadium unbekannt	1 (0,8)	-	-	-
Entzündung der Harnwege	-	1 (0,8)	-	-
Sehverschlechterung	1 (0,8)	-	-	-

N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Ereignisse; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred term*); TEAE: *Treatment-emergent adverse event(s)*; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase

Insgesamt sind nur sehr wenige UE aufgetreten, die zum Therapieabbruch geführt haben, wobei unter Behandlung mit Opicapon etwas weniger Patienten die Studie abbrachen als in den anderen beiden Studienarmen (Tabelle 4-103). Im Gegensatz zu Entacapon, wo zwei Fälle an Diarrhoe zum Therapieabbruch führten, trat dies bei Opicapon nicht auf. Auch ein Anstieg von Leberenzymwerten, der bei einem anderen Medikament der Wirkstoffklasse COMT-Hemmer beobachtet wurde, hat bei Opicapon zu keinem Therapieabbruch geführt, sondern lediglich bei einem Patienten in der Placebogruppe.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach PT, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK-I (Safety-Set)	Placebo (DB)	Entacapon (DB) 200 mg	Opicapon (DB) 50 mg	Opicapon (OL)
TEAE, die zum Therapieabbruch führten (Bevorzugter Begriff)	N = 121 n (%)	N = 122 n (%)	N = 115 n (%)	N = 495 n (%)
Patienten mit ≥ 1 TEAE, das zum vorzeitigen Therapieabbruch geführt hat	8 (6,6)	8 (6,6)	5 (4,3)	27 (5,5) ¹
Anstieg von Leberenzymen	1 (0,8)	-	-	-
Hypertonie	1 (0,8)	-	-	-
Palpitationen	-	-	1 (0,9)	-
Halluzinationen	-	-	1 (0,9)	1 (0,2)
Geschmacksstörung	-	-	1 (0,9)	-
Dyspepsie	-	-	1 (0,9)	-
Halluzination, akustisch	-	-	1 (0,9)	-
Angina pectoris, instabil	-	1 (0,8)	-	-
Akinesie	-	1 (0,8)	-	-
Diarrhoe	1 (0,8)	2 (1,6)	-	-
Arzneimittelwirkung abgeschwächt	1 (0,8)	1 (0,8)	-	-
Duodenitis	1 (0,8)	-	-	-
Enuresis	-	1 (0,8)	-	-
Freezing-Phänomen	1 (0,8)	-	-	-
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	-	1 (0,8)	-	-
Gastritis	1 (0,8)	-	-	-
Akute Hepatitis	1 (0,8)	-	-	-
Kopfschmerzen	1 (0,8)	-	-	-
Hypotonie	1 (0,8)	-	-	-
Motorische Funktionsstörung	1 (0,8)	-	-	-
Akute Pankreatitis	1 (0,8)	-	-	-
Hypersalivation	1 (0,8)	-	-	-
Synkope	-	1 (0,8)	-	-

BIPARK-I (Safety-Set)	Placebo (DB)	Entacapon (DB) 200 mg	Opicapon (DB) 50 mg	Opicapon (OL)
Tremor	1 (0,8)	-	-	-
Entzündung der Harnwege	-	1 (0,8)	-	-
Gewichtsverlust	-	1 (0,8)	-	-

PT: Bevorzugter Begriff (Preferred term); n: Anzahl der Ereignisse

¹ Das in der OL-Phase häufigste TEAE, das zum Therapieabbruch führte, waren Dyskinesien (n = 4; 0,8 %). Alle anderen Ereignisse traten mit einer Inzidenz von n = 1 (0,2 %) auf.

Insgesamt weist sich Opicapon somit als sicheres und gut verträgliches Arzneimittel aus, bei dessen Anwendung unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Entacapon tendentiell seltener auftreten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebens ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses: Dyskinesien – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Operationalisierung von „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“

Studie	Operationalisierung
BIPARK-I DB	<p>Dyskinesien sind unfreiwillige Bewegungen des Patienten, die als Nebenwirkung einer dauerhaften dopaminergen Therapie über mehrere Jahre von PD-Patienten auftreten können. Sie werden in BIPARK-I im Rahmen der Erhebung der ON-Zeiten mittels Tagebucheinträge durch die Patienten erhoben (s. Endpunkte OFF- und ON-Zeiten in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und 4.3.1.3.1.2). Es wird dabei zwischen folgenden ON-Zuständen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz Vorhandensein von beeinträchtigenden Dyskinesien umher bewegen“), – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich sehr gut umher bewegen“), <p>Darüber hinaus werden Dyskinesien im Rahmen des UPDRS-Fragebogens Teil IV erhoben. Zu den Dyskinesien werden folgende Aspekte abgefragt (je eine Skala von 0 – 4): Anteil der Dyskinesien pro Wachzeit, Grad der Behinderung durch Dyskinesien und Grad der Schmerzen durch Dyskinesien sowie Vorliegen von Dyskinesien am frühen Morgen (ja/nein).</p> <p>Außerdem werden Dyskinesien als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben. Es gilt hierbei somit die Operationalisierung der UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.9).</p>
BIPARK-I OL	Die Operationalisierung entspricht der der doppelblinden Studienphase, da es sich um die Extension handelt (s. o.).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BIPARK-I DB	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
BIPARK-I OL	- ¹	nein	nein	ja	ja	hoch

¹ Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird nicht beurteilt, da es sich um eine offene Extensionsphase handelt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der doppelblinden (DB) Phase von BIPARK-I um eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte Studie, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt wurde. Die Endpunkterheber und Studienteilnehmer waren verblindet und es liegt mit dem Full-Analysis-Set eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips vor. Fehlende Werte wurden mit der Methode *Last Observation Carried-Forward* (LOCF) ersetzt. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können. Daher wird zusammenfassend von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die DB-Phase der Studie BIPARK-I ausgegangen.

Die offene Extensionsphase von BIPARK-I (OL) beinhaltet keinen Kontrollarm. Die Patienten aller fünf Arme der DB Phase (OPC 50 mg, OPC 25 mg, OPC 5 mg; ENT und PLC) durften in die OL-Studienphase übergehen und wurden dort ausnahmslos mit Opicapon behandelt. Eine Verblindung war daher nicht notwendig und lag nicht vor. Eine ITT-Auswertung ist somit ebenfalls nicht angezeigt. Von einer ergebnisgesteuerten Auswertung ist nicht auszugehen und es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten. Insgesamt ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die OL-Phase von BIPARK-I auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK-I (Safety-Set)	N	Anzahl Resp. ¹ n (%)	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert	ARR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert	ARR [95 % KI] p-Wert
Patienten mit Dyskinesien								
DB								
Placebo	121	5 (4,1) ³	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	10 (8,2) ⁴	2,07 [0,69; 6,25] 0,1958	1,98 [0,70; 5,63] 0,1983	0,041 [-0,020; 0,101] 0,1859	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	18 (15,7) ⁵	4,31 [1,54; 12,02] 0,0035	3,79 [1,45; 9,87] 0,0064	0,115 [0,040; 0,190] 0,0027	2,08 [0,92; 4,72] 0,0662	1,91 [0,92; 3,96] 0,0824	0,075 [-0,008; 0,157] 0,0759

BIPARK- I (Safety-Set)	N	Anzahl Resp. ¹	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert	ARR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert	ARR [95 % KI] p-Wert
OL								
Opicapon	494	72 (14,5)	-	-	-	-	-	-

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall;
FAS: Full-Analysis-Set; OPC: Opicapon; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis;
SUE: Schwerwiegendes UE

¹ Responder war definiert als Patienten mit Dyskinesien.
² Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Region
³ Insgesamt 5 Ereignisse
⁴ Insgesamt 12 Ereignisse
⁵ Insgesamt 20 Ereignisse

Dyskinesien waren das einzige TEAE, das bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftrat. In der Opicapon-Gruppe berichteten zwar numerisch mehr Patienten Dyskinesien als in der Entacapon-Gruppe; dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (OR = 2,08; 95 % KI [0,92; 4,72]; p = 0,0662) und könnte daher auf ein Zufallsergebnis zurückzuführen sein (Tabelle 4-106).

In der einjährigen Extensionsphase berichteten 72 Patienten Dyskinesien; dies war mit 14,5 % ein ähnlicher Anteil der Patienten wie schon in der DB-Phase. Das Auftreten von Dyskinesien scheint also unter Opicapon-Behandlung auch über einen längeren Zeitraum nicht zu akkumulieren.

Dyskinesien wurden auch im Rahmen des UPDRS-Fragebogens (Teil V) erhoben. Dort zeigte sich kein relevanter und statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5.4).

Darüber hinaus traten die Dyskinesien vorwiegend bei Patienten auf, die bereits zu Baseline Dyskinesien aufwiesen und es handelte sich mehrheitlich um eine nur einmalig berichtete Dyskinesie (Tabelle 4-107).

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „UE speziellen Interesses: Dyskinesien“ – Inzidenz und Frequenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BIPARK- I (Safety)		Pat. mit Dyskinesie ¹	Lagen die Dyskinesien zu Baseline schon vor? ²		Anzahl an Pat. mit 1, 2 oder ≥ 3 Dyskinesien		
			ja	nein	1	2	≥ 3
Behandlung	N	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Placebo	121	5 (4,1)	4 (3,3)	1 (0,8)	5 (4,1)	-	-
Entacapon 200 mg	122	10 (8,2)	8 (6,6)	2 (1,6)	8 (6,6)	2 (1,6)	-
OPC 50 mg	115	18 (15,7)	15 (13)	3 (2,6)	16 (13,9)	2 (1,7)	-

N: Anzahl Patienten der Stunde; n: Anzahl an Patienten mit Ereignis; FAS: Full-Analysis-Set; OPC: Opicapon; UE: Unerwünschtes Ereignis; Pat.: Patienten; Anz.: Anzahl

¹ Jegliche Dyskinesie. Dyskinesien waren die einzigen TEAE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einer Behandlungsgruppe auftraten.

² Dyskinesien zu Baseline wurden der Antwort vom UPDRS Item 32 entnommen.

Dyskinesien sind eine Nebenwirkungen der langjährigen L-DOPA-Therapie. Mittels der COMT-Hemmer Entacapon und Opicapon wird die Wirkung von L-DOPA verstärkt und Dyskinesien sind eine zu erwartende logische Konsequenz. Im klinischen Alltag wird daher die L-DOPA-Dosis heruntertitriert, so dass eine maximale Wirkung bei minimalen Dyskinesien vorliegt. Dies war, entsprechend der EMA-Guideline zur Durchführung von Studien in diesem Anwendungsgebiet, in den ersten zwei bis drei Wochen (bis Besuchszeitpunkt V4) der doppelblinden Studienphase von BIPARK-I ebenfalls erlaubt (s. Beschreibung des Studiendesigns in Abschnitt 4.3.1.2.1). Betrachtet man daher das Auftreten von Dyskinesien in den ersten zwei bis drei Wochen der Studie (bis V4) und in den folgenden Wochen (ab V4) getrennt, zeigt sich ein anderes Bild: So liegen bis V4 deutlich mehr Dyskinesien im Opicapon-Arm vor als anschließend (Tabelle 4-108). Ab Woche 4 lag im Bestfall eine optimale L-DOPA-Dosis vor und in der Folge wurden auch weniger Dyskinesien beobachtet. Es liegt kein Unterschied zwischen dem Auftreten von Dyskinesien bei Patienten mit Entacapon und solchen mit Opicapon vor.

Daher ist bei einer angemessenen Reduktion der L-DOPA-Dosis nach Beginn der Therapie mit Opicapon, wie es auch in der Fachinformation empfohlen wird, nicht mit mehr Dyskinesien zu rechnen als bei der Behandlung mit Entacapon.

Tabelle 4-108: Inzidenz der Dyskinesien nach Zeitpunkt des Auftretens in BIPARK-I

BIPARK-I (Safety-Set) TEAE (Bevorzugter Begriff)	Placebo N = 121 [n (%)]	Entacapon 200 mg N = 122 [n (%)]	Opicapon 50 mg N = 115 [n (%)]
Dyskinesien bis V4	4 (3,3)	7 (5,7)	14 (12,2)
Dyskinesien ab V4 bis V7	1 (0,8)	5 (4,1)	5 (4,3)
PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred term</i>); n: Anzahl der Ereignisse; V: Besuchszeitpunkt; TEAE: Treatment-emergent adverse event(s) V4: Zwei bis drei Wochen nach Beginn der Randomisierung (Beginn der doppelblinden Studienphase) V7: Ende der doppelblinden Studienphase			

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse

Nicht zutreffend, die Berechnung von Meta-Analysen entfällt, da nur eine RCT mit der sich daran anschließend offenen Extensionsphase mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegt. Eine meta-analytische Zusammenfassung von Studien ist somit nicht umsetzbar.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor. Die Subgruppenanalysen haben keinen Beleg für eine Interaktion bezüglich Region gezeigt.

Zusammenfassend ergebn ich somit keine Hinweise darauf, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt sein könnte.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Darstellung von Subgruppenergebnissen erfolgt unter vorangestellter Berücksichtigung der Interaktionstests. Es werden nur dann die Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests $< 0,2$ ist, also mindestens ein Hinweis auf Interaktion vorliegt.

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse der Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen

Die folgenden Subgruppenanalysen wurden a priori für den primären Endpunkt definiert.

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Wert) für den primären Endpunkt „Absolute OFF-Zeit“ bezüglich der prä-spezifizierten Subgruppenanalysen

Subgruppe	Endpunkt	Absolute OFF-Zeit
Alter (< 70 Jahre/ ≥ 70 Jahre)		p = 0,3167
Geschlecht (männlich/weiblich)		p = 0,3208
UPDRS Teil V (Schweregrad) ($< 2,5/\geq 2,5$)		p = 0,5207
Krankheitsdauer seit Diagnose zu Studienbeginn (< 8 Jahre/ ≥ 8 Jahre)		p = 0,3303
Mittlere tägliche L-DOPA-Dosis zu Baseline (< 700 mg/Tag/ ≥ 700 mg/Tag)		p = 0,5738
L-DOPA-Formulierung (IR/CR/IR+CR)		p = 0,6907
Derzeitige Einnahme von Dopaminagonisten (ja/nein) ¹		p = 0,3235
Derzeitige Einnahme von MAO-Inhibitoren + Dopaminagonisten (ja/nein) ¹		p = 0,5137
Region ²		p = 0,5525
IR: <i>Immediate Release</i> (schnell wirkend); CR: <i>Controlled Release</i> (verzögert wirkend); L-DOPA: Levodopa; MAO: Monoaminoxidase		
¹ Zum Baseline-Zeitpunkt		
² Westeuropa/Südeuropa/Nordosteuropa/Russland + Ukraine/Südosteuropa		

Es wurde kein Hinweis auf Interaktion bezüglich der *a priori*-geplanten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt detektiert (Tabelle 4-109).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die in der Dossievorlage geforderten Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung dargestellt (Tabelle 4-110). Diese wurden speziell für die Dossiererstellung *post-hoc* berechnet.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Interaktionstest (p-Wert) für jeden Endpunkt bezüglich der Subgruppen Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad (Subgruppe*Behandlung)

Subgruppe \ Endpunkt	Alter (< 70 Jahre/ ≥ 70 Jahre)	Geschlecht (m/w)	Region ²	UPDRS V (Schweregrad) (< 2,5/≥ 2,5)
Prozentuale OFF-Zeit	p = 0,4354	p = 0,4664	p = 0,6986	p = 0,7408
Absolute ON-Zeit	p = 0,4843	p = 0,7306	p = 0,8915	p = 0,5836
Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien	p = 0,2633	p = 0,5480	p = 0,9576	p = 0,2325
Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien	p = 0,3541	p = 0,6974	p = 0,9004	p = 0,5802
Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien	p = 0,4560	p = 0,6264	p = 0,9972	p = 0,1706
Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien	p = 0,6846	p = 0,4456	p = 0,8530	p = 0,5980
Prozentuale ON-Zeit	p = 0,5137	p = 0,4673	p = 0,5969	p = 0,6186
Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien	p = 0,2415	p = 0,5899	p = 0,9336	p = 0,2302
Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien	p = 0,3323	p = 0,6037	p = 0,7201	p = 0,5892
Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien	p = 0,3323	p = 0,6037	p = 0,7201	p = 0,5892
Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien	p = 0,8045	p = 0,4429	p = 0,9018	p = 0,5224
OFF-Zeit-Responder ¹	p = 0,5173	p = 0,7773	p = 0,8134	p = 0,9709
ON-Zeit-Responder ¹	p = 0,3159	p = 0,8527	p = 0,7515	p = 0,9918
PGI-C ¹	p = 0,2192	p = 0,6013	p = 0,2522	p = 0,7618
CGI-C ¹	p = 0,3666	p = 0,9013	p = 0,6042	p = 0,8578
UPDRS Summenscore	p = 0,0097	p = 0,0340	p = 0,3064	p = 0,6604
PDSS	p = 0,4107	p = 0,2443	p = 0,6995	p = 0,4584
NMSS Summenscore	p = 0,2466	p = 0,6514	p = 0,1765	p = 0,1595
PDQ-39	p = 0,0060	p = 0,3729	p = 0,9126	p = 0,8670
TEAE Gesamtrate ¹	p = 0,4715	p = 0,1929	p = 0,8982	p = 0,1626

Subgruppe \ Endpunkt	Alter (< 70 Jahre/ ≥ 70 Jahre)	Geschlecht (m/w)	Region ²	UPDRS V (Schweregrad) ($< 2,5/\geq 2,5$)
SUE ¹	p = 0,9441	p = 0,3711	p = 0,6141	p = 0,8423
Therapieabbruch aufgrund von UE ¹	p = 0,3970	p = 0,4500	p = 0,6205	p = 0,5080
Dyskinesien ¹	p = 0,7303	p = 0,3006	p = 0,9649	p = 0,7970

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; PDSS: Parkinson's Disease Sleeping Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39; NMSS: Non-motor Symptom Score; TEAE: Treatment-emergent Adverse Events (UE); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent); UE: Unerwünschte Ereignisse

Post-hoc-Analysen; alle Analysen beinhalten „Region“ als fixed effect (ANCOVA) oder kontrollieren für „Region“ (Responder-Analysen)

¹ Breslow-Day-Test für den Vergleich Opicapon vs. Entacapon.

² Westeuropa/Südeuropa/Nordosteuropa/Russland + Ukraine/Südosteuropa

Es liegen Hinweise für Interaktion bezüglich Krankheitsschwere für die „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ sowie mögliche Belege bezüglich Alter und Geschlecht für den UPDRS-Summenscore und bezüglich Alter für den PDQ-39 vor (Tabelle 4-110). Bei dem Endpunkt NMSS-Summenscore haben sich Hinweise auf Interaktion bezüglich Region und Schweregrad ergeben und bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigen sich Hinweise auf Interaktion bezüglich Geschlecht und Schweregrad.

Die betroffenen Analysen wurden *post-hoc* berechnet. Es besteht allgemeiner wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Interpretation von Subgruppenanalysen Einschränkungen unterliegt, wobei *post-hoc*-berechnete Analysen als besonders kritisch zu betrachten sind, da sie nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese interpretiert werden können. Wird, wie in diesem Fall, eine größere Anzahl statistischer Hypothesen getestet, ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests zu einem falsch positiven Ergebnis führen können („multiples Testen“). In der obigen Subgruppenanalyse wurden bei 88 Interaktionstests 8 Hinweise bzw. Belege für eine potenzielle Effektmodifikation beobachtet. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig voneinander sind und werden diese zu einem Signifikanzniveau von 0,2 durchgeführt, liegt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 20 % vor. Demnach wären aufgrund des Zufalls selbst bei einer vollständigen Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen bei 88 Interaktionstest 17 falsch positive Ergebnisse zu erwarten. Daher wird die Aussagekraft der Interaktionstests als gering eingeschätzt.

Die Subgruppenanalysen, die mindestens einen Hinweis auf Interaktion ergeben haben ($p < 0,2$), werden trotz ihrer geringen Aussagekraft der Vollständigkeit halber im Folgenden dargestellt, aber aus oben genannten Gründen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die übrigen *post-hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen ohne Hinweis auf Interaktion werden ebenfalls nicht zur Bewertung des Zusatznutzens hinzugezogen und daher auch nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit mind. einem Hinweis auf Interaktion

Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Krankheitsschwere (UPDRS V) für den Endpunkt „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“

BIPARK- I	FAS	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²
Krankheitsschwere (UPDRS V [Hoehn & Yahr]) (Interaktion: p = 0,1706)				
Hoehn & Yahr Grad < 2,5				
Placebo	53	-9,3 (13,9574) [-36,7; 18,2]	-	-
Entacapon 200 mg	58	2,3 (13,4414) [-24,1; 28,7]	11,6 (19,0925) [-25,9; 49,1] 0,5451	-
Opicapon 50 mg	43	23,2 (15,7345) [-7,7; 54,1]	32,5 (20,6643) [-8,1; 73,1] 0,1164	20,9 (20,1587) [-18,7; 60,5] 0,2995
Hoehn & Yahr Grad ≥ 2,5				
Placebo	67	13,0 (12,7377) [-12,0; 38,0]	-	-
Entacapon 200 mg	62	21,2 (13,0786) [-4,5; 46,9]	8,3 (17,6467) [-26,4; 42,9] 0,6402	-
Opicapon 50 mg	72	20,6 (12,2552) [-3,5; 44,7]	7,6 (16,9975) [-25,8; 41,0] 0,6548	-0,6 (17,3680) [-34,8; 33,5] 0,9702
N: Anzahl der Patienten in der Studie; LSM: Least-Square Mean; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall				
¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate)				
² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität				

Die Behandlungsdifferenzen zwischen Opicapon und Entacapon sind in beiden Altersgruppen statistisch nicht signifikant; es liegt kein Unterschied im Behandlungseffekt für Patienten mit Krankheitsschweregrad < 2,5 und ≥ 2,5 vor.

UPDRS-Summenscore

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter und Geschlecht für den Endpunkt „UPDRS-Summenscore“

BIPARK- I	FAS	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Subgruppe Alter (Interaktion: p = 0,0097)				
< 70 Jahre				
Placebo	75	-5,4 (1,0961) [-7,5; -3,2]	-	-
Entacapon 200 mg	78	-8,3 (1,0989) [-10,4; -6,1]	-2,9 (1,4943) [-5,8; 0,0] 0,0524	-
Opicapon 50 mg	76	-7,2 (1,1090) [-9,3; -5,0]	-1,8 (1,5011) [-4,7; 1,1] 0,2313	1,1 (1,4888) [-1,8; 4,0] 0,4579
≥ 70 Jahre				
Placebo	39	-5,6 (1,4888) [-8,5; -2,7]	-	-
Entacapon 200 mg	33	-1,3 (1,6190) [-4,5; 1,9]	4,3 (2,1861) [-0,0; 8,6] 0,0505	-
Opicapon 50 mg	33	-4,0 (1,6366) [-7,2; -0,8]	1,6 (2,1830) [-2,7; 5,9] 0,4578	-2,7 (2,2890) [-7,2; 1,8] 0,2451
Subgruppe Geschlecht (Interaktion: p = 0,0340)				
männlich				
Placebo	66	-4,9 (1,1671) [-7,2; -2,6]	-	-
Entacapon 200 mg	67	-6,1 (1,1719) [-8,4; -3,8]	-1,2 (1,6122) [-4,4; 1,9] 0,4393	-
Opicapon 50 mg	66	-7,4 (1,1807) [-9,7; -5,1]	-2,5 (1,6148) [-5,7; 0,6] 0,1176	-1,3 (1,6080) [-4,4; 1,9] 0,4252
weiblich				
Placebo	48	-6,0 (1,3512) [-8,7; -3,4]	-	-
Entacapon	44	-6,0 (1,4288)	0,0 (1,9498)	-

BIPARK- I	FAS	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²
200 mg		[-8,8; -3,2]	[-3,8; 3,8] 0,9925	
Opicapon 50 mg	43	-4,0 (1,4473) [-6,8; -1,2]	2,0 (1,9473) [-1,8; 5,8] 0,3020	2,0 (2,0042) [-1,9; 5,9] 0,3204

N: Anzahl der Patienten in der Studie; LSM: Least-Square Mean; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall
¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate)
² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität

Die Behandlungsdifferenzen zwischen Opicapon und Entacapon sind in beiden Altersgruppen statistisch nicht signifikant; es liegt kein Unterschied vor. Für die Patienten ≥ 70 Jahre liegt ein numerischer Vorteil für Opicapon vor.

Die Ergebnisse für männliche und weibliche Patientinnen zeigen ebenfalls keine signifikanten Behandlungsdifferenzen. Es liegt eine Tendenz für einen Vorteil von Opicapon für männliche Patienten vor. Generell ist aber in beiden Gruppen ein großer Placebo-Effekt zu beobachten und keines der Ergebnisse ist statistisch signifikant.

PDQ-39

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den Endpunkt „PDQ-39“

BIPARK- I	FAS	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	LSM (SE) ¹ [95 % KI]	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²	LSM (SE) ¹ [95 % KI] p-Wert ²
Subgruppe Alter (Interaktion: p = 0,0060)				
< 70 Jahre				
Placebo	79	-1,6 (1,0831) [-3,7; 0,6]	-	-
Entacapon 200 mg	80	-6,1 (1,1118) [-8,3; -3,9]	-4,5 (1,5007) [-7,5; -1,6] 0,0028	-
Opicapon 50 mg	79	-3,7 (1,1038) [-5,9; -1,5]	-2,1 (1,4968) [-5,1; 0,8] 0,1574	2,4 (1,4956) [-0,6; 5,3] 0,1115

BIPARK- I	FAS	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
≥ 70 Jahre				
Placebo	41	-4,9 (1,4792) [-7,8; -2,0]	-	-
Entacapon 200 mg	37	0,2 (1,5555) [-2,9; 3,3]	5,1 (2,1380) [0,9; 9,3] 0,0167	-
Opicapon 50 mg	34	-1,1 (1,6466) [-4,4; 2,1]	3,8 (2,1854) [-0,5; 8,1] 0,0819	-1,3 (2,2584) [-5,8; 3,1] 0,5577
N: Anzahl der Patienten in der Studie; LSM: Least-Square Mean; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall				
¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate)				
² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität				

Entacapon ist bezüglich der Lebensqualität bei Patienten < 70 Jahren wirksamer (p = 0,0028) als Placebo, wohingegen sich die Lebensqualität der älteren Patienten im Vergleich zu Placebo sogar signifikant verschlechterte (p = 0,0167). Für Opicapon liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen vor. Der Unterschied in den Altersgruppen könnte auf den großen Placeboeffekt bei den älteren Patienten zurückzuführen sein, wo sich die Lebensqualität innerhalb der Studie unter Placebo und Begleittherapie um fast 5 Punkte des PDQ-39 verbesserte.

NMSS-Summenscore

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region und Krankheitsschwere für den Endpunkt „NMSS-Summenscore“

BIPARK- I	FAS	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
Subgruppe Region				
Westeuropa				
Placebo	10	-8,0 (4,7472) [-17,3; 1,3]	-	-
Entacapon 200 mg	7	-0,5 (5,6743) [-11,7; 10,6]	7,5 (7,3880) [-7,1; 22,0] 0,3131	-
Opicapon	3	9,8 (8,6562)	17,8 (9,8692)	10,4 (10,3465)

BIPARK- I	FAS	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
50 mg		[-7,2; 26,8]	[-1,5; 37,2] 0,0713	[-9,9; 30,7] 0,3163
Südeuropa				
Placebo	14	-7,4 (4,0105) [-15,3; 0,5]	-	-
Entacapon 200 mg	16	-3,2 (3,7518) [-10,6; 4,2]	4,2 (5,4975) [-6,6; 15,0] 0,4448	-
Opicapon 50 mg	16	3,2 (3,7571) [-4,2; 10,6]	10,6 (5,4869) [-0,2; 21,4] 0,0533	6,4 (5,3182) [-4,0; 16,9] 0,2276
Nordosteuropa				
Placebo	39	-7,2 (2,4092) [-11,9; -2,5]	-	-
Entacapon 200 mg	38	-7,1 (2,4387) [-11,9; -2,3]	0,1 (3,4172) [-6,6; 6,8]	-
Opicapon 50 mg	37	-0,4 (2,4662) [-5,2; 4,5]	6,8 (3,4423) [0,0; 13,6] 0,0487	6,7 (3,4636) [-0,1; 13,5] 0,0541
Russland + Ukraine				
Placebo	22	-5,9 (3,2185) [-12,2; 0,4]	-	-
Entacapon 200 mg	23	-4,1 (3,1270) [-10,3; 2,0]	1,8 (4,4804) [-7,0; 10,6] 0,6931	-
Opicapon 50 mg	23	-8,5 (3,1268) [-14,7; -2,4]	-2,6 (4,4808) [-11,5; 6,2] 0,5546	-4,4 (4,4207) [-13,1; 4,3] 0,3180
Südosteuropa				
Placebo	33	-4,8 (2,6151) [-10,0; 0,3]	-	-
Entacapon 200 mg	32	-6,8 (2,6512) [-12,0; -1,6]	-2,0 (3,7274) [-9,3; 5,4] 0,5998	-
Opicapon 50 mg	33	-5,7 (2,6107) [-10,8; -0,6]	-0,9 (3,6985) [-8,1; 6,4]	1,1 (3,7193) [-6,2; 8,4]

BIPARK- I	FAS	Änderung von Baseline	Behandlungsdifferenz zu Placebo	Behandlungsdifferenz zu Entacapon
Behandlung	N	LSM (SE)¹ [95 % KI]	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²	LSM (SE)¹ [95 % KI] p-Wert²
			0,8178	0,7665
Krankheitsschwere (UPDRS V [Hoehn & Yahr])				
Hoehn & Yahr Grad < 2,5				
Placebo	51	-9,9 (2,1234) [-14,1; -5,8]	-	-
Entacapon 200 mg	55	-5,9 (2,0893) [-10,0; -1,8]	4,0 (2,9257) [-1,7; 9,8] 0,1692	-
Opicapon 50 mg	41	-4,0 (2,4118) [-8,8; 0,7]	5,9 (3,1615) [-0,3; 12,1] 0,0627	1,9 (3,1016) [-4,2; 8,0] 0,5472
Hoehn & Yahr Grad ≥ 2,5				
Placebo	67	-2,2 (1,9240) [-6,0; 1,6]	-	-
Entacapon 200 mg	61	-3,5 (1,9861) [-7,4; 0,4]	-1,3 (2,6539) [-6,6; 3,9] 0,6123	-
Opicapon 50 mg	71	-0,5 (1,8483) [-4,2; 3,1]	1,7 (2,5578) [-3,4; 6,7] 0,5174	3,0 (2,6165) [-2,1; 8,1] 0,2516
N: Anzahl der Patienten in der Studie; LSM: Least-Square Mean; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall				
¹ Linear Mixed Model (ANCOVA mit Behandlung und Region als Faktoren (feste Effekte) und Baseline-Wert als Kovariate)				
² p-Werte sind zweiseitig und basierend auf Typ III Summen der Quadrate; Signifikanzniveau von 0,05; keine Adjustierung für Multiplizität				

Keines der Ergebnisse in den Subgruppenanalysen nach Region und Krankheitsschwere ist statistisch signifikant. Daher haben die Ergebnisse keine Aussagekraft und werden nicht weiter berücksichtigt.

TEAE Gesamtrate

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht und Krankheitsschwere (UPDRS V) für den Endpunkt „TEAE Gesamtrate“

BIPARK- I Behandlung	Safety N	Anzahl Resp. ¹ n (%)	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert	ARR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert	ARR [95 % KI] p-Wert
Subgruppe Geschlecht (Interaktion: p = 0,1929)								
männlich								
Placebo	121	34 (47,9)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	37 (48,7)	1,03 [0,54; 1,97] 0,9482	1,02 [0,73; 1,42] 0,9231	0,008 [-0,154; 0,170] 0,9230	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	37 (53,6)	1,26 [0,65; 2,44] 0,4941	1,12 [0,81; 1,55] 0,4979	0,057 [-0,108; 0,223] 0,4966	1,22 [0,63; 2,34] 0,4274	1,10 [0,80; 1,51] 0,5521	0,049 [-0,113; 0,212] 0,5519
weiblich								
Placebo	121	26 (52,0)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	32 (69,6)	2,11 [0,91; 4,88] 0,0381	1,34 [0,96; 1,86] 0,0819	0,176 [-0,016; 0,368] 0,0729	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	25 (54,3)	1,10 [0,49; 2,45] 0,6776	1,05 [0,72; 1,52] 0,8177	0,023 [-0,176; 0,223] 0,8178	0,52 [0,22; 1,22] 0,1832	0,78 [0,56; 1,08] 0,1385	-0,152 [-0,348; 0,044] 0,1280
Krankheitsschwere (UPDRS V [Hoehn & Yahr]) (Interaktion: p = 0,1626)								
UPDRS V < 2,5								
Placebo	121	31 (58,5)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	41 (69,5)	1,62 [0,74; 3,52] 0,1301	1,19 [0,90; 1,58] 0,2325	0,110 [-0,067; 0,287] 0,2237	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	20 (46,5)	0,62 [0,27; 1,39] 0,6297	0,80 [0,54; 1,18] 0,2527	-0,120 [-0,319; 0,080] 0,2394	0,38 [0,17; 0,86] 0,0509	0,67 [0,47; 0,96] 0,0299	-0,230 [-0,420; 0,040] 0,0177
UPDRS V ≥ 2,5								

BIPARK- I Behandlung	Safety N	Anzahl Resp. ¹ n (%)	Vergleich zu Placebo			Vergleich zu Entacapon		
			OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert	ARR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI] p-Wert ²	RR [95 % KI] p-Wert	ARR [95 % KI] p-Wert
Placebo	121	29 (42,6)	-	-	-	-	-	-
Entacapon 200 mg	122	28 (44,4)	1,08 [0,54; 2,15] 0,9651	1,04 [0,71; 1,54] 0,8357	0,018 [-0,152; 0,188] 0,8358	-	-	-
Opicapon 50 mg	115	42 (58,3)	1,88 [0,96; 3,68] 0,1032	1,37 [0,98; 1,92] 0,0691	0,157 [-0,007; 0,321] 0,0603	1,75 [0,88; 3,46] 0,1021	1,31 [0,94; 1,84] 0,1150	0,139 [-0,029; 0,306] 0,1039

N: Anzahl der Patienten in der Studie; LSM: Least-Square Mean; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall
¹ Responder: Patienten mit mindestens einem TEAE je nach Definition.
² Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Region

Für Opicapon liegen zwischen männlichen und weiblichen Patienten keine signifikanten Unterschiede vor bezüglich der unerwünschten Ereignisse vor. Patienten mit einem Schweregrad < 2,5 auf der Skala von Hoehn & Yahr (UPDRS V) weisen unter Behandlung mit Opicapon signifikant weniger TEAE auf als mit Entacapon-Therapie. Patienten mit einem höheren Schweregrad ($\geq 2,5$) zeigten keinen Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und Entacapon hinsichtlich TEAE. Allerdings liegt mit einem Interaktions-p-Wert von 0,1626 nur ein Hinweis auf Interaktion vor, weshalb dieses Ergebnis – auch in Anbetracht der Vielzahl an *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen – nur mit Vorsicht zu interpretieren ist.

Fazit

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Hinweise auf Interaktion geringe Aussagekraft besitzen, da sie nur bei wenigen ausgewählten Endpunkten auftreten und also nicht konsistent sind. Außerdem zeigen die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse. Lediglich bezüglich der unerwünschten Ereignisse (TEAE) liegt ein Vorteil für Opicapon im Vergleich zu Entacapon für Patienten mit geringem Schweregrad (UPDRS < 2,5) vor.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

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

Medizinischer Nutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen schließen den Placebo-Arm der Studie mit ein. Deren Hauptergebnisse werden im Folgenden hinsichtlich des Nutzens kurz zusammengefasst.

Wirksamkeit

Die Änderung der mittleren täglichen OFF-Zeit um -60,8 Minuten und der gleichzeitige Anstieg der ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien um 62,6 Minuten pro Tag ist klinisch relevant und als moderat einzuschätzen. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in einem statistisch signifikant höherem Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im Patient's Global Impression of Change (PGI-C) und Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) wider. Nur ein sehr geringer Anteil der ON-Zeit an der Gesamt-Wachzeit beinhaltete beeinträchtigende Dyskinesien ($\leq 3\%$ zu jedem Zeitpunkt).

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Opicapon ist hinsichtlich der Frequenz unerwünschter Ereignisse sehr gut charakterisiert und es sind bisher keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken aufgetreten (s. EPAR [2]). Auch hinsichtlich der Verträglichkeit sind keine bedeutsamen Befunde berichtet worden. So liegen derzeit keine mit Opicapon-assoziierten erhöhten Risiken bezüglich Lebererkrankungen, Herzkrankheiten oder bösartiger Tumore vor. Die Behandlung mit Opicapon scheint auch keine klinisch relevanten Änderungen in Laborwerten, Vitalzeichen oder im Elektrokardiogramm auszulösen. Basierend auf allen verfügbaren klinischen und nicht-klinischen Erfahrungswerten wurde bisher keine schwerwiegende Toxizität von Opicapon identifiziert. Daher wurde die Zulassung von Opicapon von der EMA erteilt.

Medizinischer Zusatznutzen

Morbidität

OFF-Zeit

Der Endpunkt „OFF-Zeit“ wurde als Reduktion der absoluten und prozentualen mittleren täglichen OFF-Zeit sowie im Rahmen einer Responder-Analyse ausgewertet (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Opicapon (OPC) führt zu einer relevanten Reduktion der absoluten und prozentualen OFF-Zeit in der doppelblinden Studienphase und ist mit einem LSM von -20,5 Minuten pro Tag der Behandlung mit Entacapon nachweislich nicht unterlegen (95 % KI [-56,9; 15,8]; $p = 0,0033$). Es liegt dabei eine Tendenz zur Überlegenheit gegenüber Entacapon (ENT) vor, die aber keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,1338$); hierfür war die Studie aber auch nicht angelegt und gepowert. Die Wirksamkeit beider Präparate wurde mittels Vergleich mit Placebo (PLC) gezeigt und ist statistisch signifikant (ENT vs. PLC: $p = 0,0141$; OPC vs. PLC: $p = 0,0005$). So führte Opicapon im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der mittleren täglichen OFF-Zeit um 60 Minuten in der doppelblinden Studienphase.

Die Responderanalyse hat ergeben, dass mehr Patienten unter Opicapon eine Reduktion der täglichen OFF-Zeit um mindestens eine Stunde (minimaler klinisch relevanter Unterschied, MCID) innerhalb der doppelblinden Studienphase erreichen als unter Entacapon, dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant (RR = 1,19; 95 % KI [0,98; 1,45]; $p = 0,0746$).

Die OFF-Zeit konnte in der Extensionsphase über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten stabil gehalten beziehungsweise noch stärker reduziert werden, so dass am Ende der gesamten Studie über alle Patienten eine mittlere Reduktion um insgesamt 127 Minuten pro Tag vorlag (-13 % der Wachzeit) und 193 Patienten (39,1 %) erreichten in der Extension eine Reduktion der mittleren täglichen OFF-Zeit um mindestens eine Stunde (Responderanalyse). Patienten, die in der DB-Phase mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, erreichten in der offenen Studienphase unter Opicapon-Therapie eine signifikante Reduktion der OFF-Zeit und somit eine relevante Verringerung der motorischen Fluktuationen (PLC: -65 min; ENT: -39 min; für beide $p < 0,05$).

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

ON-Zeit

Der Endpunkt „ON-Zeit“ wurde als Verlängerung der absoluten und prozentualen mittleren täglichen ON-Zeit sowie im Rahmen einer Responder-Analyse ausgewertet. Es wurde dabei das Auftreten von beeinträchtigenden und nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien während der ON-Zeit berücksichtigt (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

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

Die Verlängerung der ON-Zeit korrelierte mit der Reduktion der OFF-Zeit und konnte über einen Zeitraum von weiteren 12 Monaten stabil gehalten beziehungsweise noch stärker

reduziert werden, so dass am Ende eine mittlere Verlängerung um insgesamt 112 Minuten ohne Auftreten von Dyskinesien vorlag (+ 12 % der Wachzeit). Patienten, die in der DB-Phase mit Placebo oder Entacapon behandelt wurden, wiesen nach 12 Monaten Opicapon-Therapie eine Erhöhung der ON-Zeit ohne Dyskinesien von 43 bzw. 46 Minuten auf (für beide $p < 0,05$).

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

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

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

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

Die Mehrheit der Patienten wies auch am Ende der offenen Extensionsstudie – nach einer Opicapon-Behandlung von mindestens 12 Monaten¹⁷ – eine Verbesserung des Gesundheitszustand auf (PGI-C: 73,5 %; CGI-C: 72,5 % der Patienten). Die Ergebnisse der offenen Extensionsstudie bestätigen somit die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase.

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

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS erhebt die Symptome der PD und bestimmt mittels Skala nach Hoehn & Yahr den Schweregrad der Erkrankung sowie mittels der Skala nach Schwab und England die Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Teil IV des UPDRS erhebt das Auftreten von Dyskinesien – diese werden prinzipiell im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet, weshalb dieser Fragebogen nur unterstützend zu den UE im Rahmen des UPDRS dargestellt wird.

¹⁷ Doppelblinde Studienphase (DB)-Placebo und DB-Entacapon: 12 Monate; DB-Opicapon: 15 Monate

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon hinsichtlich des UPDRS und dessen Subskalen in der doppelblinden Studienphase (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5). So liegt der Behandlungsunterschied für den UPDRS-Gesamtscore, für den Schweregrad nach Hoehn & Yahr und für Dyskinesien jeweils bei LSM = 0,0 sowie für den Score nach Schwab und England im OFF-Zustand bei LSM = 1,0 (95 % KI [-1,1; 3,1]; $p = 0,3312$) sowie im ON-Zustand bei LSM = 0,5 (95 % KI [-1,0; 2,0]; $p = 0,5169$).

Dennoch führt Opicapon zu einer Reduktion und damit Verbesserung der UPDRS-Skala (Gesamtscore) um 6,1 Punkte (LSM) bis zum Ende der doppelblinden Studienphase und um insgesamt 10 Punkte (MW) bis zum Ende der offenen Studienphase. Der Schweregrad nach Hoehn & Yahr verbleibt bis zum Ende der Studie unverändert, was verdeutlicht, dass Opicapon (sowie auch Entacapon) eine symptomatische Behandlung darstellen und nicht krankheitsmodifizierend wirken.

Zusammenfassend ist kein Unterschied zwischen der Wirkung von Opicapon und Entacapon bezüglich des UPDRS-Scores abzuleiten.

Parkinson's Disease Sleeping Scale (PDSS)

Die PDSS erfasst Schlafstörungen bei PD-Patienten. Der Score verbesserte sich unter Opicapon-Behandlung um 2,9 Punkte (LSM) bis zum Ende der doppelblinden Phase beziehungsweise um 4 Punkte (MW) über den Verlauf der gesamten Studie bis zum Ende der Extensionsphase (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Es wurde aber kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon bezüglich des PDSS beobachtet ($LSM_{DB-Phase} = 0,0$).

Non-Motor Symptom Scale (NMSS)

Die NMSS erhebt nicht-motorische Symptome bei PD-Patienten. Im Opicapon-Behandlungsarm lag eine Verbesserung des Scores um -2,0 Punkte (LSM) in der doppelblinden Studienphase und um -8,1 Punkte (MW) bis zum Ende der Extensionsphase vor (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.7). Es wurde kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und Entacapon nachgewiesen ($LSM_{DB-Phase} = 2,7$; 95 % KI [-1,2; 6,7]; $p = 0,9914$).

Lebensqualität

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

Lebensqualität wurde mittels des validierten, krankheitsspezifischen Fragebogens PDQ-39 erhoben. Der Fragebogen erhebt physische, psychische und soziale Aspekte des Patienten und ist dabei spezifisch auf die Symptome der PD abgestimmt. Es wurde kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon nachgewiesen ($LSM_{DB-Phase} = 1,2$; 95 % KI [-1,3; 3,7]; $p = 0,3415$) (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Die Therapie mit Opicapon führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität um -2,8 Punkte (LSM) in der doppelblinden Studienphase beziehungsweise um -3,4 Punkte (MW) bis zum Ende der Studie.

Sicherheit

Die Gesamtraten der UE im Opicapon- und Entacapon-Behandlungsarm waren in der doppelblinden Studienphase vergleichbar (TEAE: RR = 0,95; 95 % KI [0,76; 1,20]; $p = 0,6828$) (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9). Es traten keine Todesfälle in der doppelblinden Phase auf. Schwerwiegende UE (SUE) traten im Mittel seltener im Opicapon-Arm auf; die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant (RR = 0,53; 95 % KI [0,16; 1,71]; $p = 0,2893$). Die mittlere Rate der UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, war ebenfalls vergleichbar zwischen Opicapon und Entacapon, mit einem numerischen Vorteil für die Behandlung mit Opicapon (RR = 0,66; 95 % KI [0,22; 1,97]; $p = 0,4591$).

Als UE von besonderem Interesse wurde die Inzidenz an Dyskinesien berichtet, da dies eine regelhafte Komplikation der dopaminergen Therapie ist, die nach langjähriger Behandlung bei PD-Patienten auftritt. Da COMT-Hemmer die Verfügbarkeit des L-DOPA im zentralen Nervensystem erhöhen, wird eine individuelle Reduktion der L-DOPA/DDCI-Dosis je nach Bedarf zu Beginn der Behandlung empfohlen, um dopaminerge Nebenwirkungen wie Dyskinesien zu vermeiden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon hinsichtlich des Auftretens von Dyskinesien (RR = 1,91; 95 % KI [0,92; 3,96]; $p = 0,0824$). Insbesondere bei gesonderter Betrachtung der Ereignisse vor und nach Besuchszeitpunkt V4, ab dem die L-DOPA/DDCI-Dosis optimal eingestellt sein sollte und für den Rest der doppelblinden Studienphase unverändert bleiben musste, zeigten sich Dyskinesien in beiden Behandlungsarmen bei nur noch 4 % der Patienten (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9.2, Tabelle 4-108). Dies deutet darauf hin, dass mittels geeigneter Einstellung der L-DOPA/DDCI-Dosis Dyskinesien auch unter Opicapon-Behandlung weitestgehend vermieden werden können. Darüber hinaus ist auch zu beachten, dass die Dyskinesien vorwiegend bei denjenigen Patienten auftraten, die schon zu Baseline unter diesem Symptom litten.

Am Ende der 12-monatigen, offenen Extensionsphase nahmen 205 Patienten (41,4 %) eine Opicapon-Dosis von 50 mg pro Tag ein. Insgesamt 68,1 % aller Patienten erfuhren ein UE während der Behandlung mit Opicapon in der offenen Studienphase; bei 35,8 % dieser Patienten stand das Ereignis potenziell in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Außerdem berichteten 48 Patienten (9,7 %) ein SUE und 11 Patienten (2,2 %) verstarben. Letzteres stand nach Einschätzung der Prüfarzte nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation, sondern ist wahrscheinlich auf das hohe Alter und die Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen. Nur 27 Patienten (5,5 %) brachen die Studie in der offenen Extension aufgrund von UE vorzeitig ab. Dyskinesien waren das häufigste UE (14,5 % der Patienten); dieser Prozentsatz war vergleichbar mit dem Durchschnittswert der doppelblinden Studienphase. Sie traten vorwiegend in den ersten zwei Wochen der Behandlung in der Extensionsphase auf und ihre Intensität wurde mehrheitlich als mild oder moderat eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Schwere Dyskinesien traten bei nur 1,0 % der Patienten auf.

Gastrointestinale Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Diarrhoe, wurden nur sehr selten in der Extensionsphase berichtet (bei < 1,5 % der Patienten) und bei keinem der Patienten als schwer eingestuft. Ein Anstieg der Leberenzyme wurde bei nur 2,2 % der Patienten

beobachtet; für die Anwendung von Opicapon ist daher auch laut Fachinformation keine regelhafte Untersuchung der Leberenzyme notwendig.

Ab Woche 3 der Extensionsphase nahm die Inzidenz der UE generell ab oder blieb weitestgehend stabil und es traten in den 12 Monaten keine neuen, unerwarteten UE auf, die nicht schon in der doppelblinden Studie aufgetreten waren.

Zusammenfassend ist Opicapon ein sehr gut verträgliches und sicheres neues Arzneimittel und es kann von einem vergleichbaren Nebenwirkungsprofil von Opicapon und Entacapon ausgegangen werden, mit einem Vorteil für Opicapon bezüglich Diarrhoe, die unter Opicapon selten vorkommt, aber eine häufige und für den Patienten besonders belastende Nebenwirkung von Entacapon darstellt (zwei ENT-Patienten waren deswegen aus der Studie ausgeschieden). Im generellen Vergleich zu anderen Anti-PD-Medikamenten in das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter Opicapon niedrig. So sind keine schwerwiegenden Sicherheitsereignisse, wie Lebertoxizität oder ischaemische Herzerkrankung, aufgetreten.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen haben zwar Hinweise auf Interaktion in den Endpunkten UPDRS, PDQ-39 und NMSS geliefert, deren Ergebnisse weichen aber nicht von denen der Gesamtpopulation ab. Diese möglichen Interaktionen wurden auch nicht über alle Endpunkte beobachtet. Da *post-hoc* berechnete Subgruppenanalysen generell eine geringe Aussagekraft haben, werden die Ergebnisse nicht weiter berücksichtigt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nach AM-NutzenV [3] werden Evidenzstufen von Ia bis V definiert (Tabelle 4-125).

Tabelle 4-125: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [3]

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Die im vorliegenden Dossier dargelegten Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens von Opicapon für PD-Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen basieren auf der Auswertung der pivotalen Studie BIPARK-I (BIA-91067-301). Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase 3-Studie, die sowohl aktiv als auch Placebo-kontrolliert ist. Im Anschluss folgt eine offene Extensionsstudie ohne Kontrollgruppe.

Es handelt sich bei der herangezogenen Studie um eine qualitativ hochwertige Studie mit dem Evidenzgrad Ib (Tabelle 4-125). Das Verzerrungspotenzial der doppelt verblindeten Studie wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft und weist daher eine hohe Aussagesicherheit auf. Die Randomisierung wurde in Blöcken vorgenommen, um das Erlangen von Behandlungsgruppen mit einer homogenen Verteilung nach Zentren zu erleichtern. Dabei wurde nach geographischen Regionen stratifiziert, um eine Gleichheit der Behandlungsarme innerhalb der Studie sicherzustellen.

Patientenrelevante Endpunkte der Studie BIPARK-I

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand der folgenden Endpunkte untersucht:

Tabelle 4-126: Übersicht der Endpunkte, die herangezogen wurden

Endpunktkategorie	Endpunkt	BIPARK-I DB	BIPARK-I OL
Mortalität	Anzahl Todesfälle	- ¹	- ¹
Morbidität	OFF-Zeiten ²	•	•
	ON-Zeiten ³	•	•
	PGI-C	•	•
	CGI-C	•	•
	UPDRS	•	•
	PDSS	•	•
	NMSS	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	PDQ-39	•	•
Unerwünschte Ereignisse	Gesamtraten	•	•
	UE besonderen Interesses	•	•
PGI-C: Patient's Global Impression of Change; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; NMSS: Non-Motor Symptom Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39 • Endpunkt wurde erhoben - Endpunkt wurde nicht erhoben ¹ Mortalität wurde nicht als separater Endpunkt, sondern lediglich im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Dementsprechend wird die Anzahl der Todesfälle in diesem Dossier im Abschnitt UE Gesamtraten (Abschnitt 4.3.1.3.1.9) dargestellt. ² Dieser Endpunkt wird mittels unterschiedlicher Analysen dargestellt (a priori im Studienprotokoll festgelegt): Absolute OFF-Zeit, Prozentuale OFF-Zeit, OFF-Zeit-Responder-Analyse ³ Dieser Endpunkt wird mittels unterschiedlicher Analysen dargestellt (a priori im Studienprotokoll festgelegt): Absolute ON-Zeit und Prozentuale ON-Zeit jeweils mit und ohne (beeinträchtigende) Dyskinesien, ON-Zeit-Responder-Analyse			

Bei den in Tabelle 4-126 genannten Endpunkten handelt es sich ausnahmslos um patientenrelevante, validierte Endpunkte. Insbesondere die ON- und OFF-Zeiten sowie der validierte UPDRS-Fragebogen bilden die Symptomatik der Patienten bezüglich der motorischen Komplikationen ab und die Skalen PGI-C und CGI-C lassen eine Beurteilung des globalen Gesundheitszustands der Patienten zu. Die Patientenrelevanz der Endpunkte wurde vom G-BA im Beratungsgespräch bestätigt [5]. Mortalität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sind grundsätzlich patientenrelevant.

Insgesamt wird aus oben genannten Gründen von einer hohen Aussagekraft der vorliegenden Nachweise ausgegangen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen*
- beträchtlicher Zusatznutzen*
- geringer Zusatznutzen*
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- kein Zusatznutzen belegbar*
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon zur Behandlung erwachsener PD-Patienten mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen beruht auf der AM-NutzenV 5. Kapitel, § 5, Absatz 7 [3] (). Gemäß dieser Definition werden die Schweregrade der jeweiligen Endpunkte und das Ausmaß der Verbesserung der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt.

Die folgende Tabelle zeigt in einer Übersicht das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrundeliegenden Ergebnisse der Studie BIPARK-I (Tabelle 4-127). Hierbei wird der Vergleich zwischen Opicapon und Entacapon dargestellt. Die Ergebnisse gegenüber Placebo sind dem Abschnitt 4.3.1 zu entnehmen, da diese zwar die Wirksamkeit von sowohl Entacapon als auch Opicapon belegen, aber nicht direkt zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 4-127: Übersicht über die direkt-vergleichenden Ergebnisse¹⁸ zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Opicapon gegenüber den COMT-Hemmern am Beispiel von Entacapon

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß; [95 % KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
OFF-Zeit		
Absolute OFF-Zeit (FAS)	Nichtunterlegenheit vs. Entacapon LSM = -20,5; [-56,9; 15,8]; 0,0033	Kein Zusatznutzen gezeigt
	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -20,5; [-56,9; 15,8]; 0,1338	
Prozentuale OFF-Zeit (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -1,8; [-5,5; 1,9]; 0,3393	
OFF-Zeit-Responder (FAS) (MCID: 1h)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 1,63; [0,95; 2,80]; 0,0626 RR = 1,19; [0,98; 1,45]; 0,0746 ARR = 0,112; [-0,010; 0,234]; 0,0709	
ON-Zeit		
Absolute ON-Zeit (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 19,3; [-17,6; 56,2]; 0,3046	Kein Zusatznutzen gezeigt
Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 3,8; [-40,4; 48,1]; 0,8646	
Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 15,0; [-23,8; 53,7]; 0,4479	
Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 9,3; [-16,5; 35,1]; 0,4783	
Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 4,3; [-12,0; 20,7]; 0,6040	
Prozentuale ON-Zeit (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 1,8; [-1,9; 5,5]; 0,3462	
Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 0,0; [-4,3; 4,4]; 0,9870	
Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 1,2; [-2,7; 5,1]; 0,5427	
Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 1,1; [-1,6; 3,8]; 0,4156	
Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 0,6; [-1,1; 2,3]; 0,4994	

¹⁸ Die Ergebnisse der offenen, einarmigen Extensionsphase (OL) von BIPARK-I werden beschreibend zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da sie die dauerhafte Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon auch nach Ende der dreimonatigen DB-Phase belegen. Da hier keine direkte Evidenz gegenüber Entacapon vorliegt, werden die Ergebnisse nicht in dieser Tabelle gelistet.

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß; [95 % KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
ON-Zeit-Responder (FAS) (MCID 1h)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 1,39; [0,82; 2,35]; 0,1479 RR = 1,13; [0,93; 1,39]; 0,2255 ARR = 0,077; [-0,047; 0,201]; 0,2229	
PGI-C (FAS) (MCID: Jegliche Verbesserung)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 2,38; [1,38; 4,11]; 0,0025 RR = 1,38; [1,12; 1,69]; 0,0021 ARR = 0,199; [0,077; 0,320]; 0,0013	Beträchtlicher Zusatznutzen
CGI-C (FAS) (MCID: Jegliche Verbesserung)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 2,66; [1,54; 4,62]; 0,0005 RR = 1,44; [1,17; 1,77]; 0,0006 ARR = 0,224; [0,103; 0,345]; 0,0003	Beträchtlicher Zusatznutzen
UPDRS (FAS) Summenscore (FAS) ¹ Teil V (Hoehn & Yahr) Teil VI (Schwab und England) Teil IV (Dyskinesien)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -0,0; [-2,5; 2,5]; 0,9975 Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -0,0; [-0,1; 0,1]; 0,9795 Überlegenheit vs. Entacapon OFF-Zustand LSM = 1,0; [-1,1; 3,1]; 0,3312 ON-Zustand LSM = 0,5; [-1,0; 2,0]; 0,5169 Überlegenheit vs. Entacapon LSM = -0,0; [-0,3; 0,2]; 0,9118	Kein Zusatznutzen gezeigt
PDSS (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 0,0; [-4,8; 4,8]; 0,9914	Kein Zusatznutzen gezeigt
NMSS Summenscore (FAS)¹	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 2,7; [-1,2; 6,7]; 0,1704	Kein Zusatznutzen gezeigt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PDQ-39 (FAS)	Überlegenheit vs. Entacapon LSM = 1,2; [-1,3; 3,7]; 0,3415	Kein Zusatznutzen gezeigt
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse Anzahl Todesfälle (Safety) ² Anzahl Patienten mit ≥ 1 TEAE (Safety) Anzahl Patienten mit ≥ SUE (Safety)	Es sind keine Todesfälle aufgetreten. Überlegenheit vs. Entacapon OR = 0,90; [0,54; 1,50]; 0,9429 RR = 0,95; [0,76; 1,20]; 0,6828 ARR = -0,026; [-0,153; 0,100]; 0,6823 Überlegenheit vs. Entacapon OR = 0,51; [0,15; 1,75]; 0,3079 RR = 0,53; [0,16; 1,71]; 0,2893 ARR = -0,031; [-0,086; 0,024]; 0,2746	Kein Zusatznutzen gezeigt, kein größerer Schaden

Bezeichnung des Endpunkts	Effektmaß; [95 % KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl Patienten, die aufgrund von UE vorzeitig die Studie abgebrochen haben (Safety)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 0,65; [0,21; 2,04]; 0,6689 RR = 0,66; [0,22; 1,97]; 0,4591 ARR = -0,022; [-0,080; 0,036]; 0,4522	
Patienten mit Dyskinesien (Safety)	Überlegenheit vs. Entacapon OR = 2,08; [0,92; 4,72]; 0,0662 RR = 1,91; [0,92; 3,96]; 0,0824 ARR = 0,075; [-0,008; 0,157]; 0,0759	
<p>MW: Mittelwert; LSM: Least-Square-Mean (adjustierter Mittelwert) aus dem ANCOVA-Modell; SD: Standardabweichung des Mittelwerts; KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; PGI-C: Patient's Global Impression of Change; CGI-C: Clinician's Global Impression of Change; PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; NMSS: Non-Motor Symptom Scale; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire-39; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; DB: Doppelblind; OL: Offene, einarmige Extension (<i>open label</i>)</p> <p>¹ In den einzelnen Domänen lagen ebenfalls keine relevanten, statistisch signifikanten Unterschiede vor. ² Mortalität wurde nicht als Endpunkt erhoben. Es traten in der doppelblinden Studienphase keine Todesfälle auf.</p>		

Morbidität

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

Insbesondere führt Opicapon zu einer Verbesserung des globalen Gesundheitszustands der Patienten und damit zu einer spürbaren Linderung der Erkrankungssymptome. Der globale Gesundheitszustand wurde sowohl durch den Patienten selbst (PGI-C) als auch davon unabhängig durch den jeweiligen Prüfarzt (CGI-C) mittels einer validierten 7-stufigen Skala erhoben (Abschnitt 4.3.1.3.1.3 bzw. 4.3.1.3.1.4). Beide Endpunkte zeigen bei der Behandlung mit Opicapon im Vergleich zu Entacapon eine statistisch signifikante, relevante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten. Dies bekräftigt die Aussagekraft des patientenberichteten Endpunkts PGI-C, da die Bewertung durch den Prüfarzt in der Regel positiver ausfällt. In der vorliegenden Studie zeigen die Ergebnisse beider Endpunkte in dieselbe Richtung: Der globale Gesundheitszustand der Patienten verbessert sich durch Behandlung mit Opicapon merklich, was sowohl von den Patienten gespürt als auch von dem Prüfarzt medizinisch so eingeschätzt wird. Diese Verbesserung ist auch noch nach 12 Monaten Behandlung mit Opicapon vorhanden.

In allen anderen Morbiditätsendpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Opicapon und Entacapon gezeigt werden. Hinsichtlich des primären Endpunkts „Absolute OFF-Zeit“, bei der eine absolute Reduktion der täglichen OFF-Zeit erhoben wird, wurde die Nicht-Unterlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon nachgewiesen. Dabei führt Opicapon zu einer Verringerung der OFF-Zeit und dementsprechend auch zu einer Vergrößerung der täglichen ON-Zeit im Vergleich zu Entacapon, die allerdings statistisch nicht signifikant sind. Bezüglich der Responderanalyse mit der validierten MCID von einer Reduktion der absoluten OFF-Zeit um mindestens eine Stunde pro Tag zeigen die Ergebnisse

eine deutliche Tendenz zu Gunsten von Opicapon, wobei die statistische Signifikanz nur knapp verfehlt wird. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass die Studie nicht für den Nachweis der Überlegenheit von Opicapon gegenüber Entacapon gepowert war.

In der offenen Extension wurde außerdem gezeigt, dass die Wirksamkeit der Opicapon-Therapie über einen Zeitraum von einem Jahr stabil blieb und dass im Gegenzug die zuvor mit Placebo behandelten Patienten unter Opicapon eine relevante Reduktion der OFF-Zeit zeigten. Außerdem zeigten Patienten, die von Entacapon auf Opicapon wechselten, eine statistisch signifikante Reduktion der täglichen OFF-Zeit um gut 39 Minuten (-43%) und eine statistisch signifikante Verlängerung der ON-Zeit um knapp 46 Minuten pro Tag (+49 %). Insgesamt ist die Verbesserung der OFF-Zeit bei den von Beginn an mit Opicapon behandelten Patienten größer als die der initial mit Placebo behandelten Patienten. Mehr als die Hälfte (55 %) aller Studienteilnehmer zeigte eine Reduktion der mittleren OFF-Zeit um mindestens zwei Stunden pro Tag am Ende der offenen Studienphase. Die Ergebnisse der Langzeit-Extension bestätigen somit die Ergebnisse der doppelblinden Studienphase.

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

Gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ergibt sich somit für den Endpunkt Morbidität aufgrund der nachgewiesenen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bezüglich der Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes der Patienten und somit der spürbaren Linderung der Erkrankung sowie der vergleichbaren Wirksamkeit in allen anderen Morbiditätsendpunkten ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens PDQ-39 erhoben (Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Dieser Fragebogen fragt physische, psychische und soziale Aspekte der PD-Patienten hinsichtlich des täglichen Lebens mit der Erkrankung ab. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon ermittelt, wobei beide Behandlungsarme zu einer ähnlichen Verbesserung der Lebensqualität von Baseline bis Ende der doppelblinden Studienphase führen. Bis zum Ende der Studie nach 12 Monaten liegt im Vergleich zu Baseline eine leichte Verbesserung der Lebensqualität der Patienten vor. Die Subgruppenanalysen haben keine relevanten Hinweise auf Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und den untersuchten Subgruppen ergeben.

Insgesamt ist für den Endpunkt Lebensqualität der Nutzen gezeigt; ein Zusatznutzen gegenüber den COMT-Hemmern ist nicht belegt.

Sicherheit

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

Opicapon ist hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (Mortalität, Gesamtrate, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie COMT-Hemmer vergleichbar. Insgesamt zeigt die Behandlung mit Opicapon eine Tendenz zum Auftreten von weniger unerwünschten Ereignissen als Entacapon. Auch die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war gering. Todesfälle wurden nur in der Extensionsphase berichtet; diese waren aber nach Einschätzung der behandelnden bzw. beurteilenden Ärzte nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen, sondern auf das hohe Alter der Patienten und deren Grunderkrankung beziehungsweise Komorbiditäten.

Bei der Inzidenz von Dyskinesien liegt eine Tendenz zu Ungunsten von Opicapon vor, aber auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Betrachtet man insbesondere das Auftreten der Dyskinesien nach Einstellung einer optimalen L-DOPA-Dosis (V4 in BIPARK-I), liegt kein Unterschied mehr zwischen der Inzidenz von Dyskinesien bei der Behandlung mit Opicapon und der mit Entacapon vor (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.10). So treten Dyskinesien bei optimaler L-DOPA-Dosis unter Opicapon ähnlich selten auf wie bei Entacapon. Dabei ist allerdings zu beachten, dass das Auftreten von Dyskinesien unter einer die L-DOPA-Wirkung verstärkenden Therapie gemeinhin als Beleg für die therapeutische Potenz dieser Substanz angesehen wird. Die Subgruppenanalysen haben keine relevanten Hinweise auf Unterschiede zwischen der Gesamtpopulation und den untersuchten Subgruppen ergeben.

Die offene, einarmige Extensionsphase der Studie bestätigt die Ergebnisse: Auch über einen Zeitraum von einem Jahr hat sich Opicapon als sicher in der Anwendung erwiesen und es wurden keine neuen Sicherheitsereignisse berichtet. So lag die Dauer der Behandlung mit Opicapon bei im Mittel 341,7 Tagen und auch aus Langzeit-Toxizitätsstudien gibt es keine Hinweise darauf, dass unerwünschte Ereignisse aufgrund von kumulativer Exposition mit Opicapon oder dessen Metaboliten auftreten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren eine Verschlechterung der PD und ein Nachlassen der Wirkung der Medikamente. Dies ist beides höchstwahrscheinlich auf die Progression der Erkrankung zurückzuführen, welche durch Opicapon nicht beeinflusst wird. Dyskinesien traten in der Extensionsphase in einer ähnlichen Häufigkeit auf wie in der Erhaltungsphase des doppelblinden Studienabschnitts. Diarrhoe und erhöhte Lebertransaminasen wurden bei weniger als 3 % der Patienten beobachtet, wohingegen die Abbruchrate bei Entacapon aufgrund von Diarrhoe in der klinischen Praxis als sehr hoch gilt und Lebertoxizität in der Anwendung von Tolcapon aufgetreten ist. Gemäß der Fachinformation müssen bei der Anwendung von Opicapon Leberwerte nicht generell überwacht werden, sondern lediglich beim Auftreten von plötzlichem starkem Gewichtsverlust, progressiver Anorexie oder Asthenie. In der Gesamtschau waren die unerwünschten Ereignisse der 12-monatigen Extension somit vergleichbar mit denen der ersten drei Monate Behandlung mit Opicapon.

Ein geringerer/größerer Schaden von Opicapon ist für den Endpunkt Sicherheit daher nicht belegt.

Weitere Aspekte

Das Ziel der Behandlung der PD ist der Ausgleich des Dopaminmangels, der die PD-Symptome auslöst, sowie die Kontrolle der motorischen und nicht-motorischen Symptome bei gleichzeitiger Vermeidung von motorischen Komplikationen und anderen Nebenwirkungen, um so die Lebensqualität und Selbstständigkeit der Patienten zu verbessern beziehungsweise zu erhalten sowie sekundäre Erkrankungen zu vermeiden. Eine Heilung beziehungsweise ein Aufhalten der Krankheitsprogression ist nach heutigem Stand nicht möglich; es werden lediglich die Symptome behandelt. Für die symptomatische, medikamentöse Therapie der PD stehen neben dem Goldstandard L-DOPA/DDCI folgende Wirkstoffklassen zur Verfügung: Dopaminagonisten (bevorzugt Non-Ergot), MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer und Amantadin. Diese werden je nach Verträglichkeit, Patientenpräferenz und Erfahrungen des behandelnden Arztes in Kombinationen verwendet.

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

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

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Einnahmeregime der Anti-PD-Medikation. So nehmen die in der Regel älteren Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten eine Vielzahl an Medikamenten ein, was zu komplexen Einnahmeschemata und häufig eingeschränkter Therapieadhärenz der Patienten führt. Der COMT-Hemmer Entacapon muss zusammen mit jeder L-DOPA/DDCI-Dosis eingenommen werden, d. h. mehrmals am Tag, da er eine nur moderate orale Bioverfügbarkeit besitzt. Opicapon hingegen ist der erste COMT-Inhibitor, dessen pharmakokinetische Eigenschaften eine lediglich einmalige Einnahme pro Tag am

Abend verlangen, was die korrekte Einnahme vereinfacht und die tägliche Menge an Medikamenten deutlich verringert. Außerdem wird dadurch eine einfachere individuelle Anpassung der L-DOPA/DDCI-Dosis des Patienten ermöglicht, was wiederum in einer insgesamt verringerten Medikamenteneinnahme bei maximaler Wirksamkeit resultiert. Auch dies sind Aspekte, die die Lebensqualität des Patienten in der täglichen Praxis verbessern und somit zum Zusatznutzen beitragen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

BIPARK-I wurde weltweit durchgeführt und während der doppelblinden Studienphase war Deutschland an der Durchführung beteiligt. Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern.

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation ab: Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die sich in täglich auftretenden OFF-Zeiten abbilden. Die individuellen Vor- und Hintergrundtherapien der Patienten mit Dopaminagonisten (vorwiegend Non-Ergot) und MAO-B-Hemmern decken das in Deutschland übliche Spektrum an verfügbaren Medikamenten ab. Die laut Fachinformation vorgeschriebene Begleittherapie mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen lag in der Studie ebenfalls vor.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext somit gegeben.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-128: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die unter bestehenden L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend, es liegen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²¹ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend, es werden keine Surrogatendpunkte herangezogen.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Abkürzung im Dossier	Quellen
BIA-91067-301 ¹	BIPARK-I (DB und OL)	Studienberichte [40, 41] Publikationen [42, 43] Studienregistereinträge [36-39]
DB: doppelblinde Studienphase; OL: offene Studienphase (Extension)		
¹ Die Studie BIA-91067-301 (NCT01568073; EUCTR 2010-021860-13) wird im Rahmen des Dossiers als BIPARK-I bezeichnet.		

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. EMA (2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease (EMA/CHMP/330418/2012 rev. 2). [Zugriff: 10.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf.
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. BMG (2010 (zuletzt geändert 27.03.2014)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 30.05.2016]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
4. EMA (2016): EPAR summary for the public - Ongentys (EMA/390701/2016; EMA/H/C/002790). [Zugriff: 07.07.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002790/WC500209539.pdf.
5. G-BA (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-001.
6. G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Simoctocog alfa. [Zugriff: 10.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.
7. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Evolocumab. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_TrG.pdf.
8. G-BA (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Secukinumab. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
9. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Extrakt aus Cannabis sativa. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf.
10. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGV V - Fampridin. [Zugriff:

- 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2009/2012-08-02_AM-RL-XII_Fampridin_TrG.pdf.
11. G-BA (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Fingolimod. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf.
 12. G-BA (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam. [Zugriff: 05.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf.
 13. IQWiG (2016): Brivaracetam - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung Nr. 391, A16-08 (Stand 12.05.2016). [Zugriff: 05.08.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 14. Deane KH, Spieker S, Clarke CE (2009): Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD004554.
 15. Deane KH, Spieker S, Clarke CE (2009): Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):CD004553.
 16. DGN (2016): Idiopathisches Parkinson-Syndrom, S3-Leitlinie. [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>.
 17. Eggert K, Oertel WH, Reichmann H (2015): AWMF S2k-Leitlinie: Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S2k_Parkinson-Syndrome_Diagnostik_Therapie_2012_verlaengert.pdf.
 18. Zhou CQ, Zhang JW, Wang M, Peng GG (2014): Meta-analysis of the efficacy and safety of long-acting non-ergot dopamine agonists in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*; 21(7):1094-101.
 19. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furnston A, Deane K, et al. (2011): Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord*; 26(4):587-98.
 20. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Ravina B, Seppi K, Coelho M, et al. (2011): The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*; 26 Suppl 3:S2-41.
 21. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. (2014): Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis*; 2014:1-8.
 22. Hauser RA, Auinger P, Parkinson Study G (2011): Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*; 26(5):813-8.
 23. Guy W (1976): ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration.
 24. Busner J, Targum SD (2007): The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*; 4(7):28-37.

25. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (2010): Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease - A national clinical guideline. [Zugriff: 07.01.2016]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf>.
26. Parkinson Society Canada (PSC) (2012): Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Canadian Journal of Neurological Sciences; 39(4):S4.
27. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. (2006): Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology; 66(7):983-95.
28. Parkinson Study Group (PSG) (2005): A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol; 62(2):241-8.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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>.
34. Berger K, Broll S, Winkelmann J, Heberlein I, für die FAQT-Studienzentren (1999): Validierte deutsche Version des PDQ-39 - Ein krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Parkinsonpatienten. Akt Neurologie; 26:180-84.
35. EMA (2000): Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (CPMP/EWP/482/99). [Zugriff: 31.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf.
36. Bial-Portela & C^a S. A. (2011): Bia-91067-301|2010-021860-13 - Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients With "Wearing-off" Phenomenon (NCT01568073). Stand des Eintrags: 09/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568073>
37. Bial-Portela & C^a S. A. (2010): Bia-91067-301 - Efficacy and Safety of Bia 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients with "Wearing-Off" Phenomenon Treated with Levodopa Plus a Dopa Decarboxylase Inhibitor (DDCI): A Double-Blind, Randomised, Placebo- And Active-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Study (2010-021860-13). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021860-13
38. Bial-Portela & C^a S. A. (2010): BIA-91067-301 </Trial> - Efficacy and Safety of Bia 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients with "Wearing-Off" Phenomenon

- Treated with Levodopa Plus a Dopa Decarboxylase Inhibitor (Ddci): A Double-Blind, Randomised, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clinical Study - Bipark Study I (EUCTR2010-021860-13-HU). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 03-08-2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021860-13
39. Bial-Portela & C^a S. A. (2010): 2010-021860-13 - EFFICACY AND SAFETY OF BIA 9-1067 IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE PATIENTS WITH "WEARING-OFF" PHENOMENON TREATED WITH LEVODOPA PLUS A DOPA DECARBOXYLASE INHIBITOR (DDCI): A DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTRE CLINICAL STUDY (2010-021860-13). [Zugriff: 04.08.2016]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
40. BIAL-Portela & Ca. SA (2014): Studienbericht: Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): A double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study. Studienbericht der Studie BIA-91067-301 DB (BIPARK-I).
41. Bial-Portela & Ca. SA (2015): Studienbericht: Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): A double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study (Part II - open-label extension phase). Studienbericht der Studie BIA-91067-301 OL (BIPARK-I).
42. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P, et al. (2015): Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*;
43. Ferreira JJ, Lees A, Tolosa E, Poewe W, Santos A, Lopes N, et al. (2016): Switching double-blind opicapone, entacapone or placebo to open-label opicapone: Efficacy results of the 1-year extension of study BIPARK I [abstract]. *Mov Disord*; 31(suppl 2):S643.
44. AbZ-Pharma GmbH (1998): Bromocriptin AbZ 2,5 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 11/2014 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. AbZ-Pharma GmbH (2006): Cabergolin-CT 1 mg Tabletten, Cabergolin-CT 2 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: 06/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Lundbeck (1997): Parkinsan®; Fachinformation. Stand: 05/2013 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. AbZ-Pharma GmbH (1996): Amantadin AbZ 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2014 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. EMA (2009): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease (CPMP/EWP/563/95 Rev 1). [Zugriff: 20.05.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003540.pdf.
49. 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.

50. 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.
51. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-129: Suchstrategie für RCT in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 27, 2016; Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 3 2016; Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 27, 2016; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 25, 2016	
Datum der Suche	28.07.2016	
Zeitsegment	1946 to 2016 July, 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [51]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	opicapon*.mp.	23
2	ongentys*.mp.	0
3	opicaponum*.mp.	0
4	BIA 9-1067.mp.	4
5	BIA91067.mp.	0
6	BIA-91-0-67.mp.	0
7	BIA-91067.mp.	0
8	BIA-910-67.mp.	0
9	BIA-9-10-67.mp.	0
10	BIA 91067.mp.	0
11	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10	23
12	randomized controlled trial.pt.	425417
13	randomized.mp.	671591
14	placebo.mp.	182334
15	12 OR 13 OR 14	726698
16	11 AND 15	12

Tabelle 4-130: Suchstrategie für RCT in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	28.07.2016	
Zeitsegment	1946 to 2016 July, 27	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [51]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	opicapon*.mp.	101
2	ongentys*.mp.	0
3	exp opicapone/	100
4	opicaponum*.mp.	0
5	BIA 9-1067.mp.	11
6	BIA91067.mp.	0
7	BIA-91-0-67.mp.	0
8	BIA-91067.mp.	8
9	BIA-910-67.mp.	0
10	BIA-9-10-67.mp.	0
11	BIA 91067.mp.	8
12	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	110
13	random*.tw.	1108685
14	placebo*.mp.	379875
15	double-blind*.tw.	170759
16	13 OR 14 OR 15	1341159
17	12 AND 16	70

Tabelle 4-131: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	28.07.2016	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	limitiert auf trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central))	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	opicapon*	47
2	ongentys*	0
3	opicaponum*	0
4	BIA 9-1067	0
5	BIA91067	0
6	BIA-91-0-67	0
7	BIA-91067	0
8	BIA-910-67	0
9	BIA-9-10-67	0
10	BIA 91067	0
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	47 [trials]

Die bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 129 Treffer, darunter waren 52 Dubletten. Die verbleibenden 77 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 76 Treffer wurden dabei als nicht relevant ausgeschlossen. Es verbleibt eine Publikation, die im Volltext gesichtet wurde und der Einzelstudie BIPARK-I entspricht sowie als relevant eingestuft wurde.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-132: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.08.2016
Suchstrategie	opicapon OR opicapone OR "BIA 9-1067" OR ongentys OR opicaponium
Treffer	33
<hr/>	
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.08.2016
Suchstrategie	opicapon OR opicapone OR "BIA 9-1067" OR ongentys OR opicaponium
Treffer	42
<hr/>	
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.08.2016
Suchstrategie	opicapon* OR BIA 9-1067 OR ongentys OR opicaponium*
Treffer	32 [Trials]
<hr/>	
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	04.08.2016
Suchstrategie	opicapon* [active substance] OR BIA 9-1067 [active substance] OR ongentys [active substance] OR opicapon* [textfelder] OR BIA 9-1067 [textfelder] OR ongentys [textfelder]
Treffer	1

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 33 Treffer. Darunter war eine relevante Studie (NCT01568073 bzw. BIPARK-I).

Die Suche im EU-CTR ergab 42 Treffer. Darunter war ein relevanter Treffer (2010-021860-13), der der Studie BIPARK-I zugeordnet werden konnte.

Die Suche im ICTRP Search Portal ergab 51 Treffer, die 32 Studien entsprachen. Darunter war ein relevanter Treffer (EUCTR2010-021860-13), der der Studie BIPARK-I zugeordnet werden konnte.

Die Suche bei PharmNet.Bund ergab 1 Treffer. Dabei handelte es sich um einen relevanten Treffer, der der Studie BIPARK-I zugeordnet werden konnte.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-133: Liste der ausgeschlossenen Studien.

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
01	NCT02169440	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-116 - Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin (NCT02169440). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169440	A4 (keine patienten-relevanten Endpunkte)
02	NCT02169414	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-123 - Effect of Three Multiple-dose Regimens of BIA 9 1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics (NCT02169414). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169414	A4 (Endpunkte)
03	NCT01533077	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-117 - Pharmacokinetic Interaction Between BIA 9-1067 and Standard-release Levodopa/Carbidopa (NCT01533077). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533077	A4 (Endpunkte)
04	NCT01519284	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-114 - Study of BIA 9-1067 to Investigate Its Effect on Levodopa Pharmacokinetic (NCT01519284). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519284	A4 (Endpunkte)
05	NCT02101190	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-106 - Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Subjects With Hepatic Impairment (NCT02101190). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101190	A4 (Endpunkte)
06	NCT01568034	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-201 2008-003869-72 - A Study to Investigate the Tolerability and Effect of Three Single-dose Regimens of BIA 9-1067 (NCT01568034). Stand des Eintrags: 12/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568034	A4 (Endpunkte)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
07	NCT02071810	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-102 - Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BIA 9-1067 (NCT02071810). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071810	A3 (zVT)
08	NCT01520987	Bial - Portela CSA (2011): Bia-91067-126 - Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects (NCT01520987). Stand des Eintrags: 05/2016. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520987	A4 (Endpunkte)
09	NCT01515891	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-103 - Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of 14C -Labeled BIA 9-1067 and Metabolites (NCT01515891). Stand des Eintrags: 12/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515891	A4 (Endpunkte)
10	NCT01227655	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-91067-302 2010-022366-27 - Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients (NCT01227655). Stand des Eintrags: 09/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227655	A3 (zVT)
11	NCT01533116	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-118 - Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Pharmacokinetics of Levodopa/Carbidopa and Levodopa/Benserazide (NCT01533116). Stand des Eintrags: 10/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533116	A4 (Endpunkte)
12	NCT01520727	Bial-Portela & C ^a S. A. (2007): Bia-91067-101 - A Single Oral Ascending Dose Study of BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects (NCT01520727). Stand des Eintrags: 10/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520727	A1 (Population)
13	NCT02169466	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-109 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Benserazide (NCT02169466). Stand des Eintrags: 10/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169466	A4 (Endpunkte)
14	NCT01536366	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-115 - Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics of Repaglinide (NCT01536366). Stand des Eintrags: 07/2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536366	A4 (Endpunkte)
15	NCT02169453	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-110 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa (NCT02169453). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169453	A4 (Endpunkte)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
16	NCT01532141	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-113 - Effect of Rasagiline on BIA 9-1067 Pharmacokinetics (NCT01532141). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532141	A4 (Endpunkte)
17	NCT02092168	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-105 - Pharmacokinetics of BIA 9-1067 and Its Metabolites in Healthy Male Elderly Subjects and in Healthy Male Young Subjects (NCT02092168). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092168	A4 (Endpunkte)
18	NCT02847442	Bial-Portela & C ^a S. A. (2016): Bia-Opc-401 2016-002391-27 - Efficacy and Safety of Opicapone in Clinical Practice (NCT02847442). Stand des Eintrags: 07/2016. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847442	A7 (keine Ergebnisse)
19	NCT02071823	Bial - Portela CSA (2008): Bia-91067-104 - Comparative Bioavailability Study of BIA 9-1067 25 mg Capsules (NCT02071823). Stand des Eintrags: 12/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071823	A4 (Endpunkte)
20	NCT01568047	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-202 2009-012897-12 - Multicentre Study in Four Parallel Groups of Parkinson's Disease (PD) Patients (NCT01568047). Stand des Eintrags: 11/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568047	A4 (Endpunkte)
21	NCT02305277	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-119 - Relative Bioavailability and Bioequivalence Of Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers (NCT02305277). Stand des Eintrags: 10/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305277	A4 (Endpunkte)
22	NCT02169895	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-107 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Immediate-release Levodopa/Benserazide (NCT02169895). Stand des Eintrags: 01/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169895	A4 (Endpunkte)
23	NCT01532128	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-112 - Effect of BIA 9-1067 on Rasagiline Pharmacokinetics (NCT01532128). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532128	A4 (Endpunkte)
24	NCT02169479	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-108 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa (NCT02169479). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169479	A4 (Endpunkte)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
25	NCT01532115	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-111 - Effect of BIA 9-1067 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Men and Women (NCT01532115). Stand des Eintrags: 06/2012. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532115	A1 (Population)
26	NCT02305316	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-120 - Single-dose Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Two Different Formulations of Opicapone (NCT02305316). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305316	A4 (Endpunkte)
27	NCT02305030	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-127 - Effect of Opicapone at Steady State on Warfarin Pharmacokinetics (NCT02305030). Stand des Eintrags: 11/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305030	A4 (Endpunkte)
28	NCT02170376	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-91067-124 - The Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics (NCT02170376). Stand des Eintrags: 06/2014. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170376	A4 (Endpunkte)
29	NCT02305017	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-125 - Effect of Paracetamol on Opicapone Pharmacokinetics in Healthy Volunteers (NCT02305017). Stand des Eintrags: 10/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305017	A1 (Population)
30	NCT02169427	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-91067-122 - An Open-label Study in Healthy Male Subjects to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of ¹⁴ C - Labelled BIA 9-1067 and Metabolites (NCT02169427). Stand des Eintrags: 06/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169427	A4 (Endpunkte)
31	NCT02305329	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-121 - Dosage Form Proportionality of Opicapone To-Be-Marketed Formulation (NCT02305329). Stand des Eintrags: 07/2015. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305329	A4 (Endpunkte)
32	NCT01851850	Rabin Medical C (2013): Bia-91067 - Continuation Treatment Protocol for Patient Who Participated in the BIA 9-1067-302 Clinical Trial (NCT01851850). Stand des Eintrags: 05/2013. [Zugriff: 02.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851850	A3 (zVT)
EU-CTR			
33	2013-002932-25	Academic Medical Center (2013): Pisa27062013 - Multimodal treatment of perianal fistulas in Crohn's disease: seton vs anti-TNF vs advancement plasty (2013-002932-25). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002932-25	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
34	2014-003833-24	Agmt – Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie gemeinnützige GmbH (2016): Agmt_Hno_Pn - Randomized phase III study: Supplemental parenteral nutrition for patients with locally advanced inoperable tumors of the head and neck, receiving definitive radiotherapy with Cetuximab or Cisplatin (2014-003833-24). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003833-24	A1 (Population)
35	2010-019831-36	Azienda Ospedaliero Universitaria Di Cagliari (2011): Cacs-2010 - A phase III randomized trial comparing two regimens for treatment of cancer anorexia cachexia syndrome(CACS) (2010-019831-36). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019831-36	A1 (Population)
36	2004-001748-66	Bial-Portela & C ^a S. A. (2004): Pra/Bia-2093-303 - Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en grupos paralelos, de la eficacia y seguridad de BIA 2-093 como tratamiento complementario en las crisis parciales (2004-001748-66). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001748-66	A1 (Population)
37	2004-000483-27	Bial-Portela & C ^a S. A. (2004): Pra/Bia-2093-302 - Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial (2004-000483-27). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000483-27	A1 (Population)
38	2005-002134-35	Bial-Portela & C ^a S. A. (2005): Pra+Sco/Bia-2093-205 - Extension Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) in the Recurrence Prevention of Bipolar I Disorder (2005-002134-35). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002134-35	A1 (Population)
39	2005-002131-27	Bial-Portela & C ^a S. A. (2005): Sco/Bia-2093-203 - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) in acute manic episodes associated with bipolar I disorder in a double-blind, randomised, dose-titration, placebo-controlled, multicenter (2005-002131-27). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002131-27	A1 (Population)
40	2005-002133-13	Bial-Portela & C ^a S. A. (2005): Pra/Bia-2093-204 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) in Acute Manic Episodes Associated with Bipolar I Disorder in a Double-Blind, Fixed Multiple Dose, Randomized, Placebo-Controlled, Multice (2005-002133-13). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002133-13	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
41	2006-001793-24	Bial-Portela & C ^a S. A. (2006): Sco/Bia-3202-202 - A Multicentre, Double-Blind, Randomized, Active- and Placebo-Controlled Trial to Investigate the Efficacy and Tolerability of Nebicapone in Parkinson's Disease Patients with "Wearing-Off" Phenomenon (2006-001793-24). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001793-24	A2 (Intervention)
42	2007-002473-31	Bial-Portela & C ^a S. A. (2007): Sco/Bia-2093-207 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2 093) as Therapy for Patients with Post-Herpetic Neuralgia: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multic (2007-002473-31). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002473-31	A1 (Population)
43	2007-002461-12	Bial-Portela & C ^a S. A. (2007): Sco/Bia-2093-206 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Therapy for Patients with Painful Diabetic Neuropathy: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Mu (2007-002461-12). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002461-12	A1 (Population)
44	2007-001887-55	Bial-Portela & C ^a S. A. (2007): Sco/Bia-2093-305 - Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) as adjunctive therapy for refractory partial seizures in children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multic (2007-001887-55). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001887-55	A1 (Population)
45	2008-003869-72	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-91067-201 - A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Cross-over Study to Investigate the Tolerability and Effect of Three Single-Dose Regimens of Bia 9-1067 on the Levodopa Pharmacokinetics, Motor Response (2008-003869-72). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003869-72	A3 (zVT)
46	2008-002455-25	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): Bia-2093-304 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Adjunctive Therapy for Refractory Partial Seizures in a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicentre Clini (2008-002455-25). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002455-25	A1 (Population)
47	2009-012897-12	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-91067-202 - A double-blind, randomised, placebo-controlled study to investigate the tolerability and the effect of three multiple-dose regimens of BIA 9-1067 on the levodopa pharmacokinetics, catechol-0-methyl (2009-012897-12). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012897-12	A3 (zVT)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
48	2008-003557-32	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia 2093 210 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Therapy in Patients with Fibromyalgia: A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicentre Clinical Trial (2008-003557-32). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003557-32	A1 (Population)
49	2008-003736-38	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-2093-209 - Efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate as preventive therapy for patients with migraine: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial (2008-003736-38). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003736-38	A1 (Population)
50	2008-005606-39	Bial-Portela & C ^a S. A. (2009): Bia-2093-208 - Effects of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) on Cognitive Function in Children with Partial Onset Seizures: An Add-on, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicentre CI (2008-005606-39). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005606-39	A1 (Population)
51	2010-022366-27	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-91067-302 - Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): a double-blind, randomis (2010-022366-27). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022366-27	A3 (zVT)
52	2010-019100-23	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-2093-307 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Diabetic Neuropathic Pain (2010-019100-23). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019100-23	A1 (Population)
53	2010-019101-42	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-2093-308 - A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Clinical Study of Eslicarbazepine Acetate in Post-Herpetic Neuralgia (2010-019101-42). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019101-42	A1 (Population)
54	2009-011135-13	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-2093-311 - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Monotherapy for Patients with Newly Diagnosed Partial-Onset Seizures: A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Mu (2009-011135-13). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011135-13	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
55	2009-012587-14	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): Bia-2093-401 - Seguridad Y Eficacia Del Acetato De Eslicarbazepina (Esl) Como Terapia Adyuvante Para Crisis Parciales En Pacientes Mayores/ Safety and Efficacy of Eslicarbazepine Acetate (Esl) as Adjunctive Thera (2009-012587-14). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012587-14	A1 (Population)
56	2011-000814-21	Bial-Portela & C ^a S. A. (2011): Bia-Phl-P2-001 - A phase II, multicentre, randomized, double-blind study with subcutaneous immunotherapy at different doses, in parallel groups and placebo controlled in patients with rhinoconjunctivitis ± asthma s (2011-000814-21). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000814-21	A1 (Population)
57	2011-004583-30	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-Dpt-P2-001 - A Multicenter, Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial of the Subcutaneous Immunotherapy in Different Doses with Parallel Groups in Subjects with Allergic Rhinoconjunct (2011-004583-30). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004583-30	A1 (Population)
58	2012-003137-41	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-2093-212 - Double-Blind Study in Paediatric Epileptic Subjects Aged from 5 to Less Than 8 Years to Compare the Subject Preference for Esl Suspension Formulation with Alternative Flavours (2012-003137-41). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003137-41	A1 (Population)
59	2012-000672-42	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-Std-003 - Biological standardization of allergen extracts of pollen of Artemisa vulgaris and Platanus acerifolia and the acarus Dermatophagoides farinae in patients sensitized to them (2012-000672-42). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000672-42	A1 (Population)
60	2015-001243-36	Bial-Portela & C ^a S. A. (2015): Bia-2093-311/Ext - Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate (Bia 2-093) as Monotherapy for Patients with Newly Diagnosed Partial-Onset Seizures: A Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Parallel-Group, Mu (2015-001243-36). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001243-36	A1 (Population)
61	2014-001459-22	Bial-Portela & C ^a S. A. (2015): Bia-Par-Depot - Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study, with Subcutaneous Immunotherapy in Depot Presentation, in Parallel Groups and Placebo-Controlled, in Patients with Rhinoconjunctivitis with Or (2014-001459-22). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001459-22	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
62	2014-001569-29	Bial-Portela & C ^a S. A. (2015): Bia-Olea-Depot - Phase II, multicenter, randomized, double-blind study, with subcutaneous immunotherapy in depot presentation, in parallel groups and placebo-controlled, in patients with rhinoconjunctivitis ± asthma (2014-001569-29). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001569-29	A1 (Population)
63	2005-005448-21	Eli Lilly Company Ltd (2006): H8o-Ew-Gwbe - Long-Term Treatment with Exenatide versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Pretreated with Metformin (2005-005448-21). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005448-21	A1 (Population)
64	2004-000441-38	National Institute of Allergy Infectious Diseases National Institutes of Health (2005): Cpcra 065 - Large, Simple Trial Comparing Two Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (The SMART Study) (2004-000441-38). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000441-38	A1 (Population)
65	2011-005168-14	Radboud University Nijmegen Medical C (2012): Umcn-Akf1101 - Lean Body Mass as a determinant of docetaxel pharmacokinetics and toxicity (LEANDOC) (2011-005168-14). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005168-14	A2 (Intervention)
66	2014-003455-61	Tayside Academic Sciences C (2015): 2013gr06 - Perindopril and Leucine to improve muscle function in older people (2014-003455-61). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003455-61	A2 (Intervention)
67	2015-003487-36	The Newcastle upon Tyne Hospitals NHSFT (2015): 1 - Alternatives to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infection in women (2015-003487-36). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003487-36	A1 (Population)
68	2014-004122-18	University of Dundee, Tayside Clinical Trials Unit, (2014): 2012gr12 - A Prospective Study to Evaluate the Effect of Allopurinol on Muscle Energetics in Older People with Impaired Physical Function (2014-004122-18). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004122-18	A2 (Intervention)
69	2015-003818-24	V. U. University Medical Center (2015): Dc2015red01 - A phase 4, monocenter, randomized, double-blind, comparator-controlled, parallel-group, mechanistic intervention trial to assess the effect of 12-week treatment with the sodium-glucose linked trans (2015-003818-24). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003818-24	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
70	2004-000219-24	Wyeth Pharmaceuticals (2005): 3082a-101342 - A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving fac (2004-000219-24). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000219-24	A1 (Population)
71	2014-004155-32	Wyeth Research (2015): 3090a1-301 - An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B (2014-004155-32). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004155-32	A1 (Population)
72	2015-000868-34	Zkes GmbH (2015): ZKES-EcNO-2015 - Randomized, placebo controlled phase III trial of a microbiological concomitant therapy/prevention of chemotherapeutical induced diarrhea (caused by inflammation and an impaired intestinal barrier) (2015-000868-34). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000868-34	A1 (Population)
73	2004-000766-12	Bial-Portela & C ^a S. A. (2005): Sco/Bia-2093-301 - Efficacy and safety of BIA 2-093 as adjunctive therapy for refractory partial seizures in a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multicentre clinical trial (2004-000766-12). [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000766-12	A1 (Population)
WHO ICTRP			
74	EUCTR2008-003869-72-PT	Bial-Portela & C ^a S. A. (2008): BIA-91067-201 </Trial> - A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Cross-over Study to Investigate the Tolerability and Effect of Three Single-Dose Regimens of Bia 9-1067 on the Levodopa Pharmacokinetics, Motor Response, and Erythrocyte Soluble Catechol-O-Methyltransferase Activity in Parkinson's Disease Patients Concomitantly Treated with Levodopa/Dopa-Decarboxylase Inhibitor (EUCTR2008-003869-72-PT). Stand des Eintrags: 03/2012. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003869-72	A3 (zVT)
75	NCT01227655	Bial-Portela & C ^a S. A. (2010): 2010-022366-27;Bia-91067-302;Bia-91067-302 - Efficacy and Safety of BIA 9-1067 in Idiopathic Parkinson's Disease Patients With "Wearing-off" Phenomenon Treated With Levodopa Plus a Dopa Decarboxylase Inhibitor (DDCI): a Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicentre Clinical Study. (NCT01227655). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227655	A3 (zVT)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
76	NCT01532115	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-111 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled and Open-label Active-controlled, 4-period Crossover Trial to Evaluate the Effect of BIA 9-1067 on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Men and Women (NCT01532115). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532115	A1 (Population)
77	NCT01532141	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-113 - Effect of Rasagiline on BIA 9-1067 Pharmacokinetics in Healthy Subjects (NCT01532141). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532141	A1 (Population)
78	NCT01520727	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-101 - A Single Oral Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Catechol-O-methyltransferase (COMT) Inhibition Profiles of BIA 9-1067 in Healthy Male Subjects (NCT01520727). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520727	A1 (Population)
79	NCT02071810	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-102 - A Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study to Evaluate the Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Four Multiple Rising Dose Regimens of BIA 9-1067 in Healthy Male Volunteers (NCT02071810). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02071810	A1 (Population)
80	NCT02101190	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-106 - Open-label, Single-dose, Multi-center Study, Investigating the Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Subjects With Hepatic Impairment (NCT02101190). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02101190	A1 (Population)
81	NCT02169427	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-122 - An Open-label Study in Healthy Male Subjects to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [¹⁴ C]-Labelled BIA 9-1067 and Metabolites Following a Single Dose Oral Administration (NCT02169427). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169427	A1 (Population)
82	NCT01532128	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-112 - Effect of BIA 9-1067 on Rasagiline Pharmacokinetics in Healthy Subjects (NCT01532128). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01532128	A1 (Population)
83	NCT01533116	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-118 - Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Pharmacokinetics of a Single-dose of Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa and 100/25 mg Levodopa/Benserazide in Healthy Subjects (NCT01533116). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01533116	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
84	NCT02071823	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-104 - Single Dose Crossover Comparative Bioavailability Study of BIA 9-1067 25 mg Capsules in Healthy Male Volunteers Following Administration of a 50 mg Dose / Fasted and Fed States (NCT02071823). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02071823	A1 (Population)
85	NCT02092168	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-105 - Single-dose and Steady-state Pharmacokinetics of BIA 9-1067 and Its Metabolites in Healthy Male Elderly Subjects Compared With Those in Healthy Male Young Subjects (NCT02092168). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02092168	A1 (Population)
86	NCT02169414	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-123 - Effect of Three Multiple-dose Regimens of BIA 9 1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics of a Single-dose of Immediate Release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa and 100/25 mg Levodopa/Benserazide in Healthy Subjects (NCT02169414). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169414	A1 (Population)
87	NCT01515891	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-103 - An Open-label Study in Healthy Male Subjects to Assess the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [14C]-Labeled BIA 9-1067 and Metabolites Following a Single-dose Oral Administration (NCT01515891). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01515891	A1 (Population)
89	NCT01519284	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-114 - A Double-blind, Randomised, Placebo- and Active-controlled Multiple-dose Study of BIA 9-1067 to Investigate Its Effect on Levodopa Pharmacokinetics Following a Levodopa/Carbidopa 100/25 mg Single-dose in Healthy Subjects (NCT01519284). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01519284	A1 (Population)
90	NCT01520987	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-126 - Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Compare the Pharmacokinetics of BIA 9-1067 in Healthy Japanese and Caucasian Subjects (NCT01520987). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01520987	A1 (Population)
91	NCT01533077	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-117 - Pharmacokinetic Interaction Between BIA 9-1067 and Standard-release Levodopa/Carbidopa in Healthy Subjects (NCT01533077). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01533077	A1 (Population)
92	NCT01536366	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-115 - Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics of Repaglinide in Healthy Volunteers (NCT01536366). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01536366	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
93	NCT01568047	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): 2009-012897-12;Bia-91067-202 - Multicentre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled Study in Four Parallel Groups of PD Patients Treated With Standard-release Levodopa/Carbidopa 100/25 mg (Sinemet®) or Levodopa/Benserazide 100/25 mg (Madopar®/Restex®) and With Motor Fluctuations ("Wearing-off" Phenomenon) (NCT01568047). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01568047	A3 (zVT)
94	NCT02169440	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-116 - Effect of BIA 9-1067 on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Volunteers (NCT02169440). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169440	A1 (Population)
95	NCT02169453	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-110 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa: a Double-blind, Randomized, Four-way Crossover, Placebo-controlled Study in Healthy Male Subjects (NCT02169453). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169453	A1 (Population)
96	NCT02169466	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-109 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Controlled-release 100/25 mg Levodopa/Benserazide: a Double-blind, Randomized, Four-way Crossover, Placebo-controlled Study in Healthy Male Subjects (NCT02169466). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169466	A1 (Population)
97	NCT02169479	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-108 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Diferente Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa: a Doubleblind, Randomized, Four-way Crossover, Placebo-controlled Study in Healthy Male Subjects (NCT02169479). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169479	A1 (Population)
98	NCT02169895	Bial-Portela & C ^a S. A. (2012): Bia-91067-107 - Pharmacokinetic-pharmacodynamic Interaction Between Each of Three Different Single Doses of BIA 9-1067 and a Single-dose of Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Benserazide: a Doubleblind, Randomized, Four-way Crossover, Placebo-controlled Study in Healthy Male Subjects (NCT02169895). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02169895	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
99	NCT02170376	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-124 - The Effect of BIA 9-1067 at Steady-state on the Levodopa Pharmacokinetics When Administered With Immediate-release 100/25 mg Levodopa/Carbidopa in Healthy Subjects (NCT02170376). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02170376	A1 (Population)
100	NCT02305277	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-119 - Relative Bioavailability and Bioequivalence Of Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers (NCT02305277). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305277	A1 (Population)
101	NCT02305316	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-120 - Single-dose Pharmacokinetics and Relative Bioavailability of Two Different Formulations of Opicapone in Healthy Volunteers (NCT02305316). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305316	A1 (Population)
102	NCT02305329	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-121 - Dosage Form Proportionality of Opicapone To-Be-Marketed Formulation in Healthy Subjects (NCT02305329). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305329	A1 (Population)
103	NCT02305017	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-125 - Effect of Paracetamol on Opicapone Pharmacokinetics in Healthy Volunteers (NCT02305017). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305017	A1 (Population)
104	NCT02305030	Bial-Portela & C ^a S. A. (2014): Bia-91067-127 - Effect of Opicapone at Steady State on Warfarin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers (NCT02305030). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02305030	A1 (Population)
105	NCT01851850	Center RM (2013): Bia-91067 - Continue Providing Care for Patient Who Participated in the BIA 9-1067-302 Clinical Trial (NCT01851850). Stand des Eintrags: 02/2015. [Zugriff: 03.08.2016]. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01851850	A3 (zVT)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-134 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-134 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BIPARK-I (DB und OL)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Das primäre Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit von drei verschiedenen Dosen von Opicapon (OPC; BIA 9-1067) (5 mg, 25 mg und 50 mg) einmal täglich im Vergleich zu 200 mg Entacapon (ENT) oder Placebo, bei gleichzeitiger Gabe zur bestehenden Behandlung mit Levodopa (L-DOPA) mit einem DOPA-Decarboxylase-Inhibitor (DDCI) bei Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PD) und End-of-Dose-Fluktuationen.</p> <p>Die sekundären Ziele waren die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombinationsbehandlung von L-DOPA/DDCI plus OPC, ENT oder Placebo zu untersuchen.</p> <p>Außerdem wurden Langzeitwirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von OPC einmal täglich über 52 Wochen in Kombination mit L-DOPA/DDCI untersucht (offene Extensionsphase).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>BIPARK-I ist eine randomisierte, aktiv- und Placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1 (OPC 5 mg : OPC 25 mg : OPC 50 mg : ENT 200 mg : Placebo).</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <p><u>Doppelblinde Phase (DB):</u></p> <p>Screening (Prä-Randomisierung) (V1-V2): 1- 2 Wochen</p> <p>Doppelblinde Phase (DB) (randomisiert) mit L-DOPA/DDCI-Titration (V2-V4): 2-3 Wochen je nach Entscheidung des Prüfarztes über die Dosisfindung</p> <p>Doppelblinde Phase (DB) (randomisiert) mit stabiler L-DOPA/DDCI-Dosis (V4 bis V7): 12 Wochen (84 Tage)</p> <p>Follow-up (Start: 1 Tag nach V7): circa 2 Wochen</p> <p><u>Offene Extension (OL) (V7 bis V14):</u> 52 Wochen Behandlung mit Opicapon</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>An die doppelblinde Studienphase (DB) schloss sich eine einarmige, offene Studienphase (OL) an, in der die Patienten nur mit Opicapon behandelt wurden. Die Startdosis betrug 25 mg mit einer Titration auf 50 mg sofern die Wirkungsfluktuationen nicht zufriedenstellend kontrolliert werden konnten. Eine Reduktion der Dosis bei nicht-tolerierbaren dopaminergen UE (meist erhöhte Intensität oder Inzidenz von Dyskinesien) war möglich, hierbei sollte aber zunächst die L-DOPA/DDCI-Dosis herabgesetzt werden und erst wenn dies nicht ausreichen sollte, konnte die Opicapon-Dosis reduziert werden (50 mg → 25 mg → 5 mg). Von Untersuchungszeitpunkt V13 bis V14 (Ende der Studie) sollte die L-DOPA/DDCI-Dosis stabil bleiben.</p> <p>Follow-up-Periode: ungefähr 2 Wochen nach dem letzten Untersuchungszeitpunkt der Studie (EOS).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll vom 12. August 2010 wurde insgesamt acht Mal mittels Amendements angepasst. Der erste Patient wurde am 31. März 2011 eingeschlossen.</p> <p>Folgende Amendements fanden vor <u>Einschluss des ersten Patienten</u> statt:</p> <p><u>Regionale Amendements:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Tschechische Republik #1: 12.01. 2011 Tschechische Republik #2: 23.02.2011 Deutschland #1: 23.02.2011 Frankreich #1: 12.01.2011 <p>Nur relevante Änderungen der Methodik werden im folgenden näher erläutert.</p> <p><i>b. Relevante Änderung der Methodik des regionalen Amendements für die Tschechische Republik #2</i></p> <p>Diese Änderungen wurden von der tschechischen Behörde SÚKL gefordert.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die offene OL-Phase der Studie wird in der Tschechischen Republik nicht durchgeführt. – Änderung des Einschlusskriteriums: Alter von 30 bis 64 Jahre (statt 83 Jahre) zum Zeitpunkt des Screenings. <p><i>c. Relevante Änderung der Methodik des regionalen Amendements für Deutschland #1</i></p> <p>Diese Änderungen wurden als Antwort auf die Kommentare der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg in das Protokoll aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die offene OL-Studienphase findet nicht in Deutschland statt. – Der Studienarm Opicapon 50 mg wird nicht durchgeführt. – Patienten mit Pflegestufe II oder III werden nicht eingeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die folgenden Amendments wurden <u>nach Einschluss des ersten Patienten dem Studienprotokoll hinzugefügt:</u></p> <p><i>Globale Amendments:</i></p> <p>e. #1 finale Version 1.1: 10.05.2011 f. #2 finale Version 1.0: 30.08.2011</p> <p>158 Patienten begannen die Studie mit dem Original-Studienprotokoll, 242 Patienten wurden unter dem globalen Amendment #1 (e) eingeschlossen und 279 Patienten wurden unter dem Amendment #2 (f) in die Studie aufgenommen.</p> <p><i>Regionale Amendments:</i></p> <p>g. Tschechische Republik, finale Version 4.0: 15.02.2012 h. Deutschland, finale Version 2.0: 03.04.2012</p> <p><u>Globale Amendments</u></p> <p><i>e. Relevante Änderung der Methodik des globalen Amendments #1 (Finale Version 1.1)</i></p> <p>Diese Änderung wurde erstellt, um administrative Änderungen aufzunehmen und Schreibfehler zu korrigieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Endpunkte „Investigator’s Assessment of Change“ und “Subject’s Assessment of Change“ werden an Untersuchungszeitpunkt V2 nicht abgefragt. – Die Parkinson’s Disease Sleep Scale (PDSS) wurde korrigiert (Skala ohne Zwischenintervalle). – Die Randomisierungsnummer wird in den eCRF integriert, wird aber nicht vom Prüfarzt übertragen. <p><i>f. Relevante Änderung der Methodik des globalen Amendments #2 (finale Version 1.0)</i></p> <p>Diese Änderung beinhaltet Anpassungen bezüglich der Kommentare der FDA.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hinzufügen einer Klarstellung der Anpassung der Opicapon- und L-DOPA/DDCI-Dosen während der OL-Studienphase – Erhebung der “Columbia Suicide Severity Rating Scale” und des “Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview” <p><u>Regionale Amendments</u></p> <p><i>g. Relevante Änderung der Methodik des regionalen Amendments für die Tschechische Republik (finale Version 4.0)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Die offene OL-Phase der Studie wird in der Tschechischen Republik wieder durchgeführt. – Änderung des Einschlusskriteriums: Alter von 30 bis 83 Jahre (statt 64 Jahre bei Amendment #2) zum Zeitpunkt des Screenings.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>h. Relevante Änderung der Methodik des regionalen Amendments für Deutschland (finale Version 2.0)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Der Studienarm Opicapon 50 mg wird wieder aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p><i>V1 (Screening, bis zu 14 Tage vor V2)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Der Patient ist fähig, die Einverständniserklärung zu verstehen und gewillt, diese zu unterschreiben. – Männliche und weibliche Personen zwischen 30 und 83 Jahren (in der Tschechischen Republik wurden im Zeitraum zwischen dem lokalen Amendment #2 [23. Februar 2011] und dem ergänzten Protokoll für die Tschechische Republik, finale Version 4.0 nur Patienten zwischen 30 und 64 Jahren eingeschlossen). – Der Patient ist mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PD) nach den UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria seit mindestens 3 Jahren diagnostiziert. – Schweregrad der Erkrankung zwischen 1 – 3 (modifizierte Hoehn und Yahr-Kriterien) im ON-Zustand. – Behandlung mit L-DOPA/DDCI für mindestens 1 Jahr mit deutlicher klinischer Verbesserung, beurteilt durch den Prüfarzt. – Behandlung mit 3 bis 8 täglichen Dosen L-DOPA/DDCI, die Retardarzneiformen beinhalten können. – stabiles Behandlungsregime für L-DOPA/DDCI und andere anti-PD-Arzneimittel seit mindestens 4 Wochen vor Screening. – Trotz optimaler anti-PD-Therapie Anzeichen des „Wearing-off“-Phänomens („End-of-Dose“-Verslechterung der Symptomatik) seit mindestens 4 Wochen vor Screening mit einer mittleren täglichen Gesamt-OFF-Zeit von mindestens 1,5 Stunden zur Wachzeit, abzüglich der OFF-Zeit am frühen Morgen vor der ersten Dosis (beurteilt durch den Prüfarzt). – Der Patient ist fähig, ein verlässliches Tagebuch über die Motorfluktuationen zu führen (allein oder mit Unterstützung durch Familie/Betreuer). Die Tagebücher werden vor Randomisierung zur zentralen Beurteilung zur SCOPE International AG für eine unabhängige Verifizierung der Eignung der Person gesendet (spezifiziert im globalen Amendment #1 [10. Mai 2011]). – Ausbleiben der menstrualen Regelblutung für mindestens ein Jahr oder chirurgische Sterilität mindestens 6 Monate vor Screening. Gebärfähige Frauen müssen eine wirksame, nicht-hormonelle empfängnisverhütende Methode anwenden. In der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tschechischen Republik müssen Frauen eine doppelte Barriermethode zur Empfängnisverhütung anwenden (spezifiziert im lokalen Amendement #1 [12. Januar 2011] für die Tschechische Republik).</p> <p>V2 (Randomisierung, Tag 0)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die Selbsteinschätzungs-Fragebögen wurden im Einklang mit der Tagebuchanleitung mit ≤ 3 Fehlern pro Tag ausgefüllt. – Mindestens 1,5 Stunden OFF-Zeit pro Tag, abzüglich der OFF-Zeit vor der ersten Dosis am frühen Morgen (d. h. die Zeit zwischen Aufwachen und der Wirkantwort der ersten L-DOPA/DDCI-Dosis), erhoben mittels des Selbsteinschätzungs-Tagebuchs für mindestens 2 der 3 Tage vor V2. – Die Ergebnisse der Screening-Labortests wurden vom Prüfarzt als geeignet bewertet (d. h. nicht klinisch relevant für das Wohlbefinden des Patienten oder für das Ziel der Studie). <p>Ausschlusskriterien</p> <p>V1 (Screening, bis zu 14 Tage vor V2)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nicht-idiopathische PD (atypische Parkinson-Syndrome, sekundäre [erworben oder symptomatisch] Parkinson-Syndrome, Parkinson-plus-Syndrom). – Dyskinesie-Invaliditäts-Score > 3 in der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Unterabschnitt IV A, Item 33. – Schwere und/oder unvorhersehbare OFF-Perioden. – Behandlung mit verbotener Medikation: Tolcapon, Neuroleptika, Venlafaxin, Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer (abgesehen von Selegilin bis 10 mg/Tag in oraler Form oder 1,25 mg/Tag bei Formulierung für bukkale Aufnahme oder Rasagilin bis zu 1 mg/Tag) oder Antiemetika mit anti-dopaminergem Wirkung (außer Domperidon) innerhalb eines Monats vor Screening. – Vorhergegangene Behandlung mit Entacapon. – Behandlung mit Apomorphin, alpha-Methyl dopa oder Reserpin innerhalb eines Monats vor Screening oder eine hohe Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit der Einnahme zu irgendeiner Zeit während der Studie. – Änderung der Dosis der begleitenden Therapie mit anti-PD-Medikation innerhalb der 4 Wochen vor dem Screening. – Vorhergegangene oder geplante (während der gesamten Studienzeit, einschließlich der offenen Extensionsphase) tiefe Hirnstimulation. – Vorhergegangener stereotaktischer Eingriff (z. B. Pallidotomie, Thalamotomie) für PD oder geplante stereotaktische Operation während der Studienzeit. – Jegliche Einnahme des IMP innerhalb der 3 Monate (oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten, je nachdem,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>was länger ist) vor Screening.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Jeglicher medizinischer Zustand, der den Patienten einem vergrößerten Risiko aussetzt oder die Messungen beeinflusst. – Vergangene (innerhalb des letzten Jahres) oder derzeitige Geschichte von Suizidgedanken oder Suizidversuchen. – Derzeitige oder vergangene (innerhalb des letzten Jahres) Diagnose einer schweren depressiven Störung, Manie, bipolaren Störung, Psychose, Dysthymie, generalisierte Angststörung, Alkohol- oder Missbrauch anderer Substanzen abgesehen von Koffein oder Nikotin, Impulskontrollstörung (z.B. pathologisches Spielen), Demenz oder Essstörung gemäß „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition (DSM-IV), Text Revision American Psychiatric Association, 2000 Criteria“, bestimmt durch den Prüfarzt. – Eine klinisch relevante Auffälligkeit im Elektrokardiogramm (ECG) (Relevanz wurde, sofern nötig, vom Kardiologen eingeschätzt). – Beweis einer instabilen kardiovaskulären Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie, einschließlich, aber nicht limitiert auf, unkontrollierte Hypertension, Myokardinfarkt mit relevanter systolischer oder diastolischer Dysfunktion, instabile Angina, kongestives Herzversagen (New York Heart Association Class \geq III) und signifikante kardiale Arrhythmie (atrioventrikulärer Block Typ Mobitz II 2. oder 3. Grades oder jegliche andere Arrhythmie, die zu hämodynamischen Nachwirkungen wie symptomatische Bradykardie oder Synkope führt). – Vorhergegangene Nierentransplantation oder derzeitige Nierendialyse. – Phäochromozytom, Paragangliom oder andere Katecholamin-sekretierende Neoplasmen. – Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Inhaltsstoffe des IMPs. – Vergangenes malignes Neuroleptika-Syndrom (NMS) oder NMS-ähnliche Syndrome oder nichttraumatische Rhabdomyolyse. – Vergangene oder derzeitige Krebserkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes zum Ausschluss des Patienten von der Studie geführt hätte (z. B. Melanom, Prostatakrebs) – Instabiles aktives Engwinkelglaukom oder instabiles Offenwinkelglaukom – Krankheitsgeschichte oder Beweis zum Zeitpunkt der Studienaufnahme für jegliche im Zusammenhang mit der Studie relevante Erkrankung, d. h. bezüglich Sicherheit des Patienten oder bezogen auf die Studiengegebenheiten, z. B. die die Aufnahme oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>den Metabolismus des IMP beeinflussen könnte (wie eine relevante Lebererkrankung).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Schwangerschaft oder Stillen. – Pflegestufe II oder III, nur zutreffend auf Patienten in Deutschland (lokales Amendment #1 [23. Februar 2011] für Deutschland. <p>V2 (Randomisierung, Tag -1)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Jegliche Anomalität in Leberenzymen (Aspartataminotransferase (AST)/Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [SGOT] und/oder Alaninaminotransferase [ALT]/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase [SGPT] > 2x der oberen Grenze des Normalen (ULN) bei den Screening Labortestergebnissen. – Plasma-Natrium < 130 mmol/L, Anzahl weißer Blutkörperchen < 3000 Zellen/mm³ oder jegliche andere relevante klinische Laboranomalität der Screening-Labortestergebnisse die, nach Ansicht des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen könnte. – Nicht-adäquate Compliance bei der begleitenden Therapie mit L-DOPA/DDCI und anderen anti-PD-Arzneimitteln während der Screening-Periode.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 106 Zentren in 19 Ländern international durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Region 1 – Westeuropa (Österreich und Deutschland) – Region 2 – Südeuropa (Frankreich, Italien, Portugal und Spanien) – Region 3 – Nordosteuropa (Kroatien, Tschechische Republik, Slowakei, Polen, Lettland, Litauen) – Region 4 – Russland und Ukraine – Region 5 – Südosteuropa (Serbien, Bosnien und Herzegowina, Montenegro, Bulgarien, Ungarn, Rumänien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Doppelblinde (DB) Phase</u></p> <p>Die DB-Phase der Studie beinhaltete insgesamt 5 Behandlungsarme: 3 Arme mit verschiedener Dosierung von Opicapon, einen aktiven Vergleichsarm mit ENT und einen Kontrollarm mit Placebo. Die Interventionen wurden in Kombination mit bereits bestehender L-DOPA/DDCI-Behandlung gegeben.</p> <p>Opicapon: 5 mg/25 mg/50 mg, oral einzunehmen frühestens eine Stunde nach der letzten täglichen L-DOPA/DDCI-Dosis für 14-15 Wochen, erste Einnahme nach Zeitpunkt V2.</p> <p>ENT: 200 mg, orale Einnahme zusammen mit jeder L-DOPA/DDCI-Dosis (3 – 8 Dosen täglich), für 14-15 Wochen, erste Einnahme nach Zeitpunkt V2.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>Placebo: Einnahme entsprechend Opicapon und/oder ENT.</p> <table border="1" data-bbox="774 344 1385 577"> <thead> <tr> <th data-bbox="774 344 927 456">Behandlungs-arm</th> <th data-bbox="927 344 1155 456">Tagesdosen (zusammen mit jeder L-DOPA/DDCI-Einnahme)</th> <th data-bbox="1155 344 1385 456">Abenddosens (1 h nach der letzten L-DOPA/DDCI-Einnahme)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="774 456 927 495">Opicapon</td> <td data-bbox="927 456 1155 495">Placebo</td> <td data-bbox="1155 456 1385 495">OPC 5, 25 oder 50 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 495 927 533">Entacapon</td> <td data-bbox="927 495 1155 533">ENT 200 mg</td> <td data-bbox="1155 495 1385 533">Placebo</td> </tr> <tr> <td data-bbox="774 533 927 577">Placebo</td> <td data-bbox="927 533 1155 577">Placebo</td> <td data-bbox="1155 533 1385 577">Placebo</td> </tr> </tbody> </table> <p>Begleittherapie: 3 – 8 Dosen L-DOPA/DDCI (12 Wochen (V4 bis Ende der doppelblinden Phase) stabil). Die Dosis durfte in den ersten 2-3 Wochen reduziert und bis maximal zum Baseline-Wert wieder erhöht werden (V2 bis V4). Die tägliche Anzahl an Einnahmen blieb dabei gleich.</p> <p>Offene Extensionsphase (OL) Während der OL-Phase bekommen alle Patienten Opicapon. Die Startdosis ist 25 mg einmal täglich vor dem Schlafengehen (Abenddosis) während der ersten Woche (7 Tage), ungeachtet der Behandlung in der DB-Phase. Wenn das „Wearing off“ nicht zufriedenstellend kontrolliert werden kann und es toleriert wird, kann Opicapon auf 50 mg hochtitriert werden.</p>	Behandlungs-arm	Tagesdosen (zusammen mit jeder L-DOPA/DDCI-Einnahme)	Abenddosens (1 h nach der letzten L-DOPA/DDCI-Einnahme)	Opicapon	Placebo	OPC 5, 25 oder 50 mg	Entacapon	ENT 200 mg	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Behandlungs-arm	Tagesdosen (zusammen mit jeder L-DOPA/DDCI-Einnahme)	Abenddosens (1 h nach der letzten L-DOPA/DDCI-Einnahme)												
Opicapon	Placebo	OPC 5, 25 oder 50 mg												
Entacapon	ENT 200 mg	Placebo												
Placebo	Placebo	Placebo												
6	Zielkriterien													
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Generelle Festlegungen und Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Baseline-Werte werden als letzter Vor-Behandlungswert definiert, abgesehen von folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es werden die Tagebuch-Daten, bei denen die mittlere ON/OFF-Zeit der drei Tagebuch-Tabellen vor Besuchszeitpunkt 2 (V2, Randomisierung) erfolgt ist, als Baseline-Wert betrachtet ○ Es werden die EKGs als Baseline betrachtet, bei denen der Mittelwert der EKG-Messungen beim letzten Besuchszeitpunkt vor der ersten Einnahme der Studienmedikation erfolgt ist. ○ Es werden die Vitalzeichen derer Patienten herangezogen, die als Triplikate an V2 erhoben wurden. Als Baseline wird der Mittelwert der letzten drei Vitalzeichenmessungen, die am letzten Zeitpunkt vor der ersten Studieneinnahme erfolgten, herangezogen. – Sofern nicht anders dargestellt, ist „Endpunkt“ immer definiert als der letzte vorhandene Post-Baseline-Wert während der doppelblinden Phase. – Für UPDRS-Fragebögen und Tagebucheinträge wird die letzte auswertbare Erhebung der doppelblinden Phase verwendet. Wenn diese Werte nicht existieren, wird der Endpunkt-Wert des entsprechenden 												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Parameters als fehlend eingetragen.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten werden als „behandelt“ angesehen sofern es entweder auf der Abschlusseite der Studie dokumentiert ist, dass sie irgendein IMP eingenommen haben oder wenn ein Tagebucheintrag dies anzeigt. – Für alle behandelten Patienten gilt, dass „erste Einnahme des IMP“ folgendes ist: <ul style="list-style-type: none"> ○ erster Tag der Verabreichung +1 ○ falls dies fehlt, V2 +1 ○ wenn ein ungeplanter Besuch V2.1 stattfand und alle Tabletten, die an V2 ausgegeben wurden, an V2.1 zurückgegeben wurden, gilt V2.1 + 1 als „erste Einnahme des IMP“ – „Letzte Einnahme des IMP“ ist die letzte Einnahme, wie im CRF auf der Studienabschlusseite dokumentiert ist. – Sofern nicht anders angegeben, wird keine Ersetzung fehlender Daten vorgenommen. <p>Wirksamkeitsvariablen</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsvariabel und einige sekundäre Variablen beruhen auf Patienten-Tagebüchern. Der Patient berichtet die ON/OFF-Zeiten im Tagebuch in den 3 Tagen vor dem nächsten Kontrollbesuch. Die Patienten beurteilen für jede 30-Minuten-Periode über den Tag (ggf. mit der Hilfe eines Familienmitglieds oder anderem Hilfspersonal) ihre Mobilität wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – OFF: Geringe Mobilität oder komplette Immobilität („Du kannst dich nur langsam oder gar nicht bewegen“) – ON mit beeinträchtigenden Dyskinesien: Eingeschränkte Mobilität („Du kannst dich trotz beeinträchtigenden Dyskinesien bewegen“) – ON mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien: Gute Mobilität („Du kannst dich recht gut bewegen trotz Vorhandensein von Dyskinesien“) – ON ohne Dyskinesien: Hervorragende Mobilität („Du kannst dich gut bewegen“) – schlafend <p>Die mittleren ON/OFF-Zeiten der drei Tagebucheinträge vor Besuch V2 (Randomisierung) werden als Baseline-Wert herangezogen. Die mittleren ON/OFF-Zeiten der letzten drei Tagebucheinträge in der doppelblinden Studienphase in der der Patient unter Behandlung steht, werden als Endpunkt-Wert herangezogen. Fehlt der absolute OFF-Wert zu Endpunkt, wird er durch den letzten verfügbaren Post-Baseline-Wert ersetzt (LOCF).</p> <p>Die ON/OFF-Zeiten pro Zeitpunkt werden analog berechnet; es werden keine Werte ersetzt.</p> <p>Prozentuale ON/OFF-Zeiten werden als absolute ON/OFF-Zeit (s. o.) dividiert durch die Gesamt-Wachzeit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Summe alle 30-Minuten-Perioden am Tag, wo der Patient nicht „schlafend“ angegeben hat) berechnet.</p> <p>Sind nur Daten von weniger als diese drei Tage für den Baseline- oder Endpunkt-Wert verfügbar, wird der Mittelwert dieser Daten verwendet.</p> <p>Umgang mit fehlenden Daten hinsichtlich der Wirksamkeitsvariablen (insb. ON- und OFF-Zeiten)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wenn ein Tag weniger als 8 h Wachzeit hat, wird der Tag als fehlend gewertet. – Bei allen anderen Fällen und auch bei inkonsistenten Daten wird wie folgt vorgegangen: <ul style="list-style-type: none"> ○ wenn für eine 30-Minuten-Periode verschiedene Zustände berichtet werden, werden die 30 Minuten gleichmäßig auf die verschiedenen Zustände aufgeteilt, d. h. <ul style="list-style-type: none"> ▪ $\text{Zeit mit Status X} = 30 \text{ Minuten} / \text{Anzahl an Zuständen in der Periode}$ ○ Sollte ein einzelner 30-Minuten-Eintrag fehlen, wird dieser anhand der vorherigen oder folgenden 15 Minuten ersetzt. ○ Wenn die ersten oder letzten 30 Minuten eines Tages fehlen, wird der Status der Periode davor oder danach zur Ersetzung verwendet. ○ Fehlen zwei oder mehr aufeinanderfolgende 30 Minuten-Perioden an einem Tag, werden diese als fehlend gewertet. <p>Primäre Wirksamkeitsvariable</p> <p>Die Änderung in absoluter OFF-Zeit von Baseline (die mittlere OFF-Zeit der Tagebücher der letzten drei Tage vor V2 (Randomisierung)) bis zum Ende der doppelblinden Periode („Endpunkt“) (die mittlere OFF-Zeit der Tagebücher der letzten drei Tage vor V7 oder EDV), die in den Hauser-Tagebüchern der Patienten berichtet wurde.</p> <p>Fehlt die absolute OFF-Zeit zum Endpunkt, wird der Wert mittels der letzten post-Baseline-Beobachtung ersetzt (LOCF).</p> <p>Sekundäre Hauptvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>OFF-Zeit-Responder</i>: 1 Stunde oder mehr Reduktion in absoluter OFF-Zeit von Baseline bis Endpunkt – <i>ON-Zeit-Responder</i>: 1 Stunde oder mehr Erhöhung in absoluter ON-Zeit von Baseline bis Endpunkt <p>Weitere sekundäre Wirksamkeitsvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Absolute OFF-Zeit</i> zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der doppelblinden Periode und Änderung von Baseline bis zum letzten Zeitpunkt – <i>Prozentuale OFF-Zeit</i> zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der doppelblinden Periode und Änderung von Baseline bis zum letzten Zeitpunkt (berechnet als Summe in Minuten von 30-Minuten-Perioden der OFF-Zeit, geteilt durch die Gesamtwachzeit)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>– <i>Absolute und prozentuale ON-Zeit</i> zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der doppelblinden Periode und Änderung von Baseline bis Endpunkt für die folgenden ON-Zeit-Kategorien:</p> <p>– <i>Gesamt-ON</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ON-Zeit ohne Dyskinesie ▪ ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigender Dyskinesie ▪ ON-Zeit mit beeinträchtigender Dyskinesie ▪ ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesie (ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigender Dyskinesie + ON-Zeit ohne Dyskinesie) <p>– <i>Frequenz der OFF-Zeit-Responder</i> zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten der doppelblinden Periode bis zum letzten Zeitpunkt</p> <p>Zusätzliche sekundäre Endpunkte</p> <p><i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)</i></p> <p>– Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ UPDRS I: Screening, V2, V7/EDV ○ UPDRS II, IV, V und VI: Screening, V2, V4, V5, V6 und V7/EDV sowie, falls durchgeführt, Pre-V2 und Pre-V4 <p>– UPDRS I, II und III Scores und Subscores werden als Summe aller individuellen Items berechnet. Fehlen einer oder zwei Items in einer Skala, werden sie mit dem Mittelwert der nicht-fehlenden Werte dieser Skala ersetzt. Wenn drei oder mehr Items für eine einzelne Skala fehlen, wird keine Ersetzung vorgenommen und der Score wird als fehlend gewertet.</p> <p>– UPDRS V (modifizierte Schweregradeinteilung nach Hoehn & Yahr zum ON-Zeitpunkt) ist eine 8-Punkte-Skala für PD-Patienten zur Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung.</p> <p>– UPDRS VI (Schwab und England Aktivitäten-Skala des täglichen Lebens (ADL-Skala) hat eine Skala von 0 % bis 100 % und berichtet die Funktionalität des Patienten hinsichtlich täglicher Aktivitäten.</p> <p><i>Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)</i></p> <p>PDSS ist eine spezifische Skala für die Erhebung von Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten. Die Erhebung findet an V2, V5 und V7 statt. Der Fragebogen besteht aus 15 Items auf einer kontinuierlichen Skala von 0 (gut) bis 10 (schlecht), der Score wird als Summe aller einzelnen Items berechnet und kann Werte von 0 bis 150 einnehmen. Wenn ein oder zwei Items fehlen, werden sie mit dem Mittelwert der nicht-fehlenden Items ersetzt. Fehlen drei oder mehr Items, wird keine Ersetzung vorgenommen und der Wert wird als fehlend gewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ)-39</i></p> <p>Der PDQ-39 erhebt verschiedene Aspekte der Funktionalität und des Wohlbefindens, die durch PD negativ beeinflusst werden. Die Erhebung findet an V2, V5 und V7 statt. Der Fragebogen besteht aus 39 Fragen, die 8 Aspekte der Lebensqualität abdecken. Der Score in den 8 Dimensionen wird als $\frac{1}{4} \cdot \text{Mittelwert der einzelnen Items} \cdot 100$ berechnet. Wenn ein einzelner Item-Score fehlt, wird dieser als fehlend gewertet. Wenn ein Patient zu einem einzelnen Item nicht eindeutige Antworten gibt, werden die Werte als fehlend gewertet. Der Summenscore wird als Mittelwert der individuellen Domänen-Scores berechnet. Die Domänen-spezifische Formeln lauten:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mobilität: (Scores der Fragen 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10) / (4 x 10) x 100 – Aktivitäten des täglichen Lebens: (Scores der Fragen 11 + 12 + 13 + 14 + 15 + 16) / (4 x 6) x 100 – Emotionales Wohlbefinden: (Scores der Fragen 17 + 18 + 19 + 20 + 21 + 22) / (4 x 6) x 100 – Stigma: (Scores der Fragen 23 + 24 + 25 + 26) / (4 x 4) x 100 – Soziale Unterstützung: (Scores der Fragen 27 + 28 + 29) / (4 x 3) x 100 (Ist kein Ehepartner oder Partner für Frage 28 vorhanden, wird soziale Unterstützung wie folgt berechnet: Soziale Unterstützung = (Scores der Fragen 27 + 29) / (4 x 2) x 100 – Wahrnehmungen: (Scores der Fragen 30 + 31 + 32 + 33) / (4 x 4) x 100 – Kommunikation: (Scores der Fragen 34 + 35 + 36) / (4 x 3) x 100 – Körperliches Unwohlsein: (Scores der Fragen 37 + 38 + 39) / (4 x 3) x 100 <p><i>Non-motor Symptoms Scale (NMSS)</i></p> <p>Die NMSS wird an V2, V5 und V7 erhoben. Sie besteht aus 30 Fragen und umfasst 9 Dimensionen, bei denen jedes Item hinsichtlich Schweregrad (von 0 bis 3) und Frequenz (von 1 – 4) bewertet wird. Für Frequenz und Schweregrad wird für jedes Item ein Produkt berechnet und jeder Dimensionen-Score wird als die Summe von Frequenz*Schweregrad des jeweiligen Items definiert. Fehlt Frequenz oder Schweregrad eines einzelnen Items, wird der Domänen-Score nicht berechnet. Der NMSS-Summenscore ist als Summe alle Domänen-Scores definiert.</p> <p><i>Investigator's and Global Assessment of Change</i></p> <p>Die Erhebungen fanden an V4, V5, V6 und V7 mittels einer 7-Punkte-Skala statt (von 1 [sehr große Verbesserung] – 7 ([sehr starke Verschlechterung]).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Wert von 0 steht für „nicht erhoben“.</p> <p>Sicherheitsvariablen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA, insbesondere TEAE (UE, die während der Behandlung auftreten) kategorisiert nach Systemorganklassen (SOC) und Bevorzugten Begriffen (PT) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – UE, die zum Behandlungsabbruch führen – UE, die zum Tod führen <p>Laborvariablen</p> <p>Alle Laborvariablen werden von einem zentralen Labor analysiert.</p> <p>Blutproben</p> <ul style="list-style-type: none"> – Biochemische Untersuchungen werden an jedem Studienbesuch mit Ausnahme von V3, pre-V2 und pre-V4 erhoben und folgendes wird analysiert: Natrium, Kalium, Bicarbonat, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Glukose, Kreatinin, Bluturea-Nitrogen, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transferase, Alkalische Phosphatase, Kreatinphosphokinase, Lactat-Dehydrogenase (LDH), Albumin, Totalprotein, Totalcholesterin, LDL- und HDL-C, Triglyzeride, Totalbilirubin und direktes/indirektes Bilirubin – Hämatologie wird an jedem Studienbesuch mit Ausnahme von V3, pre-V2 und pre-V4 erhoben und besteht aus: Zahl roter Blutkörperchen, Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozytenzahl (total und differential), Thrombozytenzahl – Koagulation wird an V1 und V7 und PSV erhoben: Prothrombin-Zeit (INR und aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit) – Serum-Schwangerschaftstest wird an V1 durchgeführt bei Frauen im gebärfähigen Alter <p>Urinproben</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sicherheits-Urinuntersuchungen werden an jedem Studienbesuch mit Ausnahme von V3, pre-V2 und pre-V4 erhoben und untersuchen: pH-Wert, spezifische Schwerkraft, Protein, Blut, Glukose, Ketone, Bilirubin, Urobilirubin. – Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter <p>Alle Laborwerte werden als normal oder abnormal entsprechend der Normalbereiche des Labors klassifiziert und vom Prüfarzt als klinisch relevant eingeschätzt. Es sind spezifische Kriterien (URL) definiert.</p> <p>Leberparameter werden wie folgt klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ALT (SGPT) oder (AST):

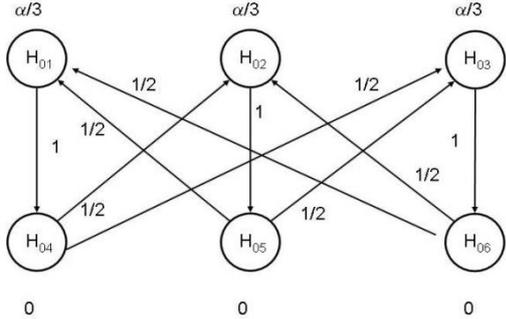
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ > 3x ULN ○ > 5x ULN ○ > 10x ULN ○ > 20x ULN <p>– Totalbilirubin: > 2x ULN</p> <p>– Alkalische Phosphatase: > 1,5x ULN</p> <p>– ALT oder AST > 3x ULN und Totalbilirubin > 1,5x ULN</p> <p>– ALT oder AST > 3x ULN und Totalbilirubin > 2x ULN</p> <p>Es werden absolute Werte, abnormale Werte, ausgesprochen abnormale Werte an allen Zeitpunkten, klinisch relevante Laborwerte zu allen Zeitpunkten, Leberabnormalitäten an allen Zeitpunkten der doppelblinden Phase und Urinalysen zu allen Zeitpunkten erhoben.</p> <p>Vitalzeichen</p> <p>Es werden systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz und Gewicht an jedem Zeitpunkt erhoben.</p> <p>Orthostatische Hypotension ist definiert als eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um mindestens 20 mmHg oder diastolischen Blutdrucks um mindestens 10 mmHg nach dem Aufstehen.</p> <p>Elektrokardiogramm (EKG)</p> <p>12-Kanal-EKGs werden an V1, V2 und V7/EDV (Endpunkt) durchgeführt.</p> <p>Physische/neurologische Untersuchung</p> <p>Eine physische Untersuchung wird an Zeitpunkt V1, V2 und V7/EDV (Endpunkt) durchgeführt. Die Ergebnisse werden in „normal“ oder „abnormal“ für jedes Körpersystem eingeteilt. Sie beinhaltet eine Beurteilung der generellen Erscheinung, der Haut, des Kopfes und des Nackens, der Augen, Ohren, Nase und des Halses sowie von Lunge/Brust, Herz, Abdomen, Extremitäten und Gewicht (sowie Größe an V1).</p> <p>Eine kurze neurologische Untersuchung wird an V1, V2 und V7/EDV (Endpunkte) durchgeführt. Die Ergebnisse werden in „normal“ und „abnormal“ eingeteilt. Sie beinhaltet eine Untersuchung des mentalen Status, der kranialen Nerven, des motorischen Systems, des sensorischen Systems, der Reflexe und der Koordination.</p> <p>C-SSRS-Fragebogen</p> <p>Dem globalen Amendement #2 folgend, wird der C-SSRS-Fragebogen zur Beurteilung der Sicherheit eingesetzt. Er stellt eine zusammenfassende Messung von suizidalem Verhalten und Suizidgedanken in Form eines kurzen Fragebogens dar. Er sollte an V2 und nach dem Investigator's und Subject's Global Assessment of Change an Zeitpunkt V4, V5, V6 und V7/EDV erhoben werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mMIDI-Fragebogen</p> <p>Gemäß globalem Amendment #2 wurde der Modified Minnesota Impulsive Disorders Interview (mMIDI)-Fragebogen ergänzend als Sicherheitsvariable herangezogen. Es ist ein semi-strukturiertes Interview um das Vorhandensein von zwanghafter Kaufstörung, Kleptomanie, Trichotillomanie, pathologische Jähzornigkeit, zwanghaftes sexuelles Verhalten, pathologische Spielsucht und zwanghaftes Sportausüben zu beurteilen. Der Fragebogen wird an V2 und nach dem Investigator's und Subject's Global Assessment of Change an Besuch V5 und V7/EDV ausgefüllt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>s. Item 3b</p> <p>Es gab keine weiteren relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlbestimmung basiert auf früheren Studien, die eine ungefähre tägliche Verkürzung der OFF-Zeit zwischen 60 und 145 Minuten im Vergleich zu einem Placebo-Effekt von 30 Minuten und einer üblichen Standardabweichung von ungefähr 130 Minuten berichtet haben.</p> <p>Die Power-Berechnungen wurden für drei Szenarien durchgeführt, die mittlere Reduktionen der OFF-Zeit um 75, 90 und 105 Minuten (entsprechend der drei Opicapon-Dosen 5, 25 und 50 mg) voraussetzen sowie einen Placebo-Effekt von 30 Minuten.</p> <p>Angenommen, dass für mindestens eine der drei Opicapon-Dosen eine mittlere Reduktion der OFF-Zeit von mindestens 105 Minuten sowie von 30 Minuten bei Placebo vorliegt, würde eine Gruppengröße von 100 Patienten pro Behandlungsgruppe im Full-Analysis-Set (FAS) eine marginale Power von mehr als 95 % ermöglichen, um einen Behandlungseffekt in der wirksamsten Dosisgruppe zu detektieren.</p> <p>Falls eine mittlere Reduktion der OFF-Zeit von 75 oder 90 Minuten in einer der beiden anderen Dosisgruppen vorliegen würde (im Vergleich zu einer mittleren Reduktion von 30 Minuten bei Placebo), läge die disjunktive Power, um mindestens 1 signifikantes Ergebnis zu erhalten, bei ungefähr 97 % und um mindestens 2 signifikante Ergebnisse zu erhalten, bei ungefähr 87 %. Für den Test auf Nichtunterlegenheit beträgt die disjunktive Power ungefähr 84 %, um mindestens 1 signifikantes Ergebnis nachzuweisen.</p> <p>Hierbei wird mit einem individuellem Signifikanzlevel von $\alpha = 0,025/3$ einseitig getestet.</p> <p>Geht man von 10 % bedeutender Protokollverletzungen aus, sollten ungefähr 110 Patienten pro Gruppe randomisiert werden, da für die primäre Analysen der Nicht-Unterlegenheit in der Änderung der absoluten OFF-Zeit gegenüber Entacapon das Per-Protocol-Set</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>herangezogen wird.</p> <p>Die Berechnungen und Simulationen zur Fallzahl und Power wurden mit der Software nQuery Advisor[®] sowie R durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Interimsanalysen geplant und es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten ihre DB-Studienphase beendet hatten. Die Ergebnisse der OL-Studienphase wurden separat in einem eigenen Bericht dargestellt, sobald die OL-Phase beendet war. Die Entblindung fand statt, nachdem die Datenbank für die DB-Phase geschlossen wurde.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierungsliste wurde durch die Accovion GmbH mittels Rando[®] (Randomisierungs-Software im Eigentum von Accovion) erstellt. Die Liste verknüpfte fortlaufende Nummern mit Behandlungs-Codes, die zufällig einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1:1:1 (oder 1:1:1:1 in Deutschland nach Umsetzen des lokalen Amendments #1 [23.02.2011] bis das geänderte Protokoll für Deutschland, finale Version 2.0 vom 3. April 2012, welches den 50 mg-Opicapon-Arm wieder einsetzte, galt) zugeordnet wurden.</p> <p>Die Randomisierungsliste verblieb bei dem Randomisierungs-Code-Administrator von Accovion GmbH, der unabhängig von dem Studienteam war.</p> <p>Jedem Patienten, von dem die Einverständniserklärung vorlag, wurde von dem Prüfarzt in strenger chronologischer Reihenfolge, dem Einschluss in die Studie folgend (innerhalb jedes Zentrums), eine eindeutige Screening-Nummer zugeteilt. Diese Screening-Nummer wurde im jeweiligen eCRF dokumentiert und dazu verwendet, den Patienten während der Studie identifizieren zu können. Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, sollten ihre Screening-Nummer behalten, unabhängig davon ob der Studienabbruch vor der Randomisierung stattfand.</p> <p>Am Tag -1 zum Untersuchungszeitpunkt V2 wurden die Patienten, die die Selektionskriterien erfüllten, zufällig einer der fünf (bzw. vier) Behandlungsgruppen zugeteilt und eine eindeutige Randomisierungsnummer wurde vergeben. Die Randomisierungsnummern wurden mittels <i>Interactive Response System (IRS)</i> zugeteilt. Jedem Patienten sollte nur das Arzneimittel gegeben werden, das dessen Randomisierungsnummer trug. Die Randomisierungsnummern wurden in den eCRF übernommen, wie im globalen Amendment #1 (10.-Mai-2011) spezifiziert wurde.</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde in Blöcken vorgenommen, um das Erlangen von Behandlungsgruppen mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		homogenen Verteilung nach Zentren zu erleichtern. Es wurde nach den 5 geographischen Regionen stratifiziert (s. Item 4b).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	s. Item 8a
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	s. Item 8a
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja, verblindet b) ja, verblindet c) ja, verblindet</p> <p>Der Randomisierungsplan und die Zuordnung zu den Behandlungsarmen durften weder dem Prüfarzt noch dem Sponsor oder irgendeiner anderen an der Studiendurchführung beteiligten Person bekannt sein (außer beim Vorliegen einer Notfallsituation, bei der es notwendig ist, die Zuordnung zu kennen). Sofern möglich, sollte der Prüfarzt vor dem Brechen des Randomisierungscode zunächst den klinischen Monitor der CRO und/oder BIAL informieren. Wenn der Code gebrochen wurde, sollte die betroffene Person von der Studie entfernt werden.</p> <p>Während der doppelblinden Studienphase durfte der Prüfarzt nicht entblindet werden.</p> <p>Patienten mit einem Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Reaktion („<i>Suspected unexpected serious adverse reaction</i>“, SUSAR) wurden von dem Pharmakovigilanz-Team entblindet, um es berichten zu können. Es traten 6 SUSAR-Fälle während der doppelblinden Studienphase auf.</p> <p>Ein vom Studienteam unabhängiger Vertragslieferant für das Arzneimittel übernimmt Verpackung, Labeling und Lieferung der IMPs. Dieser darf den Randomisierungsplan nicht offenlegen.</p> <p>Die Datenberichte, die vom DSMB geprüft wurden, wurden in einer teilweise entblindeten Version erstellt. Sie wurden von einem nicht-verblindeten Biostatistiker der CRO unabhängig vom Studienteam erstellt. Das DSMB musste sicherstellen, dass das Studienteam nicht unangemessen Zugriff auf in den Sicherheitsberichten enthaltene vertrauliche Information hatte. Nur Mitglieder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		des DSMB durften während der geschlossenen Sitzungen der Datenprüfung anwesend sein. Eine Ausnahme war der nicht-verblindete Biostatistiker, der teilnehmen durfte, falls Fragen während der Meetings auftraten. Die Mitglieder des DSMB konnten abstimmen, ob der Datenbericht vollständig entblindet werden soll, sofern es als notwendig erachtet wurde. Es gab eine Anforderung zum Entblenden durch das DSMB, die einen mit Placebo behandelten Patienten betraf, der die Kriterien des Hy's Gesetz erfüllte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die verschiedenen Opicapon-Kapseln und ENT-Tabletten wurden identisch verkapselt, um die Verblindung zu sichern. Alle werden oral eingenommen. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem identische Kapseln mit Füllmasse gefüllt wurden. Alle Placebo-Kapseln enthielten ungefähr 1 mg Riboflavin, um die durch ENT-ausgelöste Verfärbung des Urins zu imitieren (harmlose Nebenwirkung von ENT).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Wenn nicht anders angegeben, werden alle statistischen Analysen, die auf der randomisierten Population, des Full Analysis Set (FAS) oder Per Protocol (PP)-Population basieren, entsprechend der mittels Randomisierung zugeordneten Behandlung durchgeführt. Die Analysen, die auf dem Safety-Set beruhen, werden entsprechend der tatsächlich erhaltenden Behandlung der Patienten durchgeführt.</p> <p>Kontinuierliche Daten werden mittels deskriptiver Statistik zusammenfassend dargestellt, d.h. es werden folgende Maße dargestellt: Anzahl der Patienten, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Quartile, Minimum und Maximum sowie Anzahl fehlender Werte.</p> <p>Kategorielle Variablen werden mittels Raten und Prozente dargestellt, fehlende Daten werden in einer separaten Kategorie gezählt. Sofern es nicht anders angegeben ist, ist immer der Patient die statistische Einheit.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, werden die Patienten unabhängig davon analysiert ob sie erst nach dem jeweiligen Amendement in die Studie aufgenommen wurden. Sollten die Ergebnisse vor und nach dem Amendement nicht konsistent sein, werden ggf. spezifische Analysen separat für die Daten vor und nach dem entsprechenden Amendement wiederholt.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, werde alle Wirksamkeitsanalysen je Behandlungsgruppe dargestellt und auf Basis der FAS und des PP-Sets berechnet.</p> <p>Primäre Analyse</p> <p>Die primäre Analyse wird mit der FAS- und PP-Population durchgeführt. Der Fokus ist die Identifizierung von mindestens einer wirksamen Opicapon-Dosis und der folgende Vergleich mit der aktiven Kontrolle, Entacapon.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es werden einseitige Tests, basierend auf eine Kovarianz-Analyse (ANCOVA) verwendet, um Überlegenheit versus Placebo im FAS-Set und Nicht-Unterlegenheit versus Entacapon im PP-Set zu zeigen. Um für Multiplizität zu kontrollieren, wird eine sequentielle Gatekeeping-Strategie angewandt.</p> <p>Die Fehlerrate der Familienhypothese (Level der Signifikanz für alle Tests) wird auf 0,025 (entspricht 0,05 bei zweiseitigen Tests) festgelegt.</p>  <p>Figure 2 – The stepwise Gatekeeping procedure with hierarchical tests of BIA 9-1067 vs. placebo (upper row) and entacapone (lower row).</p> <p>Der erste Schritt ist der Test jeder Dosis Opicapon mit Placebo mittels dreier einseitiger Tests für Überlegenheit. Dies entspricht den folgenden drei Null-Hypothesen gegen die entsprechenden Alternativhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – $H_{01}: \mu_{5\text{mg}} = \mu_{\text{Plac}}$ vs. $H_{11}: \mu_{5\text{mg}} > \mu_{\text{Plac}}$ – $H_{02}: \mu_{25\text{mg}} = \mu_{\text{Plac}}$ vs. $H_{12}: \mu_{25\text{mg}} > \mu_{\text{Plac}}$ – $H_{03}: \mu_{50\text{mg}} = \mu_{\text{Plac}}$ vs. $H_{13}: \mu_{50\text{mg}} > \mu_{\text{Plac}}$ <p>wobei μ die mittlere Reduktion der OFF-Zeit von Baseline zu Endpunkt darstellt.</p> <p>Die Bonferroni-Methode wird genutzt um die Signifikanzniveaus der 3 Tests anzugleichen um sicherzustellen, dass die Fehlerrate der Familienhypothese (family-wise error rate) und alle Vergleiche mit Placebo gleich behandelt werden. Wenn einer oder mehrere dieser Tests einen signifikanten Unterschied zu Placebo ergeben, wird das Signifikanzniveau der anderen Tests gemäß des von Bretz <i>et al.</i> beschriebenen Algorithmus angepasst.</p> <p>Es wird nur dann Nicht-Unterlegenheit versus Entacapon für jede Dosis Opicapon getestet, wenn die Wirksamkeit von Opicapon versus Placebo nachgewiesen ist, d. h. wenn zumindest eine der Nullhypothesen H_{01} bis H_{03} verworfen werden kann. Die Nicht-Unterlegenheitsvergleiche entsprechen der folgenden Gruppe von Null- und Alternativhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – $H_{04}: \mu_{5\text{mg}} \leq \mu_{\text{Ent}} - \delta$ vs. $H_{14}: \mu_{5\text{mg}} > \mu_{\text{Ent}} - \delta$ – $H_{05}: \mu_{25\text{mg}} \leq \mu_{\text{Ent}} - \delta$ vs. $H_{15}: \mu_{25\text{mg}} > \mu_{\text{Ent}} - \delta$ – $H_{06}: \mu_{50\text{mg}} \leq \mu_{\text{Ent}} - \delta$ vs. $H_{16}: \mu_{50\text{mg}} > \mu_{\text{Ent}} - \delta$ <p>wobei μ die mittlere Reduktion der OFF-Zeit von Baseline zu Endpunkt darstellt und δ den Shift-Parameter oder die Nicht-Unterlegenheitsgrenze für den Mittelwert der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Reduktion der OFF-Zeit. δ ist festgelegt auf $\delta=30$ Minuten (d. h. Differenzen < 30 Minuten werden als irrelevant angesehen).</p> <p>Es werden drei einseitige T-Tests gegen eine verschobene Null-Hypothese genutzt, um Nicht-Unterlegenheit zu untersuchen. Die Nicht-Unterlegenheitstests werden für das PP-Set durchgeführt.</p> <p>Sowohl für die Testung auf Überlegenheit als auch auf Nicht-Unterlegenheit wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit einer üblichen Fehlervarianz durchgeführt um adjustierte Schätzer und Test-Statistiken zu generieren. Das Model beinhaltet Behandlungsarm und Region als fixe Effekte und Baseline-OFF-Zeit als Kovariate. Alle Vergleiche der Gruppen der Kovarianzanalyse basieren auf der Typ III Quadratsumme.</p> <p>Die schrittweise erhaltenen Ergebnisse der vorangehend beschriebenen Testmethode werden mit Hilfe des R-Programms gMPC zusammengefasst. Für jede Hypothese werden die geschätzten Behandlungsgruppen-Unterschiede, die nominalen und adjustierten p-Werte, das für die Entscheidung zum Test genutzte finale Signifikanzniveau und die passenden einseitigen simultanen Konfidenzintervalle zusammenfassend tabellarisch dargestellt.</p> <p>Sekundäre Analyse</p> <p>So weit statistische Tests zur sekundären Wirksamkeitsanalyse angewendet werden, werden die p-Werte und Konfidenzintervalle als deskriptive Messzahlen der Behandlungsgruppen-Unterschiede interpretiert. Wenn nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse der FAS und der PP Population dargestellt.</p> <p><i>Vergleich von Entacapon zu Placebo</i></p> <p>Eine zusammenfassende Statistik wird für die absolute OFF-Zeit von Baseline bis Endpunkt sowie Änderungen von Baseline bis Endpunkt für die zwei Behandlungsarme, Entacapon und Placebo dargestellt. Die Änderungen von Baseline zu Endpunkt in absoluter OFF-Zeit zwischen den Behandlungsgruppen werden ferner durch einen nicht-adjustierten t-Test (basierend auf der gleichen, wie für die primäre Analyse festgelegten, Kovarianzanalyse-Modell) mit einem Signifikanzniveau von 2,5 % (einseitig) verglichen um die Test-Sensitivität einzuschätzen. Der geschätzte Unterschied der mittleren Änderung von Baseline zu Endpunkt ist zusammen mit dem Standardfehler (SE), dem p-Wert und dem 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Diese Analysen werden für das FAS- und das PP-Set durchgeführt.</p> <p><i>Unterstützende Analysen für die primäre Variable</i></p> <p>Eine grobe Schätzung des Behandlungseffekts in jedem Arm wird durch den Mittelwert der Änderungen von Baseline zu Endpunkt in absoluter OFF-Zeit definiert. Eine zusammenfassende Statistik wird für die absolute OFF-Zeit zu Baseline, den verschiedenen Zeitpunkten während der doppelblinden Periode und am Endpunkt,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ebenso wie für die Änderungen der absoluten OFF-Zeit von Baseline bis zu den verschiedenen Zeitpunkten während der doppelblinden Periode und bis zum Endpunkt dargestellt.</p> <p><i>Responder-Analyse</i></p> <p>Die Anzahl an Patienten (in ganzen Zahlen und Prozent), die als OFF- und ON-Zeit-Responder zum Endpunkt eingestuft werden, werden dargestellt. Ein paarweiser nach Region stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test wird durchgeführt.</p> <p><i>Fragebögen</i></p> <p>Summary statistics werden für absoluten Werte und, wenn zutreffend, für die Änderungen von Baseline zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten der doppelblinden Phase und zum Endpunkt für die folgenden Variablen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – UPDRS – PDSS – PDQ-39 (Gesamtscore) – NMSS (Gesamtscore und Scores der 9 Dimensionen) <p>Die Änderungen von Baseline zu Endpunkt in jedem der vorangehend aufgeführten Fragebogen-Items werden weitergehend mit einer Kovarianzanalyse mit Behandlungsarmen und Region als fixe Effekte analysiert. Falls vorhanden, wird der entsprechende Baseline-Score als Kovariable zu dem Model hinzugefügt.</p> <p>Die Einschätzung des Prüfarztes und Patienten zum globalen Gesundheitszustand (Global Assessment of Change) wird zum Endpunkt und jeder Post-Baseline Untersuchung, außer an V2 (wie festgelegt durch das Globale Amendement #1 [10.05.2011]), ausgewertet. Die Anzahl der Patienten (in ganzen Zahlen und Prozent) in jeder Kategorie sind entsprechend der jeweiligen Behandlungsarme dargestellt. Ein parameterfreier van Elteren Test für den Behandlungseffekt (paarweiser Vergleich), stratifiziert nach Region, wird für die Analyse der Global Assessment of Change des Prüfarztes und der Patienten zum Endpunkt durchgeführt.</p> <p>Die Anzahl der Patienten (in ganzen Zahlen und Prozent) in jeder Kategorie der einzelnen Items von UPDRS I, II und III und für Item 39 des UPDRS Teil IV zu Baseline und Endpunkt werden ebenfalls dargestellt. Alle Analysen in Bezug auf die Fragebögen sind für FAS dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Adjustierte Analysen</p> <p>Um die Robustheit des statistischen Modells der primären Analyse zu evaluieren, werden verschiedene Kovarianzanalysen mit verschiedenen Kombinationen von fixen Effekten und Kovariaten durchgeführt, die die Änderungen der absoluten OFF-Zeit von Baseline zum Ende der doppelblinden Phase darstellen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Behandlung und Region als fixed effect Faktoren – Behandlung und Land als fixed effect Faktoren und Baseline-OFF-Zeit als Kovariate – Behandlung und Region als fixed effect Faktor und Baseline-OFF-Zeit, Alter und BMI als Kovariate <p>Es wurde bei diesen Analysen auf Robustheit nicht für multiple Vergleiche der Mittelwerte adjustiert, da das Ziel der Vergleich der Lokalisierung und Präzision der Schätzer war und nicht die Wiederholung des Entscheidungsprozesses des Gatekeeping-Vorgehens.</p> <p>Im Gegenteil zu der primären Analyse werden zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle und entsprechende p-Werte für die Least Squares Means (LS Means)-Schätzer und deren Unterschiede angegeben.</p> <p>Ersetzung fehlender Werte</p> <p>Die Robustheit der primären Analyse in Bezug auf den Umgang mit fehlenden Daten mittels LOCF wurde auf Basis der FAS-Population beurteilt. Hierfür wurde ein Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM) herangezogen, das die Änderung der absoluten OFF-Zeit von Baseline zu jedem Post-Baseline-Zeitpunkt modelliert. Dies wurde zur Schätzung und zum Vergleich der LS Means je Besuch in der FAS verwendet.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen werden zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Alter (< 70 Jahre / ≥ 70 Jahre) – Geschlecht – UPDRS Teil V (modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr) zur Baseline (< 2.5/≥ 2,5) – Dauer der Erkrankung (Zeit seit der Diagnose) zum Studienanfang (< 8 Jahre/≥ 8 Jahre) – Mittelwert der täglichen L-DOPA-Dosis zur Baseline (< 700 mg/Tag/≥ 700 mg/Tag) – L-DOPA-Formulaturierung (IR, CR, oder IR und CR) zu Baseline – Region – Derzeitige Einnahme von Dopaminantagonisten (zum Baseline-Zeitpunkt bestimmt) (ja/nein) – Derzeitige Einnahme von MAO-Hemmern (zum Baseline-Zeitpunkt bestimmt) (ja/nein) <p>Die Subgruppenanalysen werden mittels Kovarianzanalysen durchgeführt, die die Änderungen in absoluter OFF/ON-Zeit von Baseline bis zum Ende der doppelblinden Phase als ein lineares Fixed-Effects-Modell mit Behandlung, Region, entsprechender Subgruppen-Variable und Interaktion von Subgruppe*Behandlung in der FAS-Population beinhalten. Zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle und entsprechende (zweiseitige) p-Werte werden für die LS Means und deren Unterschiede</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dargestellt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es sollten 550 Patienten randomisiert werden (110 pro Behandlungsgruppe), letztlich wurden insgesamt 600 Patienten randomisiert (121 auf Placebo, 122 auf Entacapon, 122 auf Opicapon 5 mg, 119 auf Opicapon 25 mg und 116 auf Opicapon 50 mg). 495 Patienten haben die offene Studienphase begonnen (während der doppelblinden Phase randomisiert auf: 99 auf Placebo, 100 auf Entacapon, 100 auf Opicapon 5 mg, 98 auf Opicapon 25 mg, 98 auf Opicapon 50 mg).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es sollten 550 Patienten randomisiert werden (110 pro Behandlungsgruppe), 679 wurden gescreent. a) 600 Patienten wurden randomisiert (121 auf Placebo, 122 auf ENT, 122 auf OPC 5 mg, 119 auf OPC 25 mg und 116 auf OPC 50 mg ¹). b) 599 Patienten haben tatsächlich die geplante Behandlung erhalten (121 Placebo, 122 ENT, 122 OPC 50 mg, 119 OPC 25 mg und 115 OPC 50 mg). c) 590 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (120 Placebo, 120 ENT, 119 OPC 5 mg, 116 OPC 25 mg und 115 OPC 50 mg). – 495 Patienten (82,5 % der ursprünglich randomisierten Patienten) haben die offene Studienphase begonnen (während der doppelblinden Phase randomisiert: 99 auf Placebo, 100 auf Entacapon, 100 auf Opicapon 5 mg, 98 auf Opicapon 25 mg, 98 auf Opicapon 50 mg). – 432 Patienten (87,3 %) haben die offene Studienphase planmäßig beendet. ¹ Der geringe Unterschied zwischen dem 50 mg-Arm und den anderen Gruppen beruht auf dem regionalen Amendment für Deutschland, das den Behandlungsarm 50 mg OPC zwischen Februar 2011 und April 2012 für Deutschland nicht durchführte.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Screening → Randomisierung 679 Patienten wurden gescreent und 600 Patienten wurden randomisiert. Die zwei Hauptgründe für den Nicht-Einschluss in die Studie waren Ungeeignetheit (37 Patienten (5,4 %)) und Zurücknehmen der Zustimmung der Teilnahme an der Studie (28 Patienten, 4,1 %). Jeder andere Grund kam bei ≤ 4 Patienten vor. Randomisierung → Behandlung (mind. 1 Dosis) Ein Patient erhielt keine Dosis Opicapon 50 mg. Behandlung (mind. 1 Dosis) → Ende der DB-Studienphase Studienabbruch: – Placebo: 11 Patienten (9,1 %) (4x Rücknahme des Einverständnis; 2x

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokollverletzung; 8x UE; 1x Sicherheits- oder ethische Gründe; 1x Hypersensitivitätsreaktion; 2x nicht geeignet)</p> <ul style="list-style-type: none"> – ENT: 15 Patienten (12,3 %) (6x Rücknahme des Einverständnis; 1x Nicht-Compliance; 8x UE; 1x Sicherheits- oder ethische Gründe; 1x Entscheidung des Sponsors; 2x nicht geeignet; 1x andere Gründe) – Opicapon 5 mg: 12 Patienten (9,8 %) (3x Rücknahme des Einverständnis; 1x Nicht-Compliance; 7x UE; 1x Sicherheits- oder ethische Gründe; 1x Entscheidung des Sponsors; 3x andere Gründe) – Opicapon 25 mg: 11 Patienten (9,2 %) (4x Rücknahme des Einverständnis; 1x Nicht-Compliance; 8x UE; 1x Sicherheits- oder ethische Gründe) – Opicapon 50 mg: 9 Patienten (7,8 %) (4x Rücknahme des Einverständnis; 5x UE; 1x Sicherheits- oder ethische Gründe; 1x Entscheidung des Sponsors; 1x nicht geeignet) <p>Ungefähr die Hälfte aller Studienabbrüche fand während des ersten Monats der Behandlung statt.</p> <p>Beginn OL-Phase → Ende der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> – 63 Patienten (12,7 %) (22x UE; 23x Rücknahme des Einverständnis; 5x Nicht-Compliance; 2x Entscheidung des Sponsors; 1x Sicherheits- oder ethische Gründe; 10x andere Gründe)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Patient eingeschlossen: 31. März 2011</p> <p>Letzter Patient hat die doppelblinde Phase beendet: 30. November 2013</p> <p>Auswertung primärer Endpunkt an Zeitpunkt V7 (12 Wochen nach Beginn der doppelblinden Phase mit stabiler Behandlung)</p> <p>Erster Patient ist in die offene Studienphase übergetreten: 18. Juli 2011</p> <p>Letzter Patient hat die offene Studienphase beendet: 17. Dezember 2014</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde, einschließlich der offenen Phase, planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

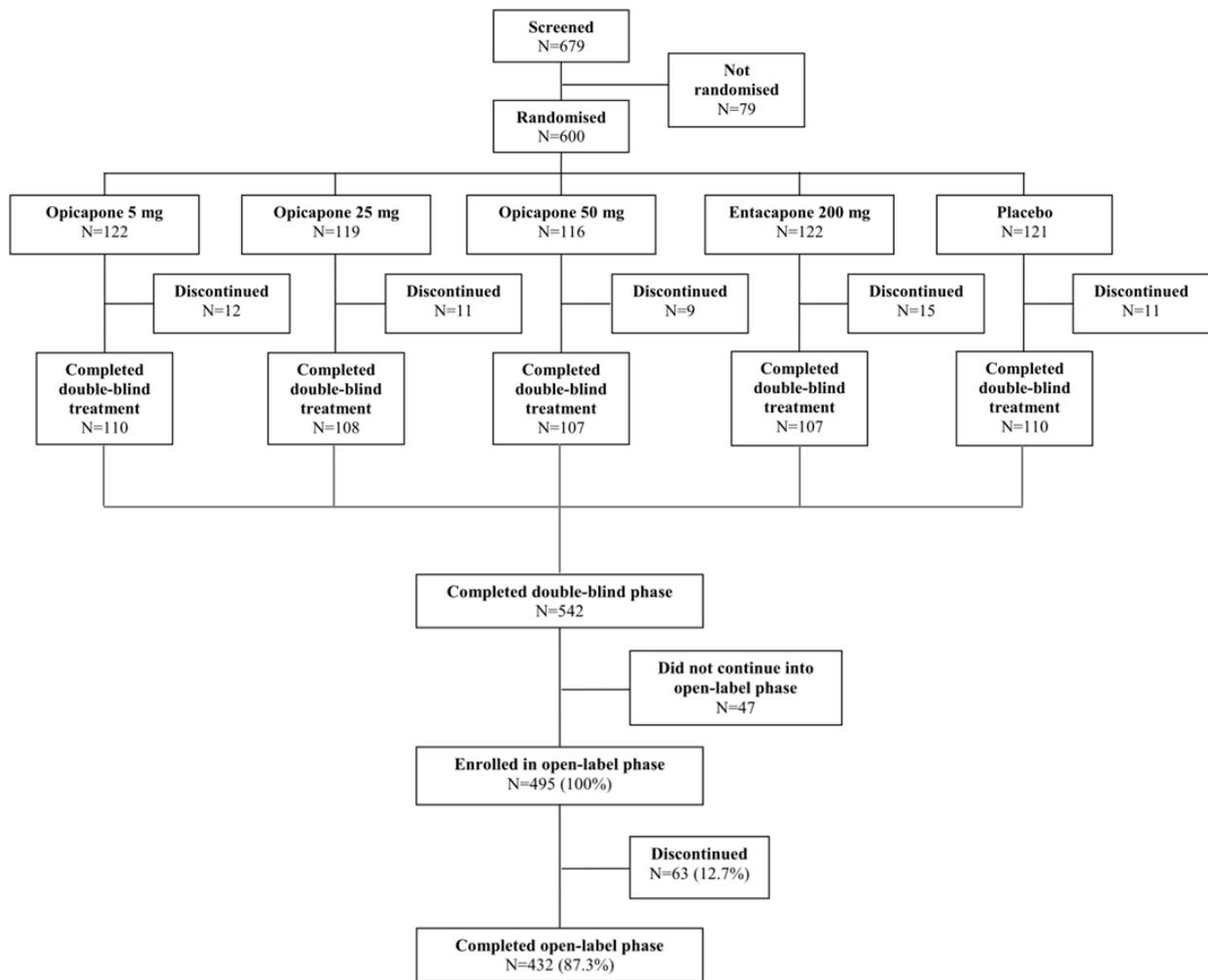


Abbildung 4-6: Patientenfluss der Studie BIPARK-I (DB- und OL-Phase)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIPARK-I DB

Studie: _____ BIPARK-I (BIA-91067-301) doppelblinde Phase (DB) _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie	CSR
Studienprotokoll der Studie	CSP
Statistischer Analyseplan der Studie	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, an diese schließt sich eine offene Extensionsstudie an.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden.
Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie. Alle an der Studiendurchführung beteiligten Personen waren verblindet. Die Berichterstattung der Endpunkte war unabhängig; auch nicht-signifikante Endpunkte wurden berichtet. Der Patientenfluss ist beschrieben. Es gibt keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Absolute OFF-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo. Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppeneinteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Nicht-Unterlegenheitsstudie, daher wurde sowohl das Full-Analysis-Set (FAS) als auch das Per-Protocol-Set (PPS) für den primären Endpunkt (Änderung in der absoluten OFF-Zeit von Baseline bis Endpunkt) herangezogen.

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Absolute OFF-Zeit“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Prozentuale OFF-Zeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Prozentuale OFF-Zeit“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: OFF-Zeit-Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der

Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung. Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „OFF-Zeit-Responder“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppeneinteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Absolute ON-Zeit“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppeneinteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppeneinteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der

Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung. Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die

Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit ohne-beeinträchtigende Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit ohne-beeinträchtigende Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppeneinteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: ON-Zeit-Responder

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der

Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung. Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „ON-Zeit-Responder“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels Tagebucheinträge berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Patient's Global Impression of Change (PGI-C)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „PGI-C“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von den Patienten selbst mittels einer 7-Punkte-Skala berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Clinician's Global Impression of Change (CGI-C)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde das Full-Analysis-Set (FAS) für die Analyse herangezogen.

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „CGI-C“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Der Endpunkt wird von dem jeweiligen Prüfarzt mittels 7-Punkte-Skala berichtet. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppeneinteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde das Full-Analysis-Set (FAS) für die Analyse herangezogen.

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „UPDRS“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde das Full-Analysis-Set (FAS) für die Analyse herangezogen.

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil

von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.
Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „PDSS“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Non-Motor Symptom Scale (NMSS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.
Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „NMSS“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit

Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „PDQ-39“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.

Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppenzuteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung.

Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Dies gilt sowohl für die Gesamtraten als auch die Unerwünschten Ereignisse besonderen Interesses.
Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses: Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Opicapon-Kapseln und Entacapon-Tabletten waren mit einer identischen Kapsel umhüllt. Die Placebo-Kapseln wurden hergestellt, indem ebenfalls diese Kapseln verwendet und gefüllt wurden. Jeder Patient nahm mit jeder Dosis L-DOPA/DDCI auch eine Kapsel Entacapon oder Placebo und am Abend eine Kapsel mit Opicapon oder Placebo.
Der Randomisierungsplan (durchgeführt von Accovion GmbH mittels deren Software Rando[®]) und die Gruppeneinteilung (durchgeführt mittels IRS-System) war keiner Person, die an der Studiendurchführung beteiligt war, bekannt. Eine Entblindung war nur im Notfall möglich – ein solcher ist in BIPARK-I nicht aufgetreten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das FAS umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Opicapon erhalten haben sowie mindestens einen Wert für die OFF-Zeit aufweisen. Insgesamt 7 Patienten wurden von der FAS-Population ausgeschlossen, da sie entweder keine Dosis Opicapon erhalten haben (n = 1) oder keinen OFF-Zeit-Wert aufwiesen (n = 6). Dies entspricht dem sehr geringen Anteil von 2 % an der Gesamtpopulation der Studie. Die Behandlungszuteilung entsprach der Randomisierung. Insgesamt wird die FAS als eine geeignete Auswertung angesehen, die das Intention-to-treat-Prinzip hinreichend abbildet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses: Dyskinesien“ wird als niedrig verzerrt eingestuft. Dies gilt sowohl für die Gesamtraten als auch die Unerwünschten Ereignisse besonderen Interesses.

Die Darstellung ist ergebnisunabhängig und die Auswertung folgt dem Prinzip der Intention-to-treat-Analyse. Patienten und alle anderen an der Studie beteiligten Personen waren verblindet.

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BIPARK-I OL

Studie: BIPARK-I (BIA-91067-301) offene Extension (OL)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie	CSR
Studienprotokoll der Studie	CSP
Statistischer Analyseplan der Studie	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, an diese sich eine offene Extensionsstudie anschließt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase. Daher ist die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht zielführend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Absolute OFF-Zeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale OFF-Zeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: OFF-Zeit-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnvoll.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit ohne Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnvoll.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Absolute ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit ohne Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit mit nicht-beeinträchtigenden Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Prozentuale ON-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: ON-Zeit-Responder**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Patient's Global Impression of Change (PGI-C)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Clinician's Global Impression of Change (CGI-C)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnvoll.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnvoll.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Non-Motor Symptom Scale (NMSS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die Patienten wurde unterschiedlich lang bereits mit Opicapon behandelt. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durfte angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse speziellen Interesses: Dyskinesien**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist eine Verblindung nicht sinnhaft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegt kein Kontrollarm vor, somit ist die Auswertung nach ITT-Prinzip nicht umsetzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte

Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, unkontrollierte Extensionsphase, bei der die Patienten aller fünf Studienarme der doppelblinden Phase mit Opicapon behandelt werden. Die L-DOPA- und Opicapon-Dosis durften angepasst werden. Es muss von einer hohen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
