

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Safinamid (XADAGO®)

Zambon GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

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

Stand: 15.05.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der Krankheitsstadien nach der Hoehn und Yahr Skala.....	17
Tabelle 3-2: Bestimmung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.....	27
Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der PK in Europa (Österreich, Schweiz, Dänemark und Niederlande) und weltweit – Ergebnisse der bibliographischen Literatursuche.....	28
Tabelle 3-4: Geschätzter Anstieg der Prävalenz bei allen Patienten und Patienten mit Wirkfluktuationen	30
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-11: Berechnung GKV-relevanter Preis für XADAGO® 50mg Tabletten, 100 Stück, PZN:	60
Tabelle 3-12: Berechnung GKV-relevanter Preis für XADAGO® 100mg Tabletten, 100 Stück, PZN:	61
Tabelle 3-13: Berechnung GKV-relevanter Preis für LEVODOPA Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten, 200 St., PZN: 7006112	61
Tabelle 3-14: Berechnung GKV-relevanter Preis für LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg, 175 Stück, PZN: 10712871	62
Tabelle 3-15: Berechnung GKV-relevanter Preis für LEVOCARB 200/50 1A Pharma Tabletten, 200 St., PZN:7755374.....	62
Tabelle 3-16: Berechnung GKV-relevanter Preis für ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten, 84 St., PZN:9505807	63
Tabelle 3-17: Berechnung GKV-relevanter Preis für PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten, 100 Stück, PZN:7155289	63
Tabelle 3-18: Berechnung GKV-relevanter Preis für NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster, 84 St., PZN:4420673.....	63
Tabelle 3-19: Berechnung GKV-relevanter Preis für APOMORPHIN Neuraxpharm Amp., 10mg/ml 5ml, 50 St., PZN: 8858828	64
Tabelle 3-20: Berechnung GKV-relevanter Preis für AZILECT 1 mg Tabletten, 100 St., PZN:5500500	64

Tabelle 3-21: Berechnung GKV-relevanter Preis für SELEGILIN Teva 5 mg Tabletten, 100 St., PZN:276647	65
Tabelle 3-22: Berechnung GKV-relevanter Preis für TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten, 200 St., PZN:9389608	65
Tabelle 3-23: Berechnung GKV-relevanter Preis für ENTACAPON neuraxpharm 200 mg Filmtabletten, 175 St., PZN:9923108.....	65
Tabelle 3-24: Berechnung GKV-relevanter Preis für TASMAR 100 mg Filmtabletten, 200 St., PZN:10005895	66
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-27: Berechnung der Kosten für die Leberfunktionskontrolle [31,32].....	70
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	71
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	73
Tabelle 3-30: Geschätzter Versorgungsanteil von Sildenafil in der Zielpopulation	78
Tabelle 3-31: Anteil der Therapieoptionen	81
Tabelle 3-32: Tagestherapiekosten für bisherige Medikation, Sildenafil und resultierende Kostendifferenz	82
Tabelle 3-33: Geschätzte jährliche Zu- und Abnahme der Kosten durch Sildenafil.....	83
Tabelle 3-34: Auflistung der Nebenwirkungen.....	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Behandlungspfad der idiopathischen Parkinson-Krankheit (adaptiert aus [11]).....	19
Abbildung 3-2: Flussdiagramm Studienselektion Epidemiologie	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADL	Activities of daily living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
ADT Panel	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMpreisVO	Arzneimittelpreisverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
Apo-EK	Einkaufspreis für Apotheken ohne MwSt
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AVP	Apothekenverkaufspreis
CBD	Kortikobasale Degeneration
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLK	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gbe-Bund	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAP	Herstellerabgabepreis
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
L-Dopa	Levodopa
MAO-A-Hemmer	Monoamin-Oxidase-A-Hemmer
MAO-B-Hemmer	Monoamin-Oxidase-B-Hemmer
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MSA	Multisystematrophie

MSA-C	Zerebellärer Typ
MSA-P	Parkinson-Typ
MwSt	Mehrwertsteuer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMS	Non-Motor Symptoms
NMSQuest	Non-Motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease (Fragebogen nichtmotorische Krankheitssymptome der PK)
NMSScale	Non-Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease (Skala zur Bewertung der nicht-motorischen Symptome der PK)
PK	Parkinson-Krankheit
PPU	Preis des pharmazeutischen Unternehmers
PS	Parkinson-Syndrome
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
Taxe-EK	Apothekeneinkaufspreis inklusive Zuschläge ohne MwSt (=Apo-EK)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPDRS Teil I	Teil I der UPDRS ("mentation, behavior and mood")
UPDRS Teil II	Teil II der UPDRS ("activities of daily living")
UPDRS Teil III	Teil III der UPDRS („motor examination“)
UPDRS Teil IV	Teil IV der UDPRS (Therapiekomplicationen)
WiDO	Wissenschaftlichen Instituts der AOK

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Anwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung von Sabinamid ist die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK)¹ als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Zusatztherapie mit dem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer Entacapon herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 1. Oktober 2014 statt (Vorgangsnummer: 2014-B-063) [1]. Darin wurde die vom pU in der Beratungsanforderung gestellte Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Sabinamid im oben genannten Anwendungsgebiet folgendermaßen beantwortet:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms im mittleren bis späten Krankheitsstadium als Zusatztherapie bei Patienten mit Fluktuationen, die unter einer stabilen Dosierung von L-Dopa, alleine oder in Kombination mit weiteren Parkinsonmedikamenten, stehen, ist:

die Zusatztherapie mit:

- einem Non-Ergot-Dopaminagonisten

oder

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

¹ Wie im gesamten Dokument werden im folgenden Text die nachfolgend aufgeführten Begriffe synonym verwendet:

Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) - als der in Deutschland am häufigsten im Fachkreis für diese Form verwendete Begriff.

Idiopathische Parkinson Krankheit (PK) - als wörtliche Übersetzung des englischen Fachterminus Idiopathic Parkinson Disease (PD).

oder

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

Es wird vorausgesetzt, dass Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer gegeben wird. Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine Tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.“

Dem pU wurde vom G-BA die freie Wahl unter den genannten Optionen eingeräumt.

Der pU stimmt der Festlegung des G-BA zu und übernimmt die vom G-BA vorgeschlagene Zusatztherapie mit einem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer und verwendet hierzu den Wirkstoff Entacapon als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Safinamid.

Aus folgenden Gründen wurde ein Vertreter aus der Gruppe der COMT-Hemmer (Entacapon) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- a) Non-Ergot-Dopaminagonisten waren in den Safinamid-Studien als Zusatzmedikation zugelassen und sowohl im Verum- als auch Placebo-Arm vertreten (ihr Anteil lag zwischen 57% in der Studie 016 [2] und 75% in der SETTLE-Studie [3]). Aufgrund dessen sind Non-Ergot-Dopaminagonisten als zweckmäßige Vergleichstherapie für Safinamid nicht geeignet.
- b) COMT-Hemmer werden nach heutiger Praxis bei der Behandlung des mittleren bis späten Stadiums der PK primär eingesetzt und häufiger angewandt als MAO-B-Hemmer [4]. Damit stellen COMT-Hemmer eine klinisch relevante Wirkstoffklasse potentieller add-on Therapeutika zu L-Dopa bei idiopathischer Parkinson-Krankheit dar. COMT-Hemmer waren in den Safinamid-Studien als Zusatzmedikation ebenfalls zugelassen, wurden aber wesentlich weniger häufig als die Klasse der Dopaminagonisten eingesetzt (ihr Anteil lag zwischen 38% in der Studie 016 [2] und 47% in der SETTLE-Studie [3]). Daher erscheinen die COMT-Hemmer (Entacapon) als zweckmäßige Vergleichstherapie für Safinamid auch aus Gründen der Auswertungsstrategie und Anzahl auswertbarer Patienten geeignet.

Aus der Klasse der COMT-Hemmer wurde Entacapon als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Safinamid in Betracht gezogen. Diese Wahl wurde aufgrund der besseren Verträglichkeit von Entacapon und der in der S2k (konsensbasierten) Leitlinie „Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie“ aufgeführten Hinweisen, Entacapon als Mittel der ersten Wahl vor Tolcapon den Vorzug zu geben, getroffen [6].

Für Safinamid liegen drei placebokontrollierte Studien vor, die die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Präparaten bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen untersuchen [2,3,5].

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage zur Benennung und Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Safinamid wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch [1], die deutsche S2k-Leitlinie „Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie“ [6] sowie die Studienabschlussberichte der drei Zulassungsstudien von Safinamid [2,3,5] herangezogen. Da keine Abweichung zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, wurden keine zusätzlichen Recherchen durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-063. Safinamid zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndromes. 11.11.2014.
2. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. Study 016. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic. 30.05.2012.

3. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. SETTLE. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine. 25.10.2013.
4. Arzneiverordnungs-Report 2013 [Elektronische Ressource] : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Schwabe, Ulrich [Hrsg.]; Paffrath, Dieter [Hrsg.] Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ISBN: 978-3-642-37124-0
5. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. Study 018. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Month Extension Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May Be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic. 11.01.2013.
6. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie (AWMF Leitlinie, Register-Nr. 030-010) [Online]. In: DGN Online. 09.2012 [Zugriff am 03.12.2014]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2346-ll-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie.html>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick zur Erkrankung

Parkinson-Syndrome (PS) werden gemäß der zitierten S2k (konsensbasierten) Leitlinie „Parkinson-Syndrome–Diagnostik und Therapie“ in 4 Gruppen unterteilt [1]:

1. idiopathisches PS (IPS, Parkinson-Krankheit, ca. 75 % aller PS), welches hinsichtlich der klinischen Symptome in folgende Verlaufsformen eingeteilt wird:

- akinetisch-rigider Typ
- Äquivalenz-Typ
- Tremordominanz-Typ
- monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante)

Für die weitere Betrachtung im Rahmen dieses Dossiers wird lediglich diese idiopathische Form, welche den Großteil der unter PS zusammengefassten Krankheitsbilder ausmacht, berücksichtigt.

2. genetische Formen des PS

3. PS im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische PS):

- Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C)
- Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK)
- Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
- Kortikobasale Degeneration (CBD)

4. symptomatische (sekundäre) PS:

- medikamenteninduziert:
 - klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin

- Lithium
- Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin
- Valproinsäure
- tumorbedingt
- posttraumatisch
- toxininduziert (z. B. durch Kohlenmonoxid, Mangan)
- entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden)
- metabolisch (z. B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)

Bei der PK handelt es sich um eine chronische, langsam voranschreitende neurodegenerative Erkrankung, bei der aus ungeklärten Gründen dopaminproduzierenden Nervenzellen in der Substantia nigra, die hauptsächlich die motorische Koordination und Feinabstimmung von Bewegungen steuert, zunehmend absterben. Daneben können auch andere Nervenzellen des Gehirns aber auch Zellen des Magen-Darmtraktes betroffen sein [2].

Der Verlust von dopaminproduzierenden Nervenzellen der Substantia nigra und der damit einhergehenden Verminderung von Dopamin führt zu den typischen Kardinalsymptomen von PK, wie Zittern, Muskelsteifheit und Bewegungsverlangsamung.

Obwohl die PK in einzelnen Familien gehäuft auftritt, wird in den meisten Fällen davon ausgegangen, dass die PK nicht vererbt wird [3,4].

Eine Heilung der PK ist noch nicht möglich. Symptomatische Therapien haben zum Ziel, die Lebenszeit zu verlängern, Symptome zu lindern und eine Verbesserung bzw. den Erhalt der Lebensqualität zu erreichen.

Die PK, die mit 75 % den Hauptteil aller Parkinson-Krankheiten darstellt, ist in Deutschland eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen [1]. Das Risiko an PK zu erkranken nimmt mit höherem Alter zu und tritt bei über 65-jährigen Personen mit einer Prävalenz von 1.800/100.000 Einwohner auf [1,5]. Das mittlere Erkrankungsalter der PK liegt bei ca. 60 Jahren und wird bei Männern häufiger diagnostiziert als bei Frauen [1]. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist in den nächsten Jahren mit einer Zunahme der PK zu rechnen.

Die ersten Symptome der PK können sich in Schwierigkeiten bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten, wie Ankleiden, Zähneputzen etc. manifestieren und sind in der Anfangsphase meistens auf eine Körperhälfte beschränkt. Bei vielen der betroffenen Patienten ist ein leichtes Zittern der Hände das erste Symptom [3]. Neben diesen Hauptsymptomen treten individuell unterschiedliche z.B. sensorische (Dysästhesien, Schmerzen), vegetative (Störungen des Blutdruckes, der Temperaturregulation, der Blasen- und Darmfunktion sowie der sexuellen Funktionen) und psychische Symptome (Depression, Apathie, Störungen des Schlafes und der Kognition bis hin zur Demenz) auf [1].

Im weiteren Krankheitsverlauf nehmen die Bewegungsstörungen zu und können sich in beiden Körperhälften manifestieren. Die Schrittlänge wird kürzer und es zeigen sich Störungen des Ganges sowie des Gleichgewichtes, zudem kommt eine gebückte Körperhaltung hinzu. Des Weiteren treten Schluckstörungen, eine leisere und monotonere Sprechweise auf und die Mimik erstarrt [3].

Diese Symptome lassen sich über eine lange Zeit mit den zur Verfügung stehenden Parkinson-Medikamenten gut kontrollieren, aufgrund des fortschreitenden Verlaufes der Erkrankung müssen aber sowohl die Dosierung und Zusammensetzung der Medikamente laufend an die aktuelle Symptomatik angepasst werden [3]. Im fortgeschrittenen Stadium ist daher eine Mehrfachmedikation unter sorgfältiger Abwägung der einzelnen positiv zu erwartenden Effekte und substanzspezifischen Nebenwirkungen die Regel.

Die am häufigste und im Verlauf am frühesten auftretende Form der Wirkungsschwankungen unter L-Dopa ist auf ein Nachlassen der Medikamentenwirkung ca. 4-6 Stunden nach Einnahme zurückzuführen („Wearing-off“ / End-of-Dose-Fluktuation) [1,5].

Als Folge einer längeren Therapie mit L-Dopa treten auch Wirkfluktuationen auf, die zu „on“-„off“-Dyskinesien führen, wobei die Dyskinesien während der „off“-Phase meistens mit schmerzhaften Muskelkrämpfen (Dystonien), v.a. in Füßen und Zehen, einhergehen [3].

Im weiteren können als Folge von Wirkfluktuationen ein Erstarren im Bewegungsablauf und die Unfähigkeit der Ganginitiierung auftreten (Einfrieren; Freezing) [1,5].

Bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium, bei denen Medikamente die Symptome nicht mehr ausreichend beeinflussen oder kontrollieren, können operative Verfahren eingesetzt werden (tiefe Hirnstimulation) [1].

Die im Krankheitsverlauf in unterschiedlicher Ausprägung und mit unterschiedlichem Focus auftretenden Symptome führen zu gravierenden Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten, zu Verlust der Eigenständigkeit und schließlich Pflegebedürftigkeit.

Neben motorischen Symptomen können im Krankheitsverlauf zahlreiche nicht-motorische Symptome auftreten [6]. So sind nahezu alle Parkinsonpatienten von krankheitsbedingten Schlafstörungen und krankheits- sowie therapiebedingter exzessiver Tagesmüdigkeit betroffen. Dabei bilden insbesondere plötzlich auftretende Schlafattacken ein hohes Risiko für PK-Patienten dar [6].

Zudem wird das Befinden von Patienten mit PK durch vegetative Dysfunktionen beeinträchtigt, die sich in verschiedenen Symptomen wie orthostatischer Hypotension, Schwindel, Obstipation, Blasen- und erektile Dysfunktionen manifestieren [6].

Von beträchtlicher Bedeutung sind neuropsychiatrische Symptome, wie Demenz, Depression und Halluzinationen, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten massiv beeinträchtigen können [6].

Depressionen treten bei ca. 40% der PK-Patienten auf und sind gekennzeichnet durch Verlust der Eigeninitiative, fehlendem Selbstwertgefühl, Pessimismus sowie Ängstlichkeit, die bis hin zu Panikattacken reichen können [6].

Die kognitiven Einschränkungen können einerseits auf die Erkrankung selbst zurückgeführt werden, können aber auch die Folge der verabreichten Medikamente sein (insbesondere durch Anticholinergika). Die Symptome reichen von einer Störung des Kurzzeitgedächtnisses bis hin zu Desorientiertheit und Verwirrtheit [6].

Exogene Psychosen (z.B. Halluzinationen) können unter allen Parkinsonmedikamenten beobachtet werden, treten unter einer Therapie mit Dopaminagonisten häufiger auf als bei einer Therapie mit L-Dopa. Unter Dopaminagonisten treten zudem vermehrt Zwangshandlungen und Suchtverhalten auf [6].

Neben den motorischen Symptomen führen die nicht-motorischen Symptome zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die Lebenserwartung von Patienten mit PK ist trotz der zum Teil ausgeprägten Symptomatik nur geringfügig verkürzt.

Stadieneinteilung

Für die Beurteilung des Schweregrades und zur Bestimmung des Krankheitsverlaufes der PK liegen unterschiedliche Methoden vor. Eine grobe Stadieneinteilung kann mit der Skala nach Hoehn und Yahr vorgenommen werden [1]. Die erweiterte Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) erlaubt es, verschiedene Aspekte der Erkrankung zu beurteilen. Die Skala Non-Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson's Disease (NMSQuest) erfasst Häufigkeit und Intensität nicht-motorischer Symptome [1]. Neben der regelmäßigen klinisch-neurologischen und psychiatrischen Untersuchung werden diese Skalen oft in Studien und auch zur klinischen Verlaufsbeurteilung eingesetzt [1].

Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr

Die Bestimmung des Krankheitsstadiums erfolgt durch die Skala nach Hoehn und Yahr, welche fünf Stufen unterscheidet (siehe Tabelle 3-1) [7,8].

Die Bestimmung des Hoehn und Yahr Stadiums sollte jährlich erfolgen [1].

Tabelle 3-1: Einteilung der Krankheitsstadien nach der Hoehn und Yahr Skala

Hoehn und Yahr Stadium	Beschreibung der Symptome
0	Keine Anzeichen der Erkrankung
1	Anfangsstadium, leichte Symptome unilateral
1,5	Einseitige Erkrankung unter Einbeziehung der Körperachse
2	Beidseitige Erkrankung ohne Beeinträchtigung der Gleichgewichtsleistungen
2,5	Milde beidseitige Erkrankung ohne Auffälligkeit beim Zugtest
3	Milde bis mäßige beidseitige Erkrankung Leichte posturale Instabilität Körperlich unabhängig
4	Schwere Behinderung Fähigkeit besteht, ohne Hilfe zu stehen und zu gehen
5	Der Patient ist ohne Hilfe auf einen Rollstuhl angewiesen Bettlägerig, sofern nicht geholfen wird

UPDRS-Skala

Zur Diagnosestellung, Verlaufskontrolle und Bestimmung des Schweregrades der PK wird die „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS)“ eingesetzt. Die UPDRS umfasst 4 Hauptkategorien mit insgesamt 42 Fragen und erfasst alle wesentlichen Aspekte der Erkrankung: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung des Patienten (erster Teil), die Aktivitäten des täglichen Lebens (zweiter Teil), motorische Untersuchung (dritter Teil) und die Nebenwirkungen der Behandlung (vierter Teil) [9]. Der UPDRS-Score wird einmal im Jahr erhoben [1]. Dabei sind 0 Punkte (keine Behinderung) bis 199 Punkte möglich (schlechtestes Ergebnis).

Skala „Non-Motor Symptoms Assessment Scale for Parkinson’s Disease“ (NMSQuest)

Patienten mit PK leiden neben motorischen Störungen auch an „nicht-motorischen“ Symptomen (z.B. Schmerzen, Kognitive Störungen, Depressionen, vegetative Störungen). Diese nicht-motorischen Symptome (Non-Motor Symptoms; NMS) haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Zur Erfassung dieser nicht-motorischen Störungen kann der NMSQuest Fragebogen angewendet werden. Der Patient beantwortet dabei 30 Fragen zu nicht-motorischen Krankheits-Symptomen mit „ja“ oder „nein“. Zur Erfassung von Häufigkeit und Schwere nicht-motorischer Krankheitssymptome gibt es außerdem die NMSScale, welche vom behandelnden Arzt auszufüllen ist [10].

Charakterisierung der Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung in Frage kommt

Safinamid wird zur Behandlung der PK bei Erwachsenen angewendet und ist als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis L-Dopa und anderen Parkinson-Präparaten bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen indiziert.

Patienten mit einer milden Symptomatik während der Frühphase der Erkrankung können mit MAO-B-Hemmern oder Amantadin behandelt werden. Nehmen die Symptome zu kann je nach Alter des Patienten entweder auf eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten (Patientenalter <70 Jahre) oder auf L-Dopa (>70 Jahre) gewechselt werden.

Bei Patienten (< 70 Jahre) mit einer Krankheitsprogression unter einer Therapie mit einem Dopaminagonisten können zusätzlich L-Dopa erhalten.

Häufig treten nach einigen Jahren Wirkfluktuationen auf, die mit einer zusätzlichen Verabreichung von COMT-Hemmern, Amantadin oder MAO-B-Hemmern therapiert werden. Werden die Symptome ausgeprägter können weitere Maßnahmen, wie die tiefe Hirnstimulation, die kontinuierliche subkutane Apomorphinverabreichung mittels einer Pumpe oder die perkutane duodenale Verabreichung von L-Dopa zur Anwendung kommen (Abbildung 3-1).

Patienten, die für eine Zusatztherapie mit Safinamid in Frage kommen sind dadurch charakterisiert, dass bei ihnen die Diagnose PK bereits mehrere Jahre zurück liegt, sie sich im mittleren bis späten PK-Stadium befinden, eine stabile Dosis L-Dopa erhalten und unter Fluktuationen leiden.

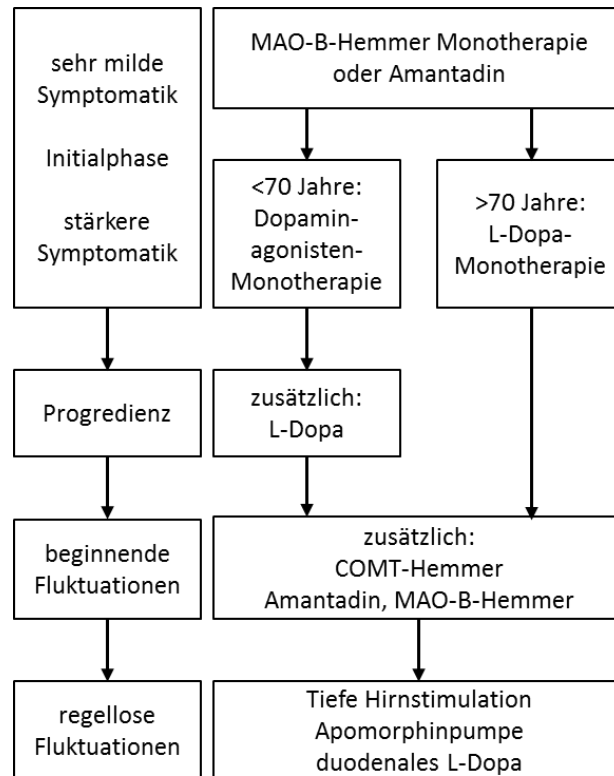


Abbildung 3-1: Behandlungspfad der idiopathischen Parkinson-Krankheit (adaptiert aus [11])

Patienten im mittleren bis späten Stadium der PK sind dabei durch folgende Symptome charakterisiert:

Patienten im mittleren Stadium der PK weisen folgende Merkmale auf [12]:

- Symptome treten auf beiden Körperseiten auf
- Die Körperbewegungen sind verlangsamt
- Probleme mit dem Gleichgewicht und der Koordination
- Auftreten von Episoden des "Einfrierens"
- Auftreten von Wirkungsschwankungen („Wearing-off“ / End-of-Dose-Fluktuationen)
- Parkinson-Medikamente können dopaminerge Nebenwirkungen (Dyskinesien) verursachen

Die Krankheitszeichen bei Patienten im späten Stadium der PK stellen sich wie folgt dar [12]:

- Große Schwierigkeiten beim Gehen; Patient verbringt die meiste Zeit des Tages im Rollstuhl oder im Bett
- Patient ist nicht in der Lage, allein zu leben

- Unterstützung wird für alltäglichen Aktivitäten benötigt
- Kognitive Probleme, einschließlich Demenz, Halluzinationen und Wahnvorstellungen treten vermehrt auf
- Das Erreichen und Beibehalten des Gleichgewichtes zwischen den positiven Effekten der medikamentösen Therapie und den auftretenden Nebenwirkungen ist eine Herausforderung

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die therapeutischen Hauptziele der Behandlung der PK sind in erster Linie die Kontrolle der motorischen und nicht-motorischen Symptome sowie der Erhalt der Selbstständigkeit, die Verminderung der Pflegebedürftigkeit sowie die Vermeidung sekundärer Erkrankungen [1].

Da es sich bei der PK um eine progressive Erkrankung handelt, welche sich klinisch in verschiedene Phasen einteilen lässt (frühes, sowie mittleres bis spätes Stadium), werden die unterschiedlichen Wirkstoffe alleine oder in Kombination, entsprechend den unterschiedlichen Krankheitsstadien und -symptomen, eingesetzt.

Trotz der derzeit verfügbaren Medikationen für Patienten im mittleren bis späten Krankheitsstadium besteht ein erheblicher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die eine bessere Kontrolle der motorischen Fluktuationen und eine Verringerung der „off“-Zeiten ermöglichen. Die Behandlung von Patienten mit erheblich beeinträchtigenden Komplikationen wie motorische Fluktuationen, end-of dose Dyskinesien treten vor allem im Spätstadium der Krankheit auf und sind extrem schwierig zu verhindern oder erfolgreich therapeutisch zu managen [13].

Für die Behandlung der PK im mittleren bis späten Stadium stehen derzeit folgende Wirkstoffklassen zur Verfügung: L-Dopa, Dopaminagonisten (DA), Monoamin-Oxidase-B (MAO-B)-Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer, Anticholinergika sowie Glutamatantagonisten (Amantadin).

L-Dopa

Wirksamster Vertreter der Dopamin-substituierenden Substanzen ist L-Dopa, eine Vorstufe des Dopamins. Nicht das Dopamin selbst, sondern nur L-Dopa kann die Blut-Hirnschranke mittels eines Transportsystems passieren. Um den peripheren Abbau von L-Dopa zu

verlangsamen, wird dieses Medikament oral immer in Kombination mit einem Dopadecarboxylasehemmer (Carbidopa oder Benserazid) verabreicht.

Aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung und dem damit einhergehenden Verlust der Speicherfähigkeit für Dopamin im Gehirn / oder aufgrund der kontinuierlichen Behandlung nimmt die therapeutische Wirkung von L-Dopa über die Zeit ab. Daher verkürzt sich nach mehreren Behandlungsjahren die Wirkdauer einer definierten L-Dopa-Dosis stetig, und sowohl der Wirkeintritt als auch die Wirkdauer werden schlechter vorhersehbar („Wearing-off“). Oftmals ist dies mit Wirkungsfluktuationen („on“ – „off“) und weiteren motorischen Komplikationen (z.B. Dyskinesien, Akinesie, „Freezing“, etc.) und nicht-motorischen Komplikationen (z.B. Angststörungen und Depression) verbunden.

Daher wird der Einsatz von L-Dopa in der Regel so lang wie möglich hinausgezögert und insbesondere bei jüngeren Patienten (unter 70 Jahren) und in frühen Erkrankungsstadien die Therapie meist mit einem MAO-B-Inhibitor oder einem Dopaminagonisten begonnen [14,15]. Neben dem verzögerten oder reduzierten Einsatz von L-Dopa, kommen in der klinischen Praxis zusätzliche dopaminerge Arzneimittel zur Anwendung, um die Wirksamkeit zu verbessern oder das Auftreten von Nebenwirkungen zu mildern. Selbst wenn die Krankheit fortschreitet und auf die Verwendung von L-Dopa nicht mehr verzichtet werden kann, benötigt die Mehrheit der Patienten eine Kombinationstherapie, um die dopaminerge Therapie zu verbessern [14,15]. Dabei sollte nach heutigem Kenntnisstand L-Dopa möglichst gering dosiert werden, da mit steigender Dosis das Auftreten dopaminerger Nebenwirkungen zunimmt [16].

COMT-Hemmer

COMT (Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmer sind in Deutschland in der Kombination mit L-Dopa bei Vorliegen von motorischen Wirkungsfluktuationen zugelassen. COMT-Hemmer verlangsamen den peripheren Abbau von L-Dopa und verbessern dessen Bioverfügbarkeit. COMT-Hemmer werden gewöhnlich beim erstmaligen Auftreten von motorischen Komplikationen, wie „Wearing-off“, in Kombination mit L-Dopa eingesetzt. Gegenwärtig sind zwei Wirkstoffe verfügbar: Entacapon und Tolcapon. Entacapon ist weniger wirksam, weist aber ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil als Tolcapon auf, und kommt daher primär zum Einsatz. Seit einigen Jahren ist eine fixe Kombination von L-Dopa, Carbidopa und Entacapon auf dem deutschen Markt als Arzneimittel erhältlich, [1].

Es gilt als gesichert, dass die ca. 30% höhere Bioverfügbarkeit von L-Dopa durch die kombinierte Gabe mit Entacapon, zu einem häufigeren Auftreten von Dyskinesien führt [16].

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten stimulieren direkt die striatalen, postsynaptischen Dopaminrezeptoren und werden in zwei Untergruppen unterteilt:

Mutterkorn- oder Ergotalkaloide (Bromocriptin, Cabergolin, Dihydroergocryptin, Lisurid und Pergolid) und Non-Ergotalkaloide (oral appliziert: Piribedil, Pramipexol, Ropinirol; parenteral verabreicht: Apomorphin; transdermal verwendet: Rotigotin).

Gemäß der geltenden Therapieempfehlungen [1] ist der Einsatz von Dopaminagonisten jüngeren Patienten (<70 Jahren) vorbehalten, die keine kognitiven Einschränkungen besitzen. Die Wirkung der Dopaminagonisten beruht auf der Stimulation von D2-Rezeptoren im Corpus Striatum des Großhirns. Dopaminagonisten mangelt es in späteren Stadien der Erkrankung an ausreichender Wirksamkeit um die Symptome der Erkrankung zu kontrollieren. Um die Wirkung der Dopaminagonisten beizubehalten, werden zusätzliche Medikamente benötigt um die dopaminerge Neurotransmission zu verbessern. Beispielsweise kommt eine zusätzliche Gabe eines Monoamin-Oxidase-B (MAO-B)-Hemmers in Betracht. Diese Substanzklasse ist insbesondere deshalb nützlich, weil sie den Abbau von Dopamin im Striatum verhindert und das Angebot an Dopamin erhöht. Die Kombination von Dopaminagonisten und MAO-B-Hemmer wurde bislang erst selten untersucht [17].

Dopaminagonisten können grundsätzlich in allen Krankheitsstadien eingesetzt werden, wenn sie vertragen werden. Die Dosis dieser Medikamente muss zur Vermeidung gastrointestinaler und psychiatrischer Nebenwirkungen langsam über den Zeitraum mehrerer Tage bis Wochen gesteigert werden. Dopaminagonisten können vor allem bei älteren, bzw. multimorbiden Patienten meist optische, seltener akustische, Halluzinationen und paranoid gefärbte Psychosen auslösen [1]. Deutlich häufiger als bei L-Dopa können Dopaminagonisten Übelkeit, orthostatische Dysregulation, Tagesmüdigkeit, Psychosen, Impulskontroll- und Zwangsstörungen verursachen, Ödeme - vorwiegend an den Beinen - treten meist bei Dopaminagonisten-Gabe in höheren Dosierungen auf. Des Weiteren sollten Non-Ergotalkaloide den ergotbasierten Agonisten vorgezogen werden, da letztgenannte fibrotische Veränderungen verursachen können (Herzklappenfibrose mit Cabergolin, Pergolid und Bromocriptin). Es gibt Hinweise darauf, dass die Verabreichung von Dopaminagonisten mit höheren Komplikationsraten verbunden ist (Impulskontrollstörungen) als die Behandlung mit L-Dopa [1,5,13,18,19].

MAO-B-Hemmer

MAO-B-Hemmer verzögern den glialen Abbau von Dopamin. Sie erhöhen und verlängern so die Präsenz von Dopamin im synaptischen Spalt, was die Stimulation postsynaptischer Rezeptoren verbessert.

Die MAO-B-Hemmer Rasagilin und Selegilin sind in Deutschland sowohl zur Monotherapie in der frühen Krankheitsphase als auch in Kombination mit L-Dopa im mittleren bis späten Krankheitsstadium zugelassen. Selegilin und Rasagilin sind selektive, irreversible MAO-B-Hemmer und hemmen dadurch die Metabolisierung von Dopamin, und erhöhen somit den endogenen Dopaminspiegel als auch das im Rahmen der Behandlung, exogen zugeführte Dopamin.

Eine Übersichtsarbeit von Fox et. al. (2011 und 2013) zeigt für Rasagilin gegenüber Selegilin eine höhere Wirksamkeit bei der Behandlung motorischer Fluktuationen [18,20]. Des Weiteren gibt es Anzeichen, dass die Verträglichkeit von Rasagilin möglicherweise besser ist als die von Selegilin [20]. Dagegen konnte bezüglich Verzögerungen im Krankheitsverlauf zwischen diesen beiden Wirkstoffen kein Unterschied festgestellt werden [18,20]. Beide Substanzen besitzen keine nachgewiesene krankheitsmodifizierende und nach derzeitigem Kenntnisstand somit keine neuroprotektive Wirkung.

Anticholinergika

Anticholinergika stellen die älteste Gruppe der Parkinson-Medikamente dar. Es liegen keine gut kontrollierten Studien vor. Trotzdem sind Anticholinergika insbesondere bei vorherrschendem Ruhetremor als klinisch nützlich einzustufen. Zentrale (pharmakologisch verursachte Kognitionsstörung) und periphere (z. B. Harnverhalt, Glaukom-Verstärkung) anticholinerge Nebenwirkungen beschränken ihre Anwendbarkeit. Anticholinergika sollten unter Beachtung ihres besonderen Nebenwirkungsprofils eingesetzt werden. Insbesondere bei älteren Patienten sollte der Einsatz nicht oder nur unter strenger Beobachtung erfolgen [1]. Anticholinergika können zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit, Schwindel, Erregung und Halluzinationen bewirken.

Glutamatantagonisten (Amantadin)

Amantadin ist ein NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Antagonist und wird zur symptomatischen Behandlung der PK sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzt. Amantadin schwächt die bei PK auftretende acetylcholinerge Überaktivität und reduziert den Einfluss glutamerger Effekte. Außerdem bewirkt Amantadin im Gehirn eine gesteigerte Dopaminfreisetzung sowie eine Hemmung der Dopamin-Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenzellen. Amantadin reduziert (zumindest kurzfristig) L-Dopa-assoziierte Dyskinesien und wird zur Behandlung von Impulskontrollstörungen eingesetzt [1]. Amantadin kann Wahrnehmungs- und Stimmungsbeeinträchtigungen, wie z. B. Depressionen, Euphorie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Alpträume und Schlafstörungen, sowie eine Störung der Blutdruckregulation bewirken.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Safinamid

Die derzeit zur Behandlung von Patienten im mittleren bis Spätstadium der PK zur Verfügung stehenden Therapieoptionen können das Auftreten von motorischen Fluktuationen und die Dauer der „off“-Zeit nur zu einem gewissen Grad kontrollieren. Außerdem sind sie mit einer hohen Zahl zusätzlich belastender Nebenwirkungen behaftet. Die Verringerung der klinischen Symptome der PK und eine bessere Verträglichkeit der notwendigen Medikamente stellen somit einen hohen therapeutischen Bedarf in der Behandlung der PK dar, der mit Safinamid gedeckt wird.

Für Safinamid konnte in den 3 randomisierten, placebokontrollierten Zulassungsstudien 016, 018 und SETTLE bei Patienten im mittleren bis späten Krankheitsstadium, die seit mindestens 3 Jahren an PK erkrankt waren, unter einer stabilen L-Dopa Dosis standen und unter motorischen Fluktuationen litten, gezeigt werden, dass die zusätzliche Verabreichung von Safinamid in einer Dosierung von 50 und 100 mg/Tag die tägliche „on“-Zeit ohne Dyskinesien statistisch signifikant steigert, was darauf hindeutet, dass Safinamid die motorischen Fluktuationen klinisch relevant verbessert. Die „off“-Zeit (über den gesamten Tag und nach der morgendlichen L-Dopa-Dosis), der UPDRS III (Motorik) Score, der CGI (Clinical Global Impression) und der Schweregrad der Erkrankung wurden unter Safinamid statistisch signifikant verbessert [21].

Es konnte auch gezeigt werden, dass unter Safinamid 100 mg/Tag Therapiekomplikationen (UPDRS Teil IV), Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS Teil II), Lebensqualität (PDQ-39) und depressive Symptome signifikant verbessert werden. Die positive Wirkung von Safinamid wurde ohne Anstieg der Therapieabbrüche, schweren Nebenwirkungen oder klinisch nennenswerten Laborabweichungen erzielt. Zusammenfassend gab es keine nennenswerten Unterschiede bezüglich Nebenwirkungen zwischen den Gruppen. Die in Monat 6 gezeigten Verbesserungen waren auch nach zwei Jahren noch präsent.

Zusammenfassend konnte über alle drei klinischen Studien gezeigt werden, dass Safinamid bei Patienten, die bereits eine Therapie mit L-Dopa, Dopaminagonisten, COMT-Hemmern, Anticholinergika und Amantadin erhalten, neben der Verbesserung der motorischen Symptome, auch eine Verbesserung der motorischen Fluktuationen sowie der Aktivitäten des täglichen Lebens ermöglicht. Dabei bietet die Verlängerung der „on“-Zeit ohne Anstieg beeinträchtigender Dyskinesien für Patienten einen wesentlichen Vorteil. Die unter Safinamid beobachteten Verbesserungen sind dauerhaft und blieben während der Beobachtungszeit von 2 Jahren erhalten. Zudem bedarf die Verabreichung von Safinamid keiner spezifischen medizinischen Überwachung oder diätetischer Einschränkungen. Ferner ist die Anwendung mit anderen Arzneimitteln aufgrund der Verstoffwechselung von Safinamid ohne relevante Beteiligung von Enzymen des Zytochroms p 450 Systems unter Beachtung der klassenspezifischen Hinweise möglich. Bei einer Erkrankung, bei der Patienten gleichzeitig mit verschiedenen Medikamenten behandelt werden, wird damit ein weiterer wichtiger therapeutischer Bedarf erfüllt.

Therapeutischer Ansatz von Safinamid

Safinamid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Alpha-Aminoamid-Derivate und wird einmal täglich oral verabreicht. Safinamid vereint in einem Molekül einen zweifachen Wirkmechanismus: Einerseits kommt es zu einer Verstärkung der dopaminergen Neurotransmission durch hochselektive, reversible Hemmung des Enzyms MAO-B. Andererseits bewirkt Safinamid eine Verringerung der glutamatergen Aktivität durch Hemmung einer übermäßigen präsynaptischen Glutamatfreisetzung. Dies kommt durch eine gezielte Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle mit nachfolgend geringerer Aktivierung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen zustande [22].

Die auf das nicht-dopaminerge System ausgerichtete Wirkungsweise von Sabinamid ist, neben der Hemmung des Enzyms MAO-B, ein ergänzender Ansatz um motorische Komplikationen zu verbessern und zu kontrollieren. Dadurch kann die Notwendigkeit für eine weitere Dosiserhöhung von L-Dopa umgangen werden und einer Verschlechterung der motorischen Fluktuationen, bzw. Spätkomplikationen wie End-of-dose Dyskinesien, gezielt entgegen gewirkt werden [22].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) in Deutschland und Europa (primär Österreich, Schweiz, Dänemark und Niederlande) wurden zwei umfassende bibliographische Literatursuchen durchgeführt (siehe auch Kapitel 3.2.6).

Die erste Literaturrecherche konzentrierte sich auf die Identifizierung von epidemiologischen Daten der PK in Deutschland. Die zweite Recherche hatte die Ermittlung von Daten zur Epidemiologie der PK in den Ländern Österreich, Schweiz, Dänemark und Niederlande zum Ziel. Beide Suchen schlossen Literatur ein, die ab dem Jahr 2004 veröffentlicht wurde. Im Folgenden werden die Informationen zu Prävalenz und Inzidenz der PK der eingeschlossenen Publikationen beider Suchen beschrieben:

Neben der Suche in bibliographischen Datenbanken wurden weitere Quellen in folgenden Datenbanken und Websites gesucht:

- Robert Koch-Institut (RKI) (www.rki.de)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)
- Statistisches Bundesamt (www.destatis.de)
- IQWiG (www.iqwig.de)
- G-BA(www.g-ba.de)
- Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ADT Panel) (www.zi.de/cms/projekte/adt-panel/)

- Morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) (www.aok-bv.de/politik/finanzierung/morbi-rsa/)

PK in Deutschland

Prävalenz

Die idiopathische Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen in Deutschland [1]. Die dokumentierte Häufigkeit der PK in Deutschland schwankt jedoch in einem relativ großen Bereich.

Sowohl Suedmeyer et al., 2011 als auch Wojtecki et al., 2007 berichten über eine Prävalenz der PK von 100-200/100.000 Einwohner [23,24] was bei 80,8 Millionen Einwohnern im Jahr 2013 [25] 80.800 bis 161.600 Patienten mit PK entspricht.

Für das Stadtgebiet Dresden wurde im Dezember 2005 in einer Totalerhebung eine Prävalenz der PK von 166 pro 100.000 Einwohner (95% KI: 159-174) bzw. 0,17% (95% KI: 0,16-0,18) geschätzt [26]. Unter Verwendung der Bevölkerungszahlen von 2013 sind dies hochgerechnet auf das ganze Bundesgebiet 134.400 (Bereich 128.472 – 140.592) Personen, die an PK erkrankt sind.

Basierend auf einer systematischen Literatursuche berichtet die Publikation von Andlin-Sobocki, 2005 [27] für Deutschland für das Jahr 2004 bei >65-Jährigen eine PK-Prävalenz von 260.817 Personen. Demgegenüber beschreibt Gustavsson, 2011[28], ebenfalls basierend auf einer Literatursuche, für das Jahr 2010 eine Gesamtzahl von 219.579 Personen, die in Deutschland an PK erkrankt sind.

Eine neuere Quelle von Hakimi, 2010 [29] schätzt die PK-Prävalenz in Deutschland auf ca. 300.000 bis 400.000 Patienten. Bei Patienten, die älter als 65 sind, liegt die Prävalenz bei 1.800/100.000 Einwohner und somit 10-fach höher als in der Gesamtbevölkerung. Auf welchen Annahmen diese Werte beruhen wurde nicht beschrieben.

Ein systematischer Literaturreview von von Campenhausen, 2005 [30], der auf Daten aus den 90er Jahren beruht, liefert einen Überblick zur Prävalenz und Inzidenz der idiopathischen Parkinson-Krankheit in ausgewählten europäischen Ländern. Für Deutschland wurden vier Publikationen identifiziert, welche sich auf drei Studienpopulationen beziehen und Angaben zur Prävalenz der PK machen. Die mittlere Prävalenz der PK in Deutschland beträgt, basierend auf diesen drei Studienpopulationen, 6.607/100.000 (SD: 8.334,7/100.000; 95% KI: 713/100.000-12.500/100.000). Da zwei der drei Studien institutionalisierte Personen oder nur Personen >65 Jahre einschlossen, ist davon auszugehen, dass diese Angaben eine Überschätzung der PK-Prävalenz darstellen und somit für die Gesamtpopulation nicht repräsentativ sind.

Die systematische Suche zur Prävalenz von PK zeigt, dass für Deutschland wenige Daten vorliegen und die vorhandenen Angaben über einen beträchtlichen Bereich schwanken

(80.000 bis 400.000). Die Verwendung dieser Daten wäre prinzipiell möglich, würde aber in einer großen Unsicherheit bezüglich der Anzahl in Frage kommender Patienten resultieren.

Vor diesem Hintergrund wird auf eine Analyse der Firma Decision Resources (Cognos Study), zurückgegriffen, die für Deutschland eine Prävalenzschätzung der PK durchgeführt hat [31]. Die Cognos Studie beruht auf einer systematischen Literatursuche und Meta-Analyse der publizierten epidemiologischen Daten, unter Berücksichtigung der geographischen Unterschiede sowie der alters- und geschlechtsspezifischen Einflussfaktoren der PK. Im weiteren wurden mittels Befragung von Experten auf dem Gebiet der Neurologie und aufgrund von Marktdaten die Diagnose- und Behandlungsdaten für Deutschland verifiziert. Auf Grundlage der bisherigen Prävalenzdaten wurde ausgehend aus dem Jahr 2013 eine Prognose zur Prävalenzentwicklung der PK bis in das Jahr 2023 vorgenommen. Die Ergebnisse der Cognos Studie umfassen die gesamte Anzahl der diagnostizierten Fälle mit PK sowie die Anzahl Patienten mit PK, die medikamentös behandelt werden.

Für das Jahr 2015 geht die Cognos Studie von gesamthaft 352.000 Personen aus die an PK erkrankt sind. Bei 87,3% dieser Personen liegt die Diagnose PK vor (307.000 Patienten) und von diesen sind 92% in Behandlung (282.000). Davon sind ca. 5.300 Patienten in einem Hoehn und Yahr Stadium von 5 und kommen somit für die Behandlung mit Safinamid nicht in Frage [31].

Der Anteil derjenigen Patienten, die an Fluktuationen leidet wird ebenfalls aus der COGNOS-Studie abgeleitet, wonach 122.000 von 307.000 (40%) Patienten ein Wearing-off aufweisen [31]. Der Anteil Patienten, die unter einer Behandlung mit L-Dopa stehen, wird anhand einer Publikation von Stacy et al. [32] abgeleitet und auf 91% geschätzt. Somit beträgt die geschätzte Anzahl Patienten in der Zielpopulation ca. 100.283.

Tabelle 3-2: Bestimmung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation

Behandelte Patienten (COGNOS) [31] (H&Y Stadium I - 4)	Anteil mit Wirkfluktuationen (COGNOS, 2015)[31]	Davon unter L-DOPA (Stacy et al, 2007)[32]	Anzahl Patienten in der Zielpopulation für eine Behandlung mit Safinamid
276.700	40%	91%	100.283

Inzidenz

Lediglich eine Quelle berichtet Inzidenzraten zur PK in Deutschland: Doering, 2007 [33] berichtet eine jährliche Neuerkrankungsrate der PK in Deutschland von 9-15/100.000. Dies entspricht, bei einer Population von ca. 80,8 Millionen Einwohnern im Jahr 2013[25], ca. 7.272 bis 12.120 Neuerkrankungen pro Jahr (Mittelwert: 9.700 neu an PK Erkrankte pro Jahr).

PK in Europa (Österreich, Schweiz, Dänemark und Niederlande) und weltweit

Die zweite Suche zur Epidemiologie der PK in benachbarten Ländern weist eine ähnliche Variationsbreite auf (Tabelle 3-3) und bestätigt die Aussage der ersten Suche.

Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der PK in Europa (Österreich, Schweiz, Dänemark und Niederlande) und weltweit – Ergebnisse der bibliographischen Literatursuche

Referenz	Jahr / Zeitraum	Prävalenz	Inzidenz	Erklärung/ Erläuterung
Österreich				
Andlin-Sobocki 2005 [27] und Wancata 2007 [34]	2004	16.226	-	Anzahl Patienten ≥ 65 Jahre mit PK
Gustavsson 2011 [28]	2010	19.214	-	Anzahl Patienten mit Parkinson-Krankheit
Von Campenhausen 2009 [35]	-	ca. 16.000 (108-207/100.000)		Anzahl Patienten mit PK
Schweiz				
Andlin-Sobocki 2005 [27]	2004	14.691	-	Anzahl Patienten ≥ 65 Jahre mit PK
Gustavsson 2011 [28]	2010	17.624	-	Anzahl Patienten mit PK
Maercker 2013 [36]	2010	18.000	-	Anzahl Patienten mit PK, basierend auf Daten der 2011 European Brain Council (EBC) Studie
Dänemark				
Andlin-Sobocki 2005 [27]	2004	10.355	-	Anzahl Patienten ≥ 65 Jahre mit PK
Gustavsson 2011 [28]	2010	11.713	-	Anzahl Patienten mit PK
Brandt-Christensen 2006 [37]	1996-2002	11.556 (11.335- 12.812)	3.066 (2.435 – 3.970)	Anzahl Personen > 30 Jahre, die Antiparkinsonmedikamente kauften; Durchschnitt pro Jahr
		<u>Gesamt:</u> 164,0 (162,8-165,2) <u>Männer:</u> 191,0 (189,1-192,9) <u>Frauen:</u> 146,0 (144,5-147,6)	<u>Gesamt:</u> 43,4 (42,8-44,1) <u>Männer:</u> 47,5 (46,5-48,5) <u>Frauen:</u> 43,0 (42,1-43,8)	Anzahl Personen > 30 Jahre, die Antiparkinsonmedikamente kauften pro 100.000; altersstandardisierte Raten (95% KI)
Wermuth 2008 [38]	2005	218/100.000 (altersstandardisiert); 561/100.000 ≥ 45 Jahre		Färöer Inseln
	1995-2005	-	21,1/100.000	Färöer Inseln; Durchschnitt pro Jahr

Niederlande				
Andlin-Sobocki 2005 [27]	2004	28.725	-	Anzahl Patienten ≥65 Jahre mit PK
Gustavsson 2011 [28]	2010	34.573	-	Anzahl Patienten mit PK
De Lau 2004 [39]	1990-1999	-	Gesamt: <u>55-65 Jahre:</u> 30 (10-100) <u>65-75 Jahre:</u> 140 (90-210) <u>75-85 Jahre:</u> 380 (230-470) <u>>85 Jahre:</u> 480 (240-770) <u>Gesamt:</u> 490 Männer: <u>55-65 Jahre:</u> 50 (10-180) <u>65-75 Jahre:</u> 90 (40-190) <u>75-85 Jahre:</u> 490 (310-790) <u>>85 Jahre:</u> 950 (430-2110) <u>Gesamt:</u> 610 Frauen: <u>55-65 Jahre:</u> 20 (0-120) <u>65-75 Jahre:</u> 180 (110-290) <u>75-85 Jahre:</u> 280 (140-390) <u>>85 Jahre:</u> 260 (110-620) <u>Gesamt:</u> 420	Rotterdam Studie (prospektive Kohortenstudie), Patienten ≥55 Jahre; Inzidenzraten pro 100.000 Personenjahre (95% KI);
Hofman 2007 [40] und Hofman 2011 [41]	-	55-65 Jahre: <0,5% ≥90 Jahre: >4%	-	Daten aus der Rotterdam Studie (prospektive Kohortenstudie)
Von Campenhausen 2005 [30]	1990-1997	1.350/100.000 (95% KI: 714,7/100.000-1985,3/100.000)	-	Durchschnittliche Prävalenz der PK, basierend auf drei Studien
	1983-1985	-	11,5/100.000	Inzidenzrate basierend auf einer longitudinalen Studie
Europa				
Andlin-Sobocki 2005 [27]	2004	1.158.990	-	Anzahl Patienten ≥65 Jahre mit PK in Europa=EU 25 + Island, Norwegen und Schweiz

Gustavsson 2011 [28]	2010	1.249.312	-	Anzahl Patienten mit PK in Europa=EU27 + Island, Norwegen und Schweiz
Hakimi 2010 [29]	-	>1 Mio, davon 20% bereits im fortgeschrittenen Stadium	-	-
Wojtecki 2007 [24] und Suedmayer 2011 [23]	-	>65 Jahre: 1,8% >85 Jahre: 2,6%	-	-
Weltweit				
Muangpaisan 2011 [42]	-	57 - 230 / 100.000 „door-to-door surveys“	7,9 - 19 / 100.000 Personenjahre	Altersstandardisierte Raten

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

Aufgrund der zunehmenden Alterung der Gesellschaft und des ansteigenden Erkrankungsrisikos im höheren Alter ist davon auszugehen, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre die Anzahl Patienten, die an PK erkranken, zunehmen wird.

Zur Darstellung der Veränderung bezüglich der Anzahl Patienten der nächsten 5 Jahren wurde ebenfalls auf die Cognos Studie [31] zurückgegriffen. Die von der Cognos Studie dargelegte Abschätzung der zukünftig zu erwartenden Veränderung der Inzidenz und Prävalenz erfolgte mittels Meta-Regressionsanalysen vorhandener Daten. Die Analyse prognostiziert eine jährliche Zunahme der Anzahl diagnostizierter Patienten mit PK um 1,5%.

Auf der Grundlage der geschätzten Zunahme wird für die nächsten 5 Jahre die Anzahl der Patienten mit einem diagnostizierten PK von heute insgesamt 307.000 auf 332.000 und entsprechend der Anzahl Patienten mit Wirkfluktuationen von heute 122.000 auf 132.000 Patienten ansteigen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzter Anstieg der Prävalenz bei allen Patienten und Patienten mit Wirkfluktuationen

Jahr	Diagnostizierte Patienten mit PK	Patienten mit Wirkfluktuationen
2015	307.000	122.000
2016	312.000	124.000
2017	317.000	126.000
2018	322.000	128.000
2019	327.000	130.000
2020	332.000	132.000

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)*
Safinamid	100.283 (85.240 bis 115.325)	86.945 (73.903 bis 99.987)
* für die Bestimmung der Unsicherheit wird auf die Publikation von Hakimi [29] verwiesen. Zur Schätzung des Grades der Unsicherheit wird der Bereich von 300.000 bis 400.000 Patienten mit einem Mittelwert von 350.000 Patienten herangezogen und daraus der Grad der Unsicherheit mit plus/minus 15% geschätzt		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Ermittlung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation wurde, ausgehend von den in Kapitel 3.2.3 gemachten Angaben der gesamten PK-Prävalenz, der Patientenanteil mit Fluktuationen im mittleren bis Spätstadium geschätzt.

Ausgehend von heute schätzungsweise 307.000 Patienten (Bereich von 260.950 – 353.050 entsprechend einem Unsicherheitsbereich von plus/minus 15%), die in Deutschland mit der Diagnose PK leben, und einem geschätzten Anteil von 40 % Patienten im Stadium der Fluktuation [31] ergibt dies eine Zielpopulation mit 100.283 Patienten (Spanne von 85.240 bis 115.325).

Für die Bestimmung des Anteils der in der GKV versicherten Personen wurde oben erwähnte Quelle des Bundesministerium für Gesundheit verwendet [43]: Im Jahr 2011 (letzter

dokumentierter Wert) waren 69.6 Millionen Menschen in der GKV versichert. Zu diesem Zeitpunkt lebten in Deutschland 80.3 Millionen Menschen [25]. Daraus resultiert ein in der GKV versicherter Anteil von 86,7%.

Demzufolge liegt die Anzahl der in der GKV versicherten Patienten mit PK im Indikationsgebiet von Safinamid bei 86.945 Patienten (Spanne 73.903 bis 99.987).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	beträchtlich	86.945

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe (GKV), für die ein beträchtlicher therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Zielpopulation, die für eine Therapie mit Safinamid infrage kommt (Tabelle 3-6). Nach Stand der medizinischen Erkenntnis kann derzeit keine weitere Differenzierung hinsichtlich des Therapieerfolgs nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere, Ethnie oder anderer Parameter vorgenommen werden. Alle Patienten im Indikationsgebiet, für die eine Therapie indiziert ist, haben nach derzeitigem Stand des Wissens die gleiche Chance auf einen Therapieerfolg mit Safinamid.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Entacapon wurde auf Basis von indirekten Vergleichen bewertet.

Hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Diarrhoe fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Safinamid und der ZVT für erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Die Beschreibung des Krankheitsbildes und des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinienangaben [1,5] und weiteren öffentlich zugänglichen Quellen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der PK wurden zwei bibliographische Literaturrecherchen jeweils auf der Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) und der Cochrane Library durchgeführt. Es wurden die Datenbanken Medline, Embase, Embase Alert sowie die Cochrane Datenbanken (Cochrane Reviews, Other Reviews, Trials, Health Technology Assessment, Economic Evaluation) durchsucht.

Zielsetzung der ersten Suche war die systematische Identifizierung von Daten zur Epidemiologie der PK in Deutschland. Diese wurde am 31. März 2014 in Medline und den Datenbanken der Cochrane Library, sowie am 10. April 2014 in Embase und Embase Alert durchgeführt. Die zweite Recherche hatte die systematische Identifizierung von Daten zur

Epidemiologie der PK in Österreich, der Schweiz, Dänemark sowie den Niederlanden zum Ziel und wurde am 19. Mai 2014 vorgenommen. In beiden Literaturrecherchen wurden jeweils Publikationen der letzten zehn Jahre (beginnend mit Erscheinungsjahr 2004) in englischer und deutscher Sprache eingeschlossen. Die verwendeten Suchstrategien sowie die einzelnen Schritte des Selektionsprozesses sind in einem separaten Bericht vollständig dokumentiert.

In der ersten Literaturrecherche zur Ermittlung von Daten zur Epidemiologie der PK in Deutschland wurden insgesamt 403 Treffer identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten standen 305 Referenzen zum Review. Basierend auf dem Titel-/Abstract-Screening wurden 292 Referenzen ausgeschlossen, da sie die Einschlusskriterien eindeutig nicht erfüllten. Somit standen 13 Artikel zum Volltext-Review. Von diesen wurden 7 als eindeutig nicht relevant identifiziert. Die übrigen 6 Publikationen wurden eingeschlossen, da sie Daten zur Epidemiologie der PK lieferten.

Die zweite Recherche zur Ermittlung von Daten zur Epidemiologie der PK in Österreich, der Schweiz, Dänemark und den Niederlanden ergab insgesamt 408 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten standen 298 Referenzen zum Review, von welchen 275 bereits auf Basis des Titel-/Abstract-Screenings ausgeschlossen wurden, da sie die Einschlusskriterien eindeutig nicht erfüllten. Demzufolge wurden 23 Artikel im Volltext gesichtet. Davon wurden 11 als nicht relevant identifiziert. Die verbleibenden 12 Publikationen lieferten Daten zur Epidemiologie der PK und wurden somit eingeschlossen.

Eine der eingeschlossenen Publikationen wurde sowohl in der ersten Suche als auch in der zweiten Suche identifiziert, jedoch nur einmal gezählt, so dass insgesamt 17 Publikationen eingeschlossen wurden.

Der gesamte Selektionsprozesses ist im folgenden Flussdiagramm (Abbildung 3-2) dargestellt.

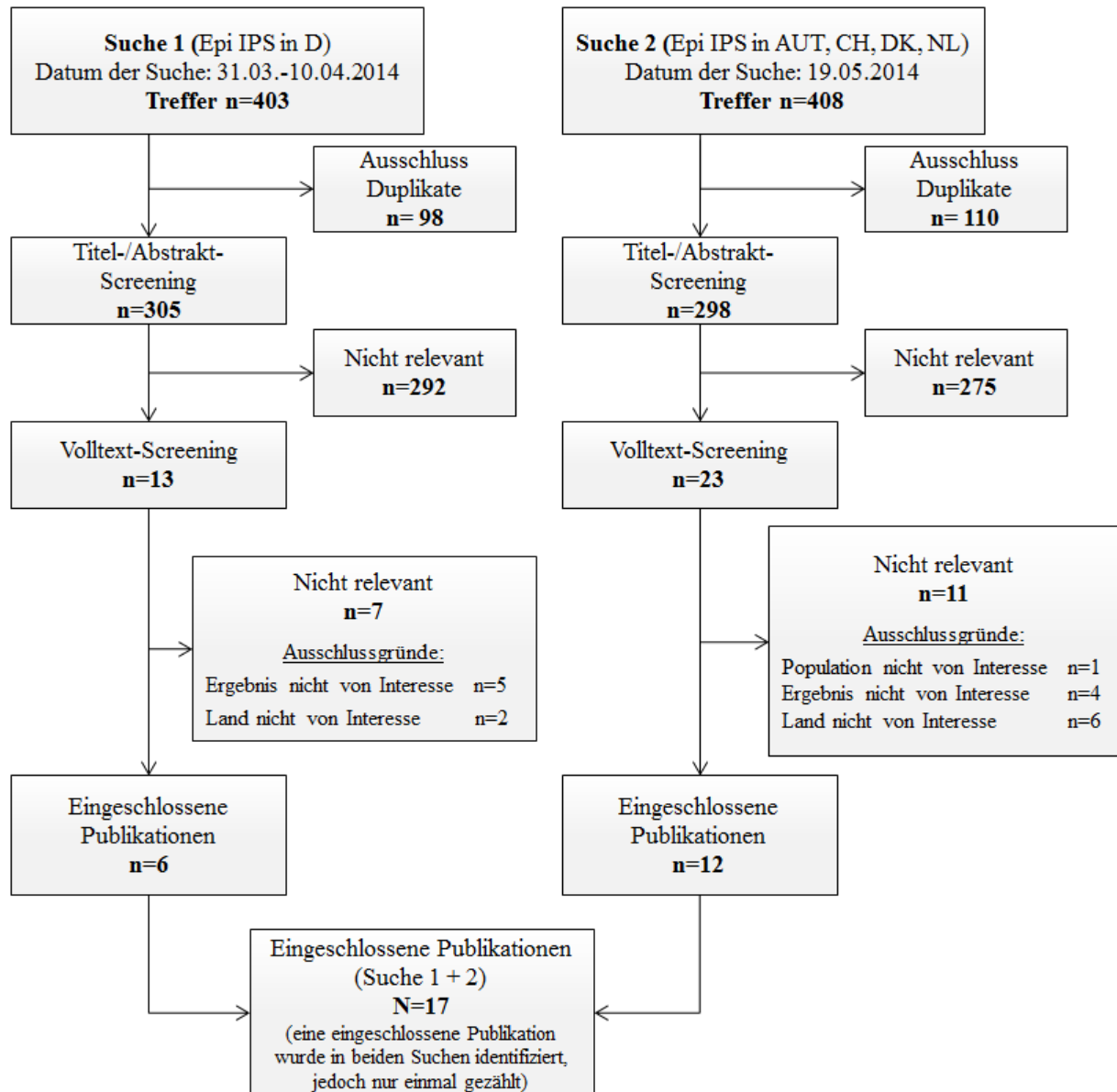


Abbildung 3-2: Flussdiagramm Studienselektion Epidemiologie

Da die bibliographische Recherche wenig verwertbare Informationen zur Inzidenz und Prävalenz der PK ergab, wurden des Weiteren die Internetseiten des RKI, Gesundheitsberichterstattung, Statistischen Bundesamtes, G-BA und IQWiG nach Informationen zum Stichwort „Parkinson“ gesichtet.

Die Schätzungen zur Epidemiologie der PK in Deutschland stammen aus der Cognos Studie von Decision Resources [31].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie (AWMF Leitlinie, Register-Nr. 030-010) [Online]. In: DGN Online. 09.2012 [Zugriff am 03.12.2014]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2346-11-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie.html>.
2. Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del TK. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21(12):2042-51.
3. Thümler R. Morbus Parkinson. Ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Springer Verlag, 2002.
4. Hawkes CH, Del TK, Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:615-22.
5. Bergert FW, Braun M, Clarius H, Ehrenthal K, Feßler J, Gross J et al. Hausärztliche Leitlinie Geriatrie - Teil 2, Spezielle Geriatrie, Version 1.02 vom 14.09.2009 [Online]. In: PMV Forschungsgruppe. 14.09.2009 [Zugriff am 12.02.2014]. URL: http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/geriatrie2_11.pdf.
6. Schulz JB. Wenn die Begleitsymptome das Bild beherrschen - Parkinson heißt mehr als motorische Defizite. *Der Neurologe & Psychiater* 2007.
7. Schroeteler FA. Evidenzbasierte Physiotherapie bei idiopathischem Parkinson-Syndrom [Online]. In: Thieme. 2013 [Zugriff am 03.12.2014]. URL: https://www.thieme.de/statics/bilder/thieme/final/de/bilder/tw_ergotherapie/nr_0313_1_eseprobe.pdf.
8. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19(9):1020-8.
9. Goetz CG. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Movement Disorders* 2003;18(7):738-50.
10. Storch A, Odin P, Trender-Gerhard I, Fuchs G, Reifschneider G, Ray CK et al. [Non-motor Symptoms Questionnaire and Scale for Parkinson's disease. Cross-cultural adaptation into the German language]. *Nervenarzt* 2010;81(8):980-5.
11. Wojtecki L, Südmeyer M, Schnitzler A. Therapie des idiopathischen parkinson syndroms. *Deutsches Arzteblatt* 2009.

12. Progression [Online]. In: Parkinson's Disease Foundation. 2014 [Zugriff am 03.12.2014]. URL: http://www.pdf.org/en/progression_parkinsons.
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: a national clinical guideline [Online]. In: SIGN. 01.2010 [Zugriff am 07.02.2014]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf>.
14. Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, Dietrichs E, Fabbrini G, Ferreira JJ, Friedman A, Kanovsky P, Kostic V, Nieuwboer A, Odin P, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Schüpbach M, Tolosa E, Trenkwalder C. Early (Uncomplicated) Parkinson's Disease. In: European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing Ltd., 2011:217-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/9781444328394.ch14>.
15. Schapira AH. Monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: a review of symptomatic and potential disease-modifying effects. CNS Drugs 2011;25(12):1061-71.
16. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann Neurol 2010;68(1):18-27.
17. Hauser RA, Silver D, Choudhry A, Eyal E, Isaacson S. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. Mov Disord 2014.
18. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Ravina B, Seppi K, Coelho M et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Movement Disorders 2011;26(S3):S2-S41.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKDAE). Wirkstoff Aktuell: Rasagilin [Online]. In: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. 23.07.2013 [Zugriff am 06.02.2014]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Rasagilin.pdf>.
20. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Barton B, Seppi K, Coelho M et al. Update on treatments for motor symptom of PD [Online]. In: International Parkinson and Movement Disorder Society. 2013 [Zugriff am 16.07.2014]. URL: <http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/PDFs/EBM-Papers/update-on-treatments-for-motor-symptoms-of-PD.pdf>.
21. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. Study 016. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic. 30.05.2012.

22. Kulisevsky J. Emerging Role of Safinamide in Parkinson's Disease Therapy. European Neurological Review 2014;9(2):ePub ahead of print.
23. Suedmeyer M, Wojtecki L, Schnitzler A. Therapiestandards in der Behandlung des Morbus Parkinson [Current treatment strategies for Parkinson's disease]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 2011;79(12):733-43.
24. Wojtecki L, Suedmeyer M, Schnitzler A. Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms [Current treatment of Parkinson's disease]. Deutsches Arzteblatt 2007;104(37):2513-22.
25. Bevölkerung - Entwicklung der Einwohnerzahl von Deutschland von 1990 bis 2013 (in Millionen) [Online]. In: Statista. 2014 [Zugriff am 05.06.2014]. URL: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/2861/umfrage/entwicklung-der-gesamtbevoelkerung-deutschlands/>.
26. Riedel O, Schneider C, Klotsche J, Reichmann H, Storch A, Wittchen H-U. Die Epidemiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms und assoziierter Demenz und Depression in Dresden [The prevalence of Parkinson's disease, associated dementia, and depression in Dresden]. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie 2013;81(2):81-7.
27. Andlin-Sobocki P, Joensson B, Wittchen H-U, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. European Journal of Neurology, Supplement 2005;12(SUPPL. 1):27.
28. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2011;21(10):718-79.
29. Hakimi R. Therapieoptionen bei fortgeschrittenem therapieresistentem Morbus Parkinson [Therapy options in the case of advanced therapy resistant Morbus Parkinson]. Versicherungsmedizin / herausgegeben von Verband der Lebensversicherungs-Unternehmen e V und Verband der Privaten Krankenversicherung e V 2010;62(4):176-9.
30. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Boetzel K, Sampaio C, Poewe W et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2005;15(4):473-90.
31. Decision Resources. Parkinson's Disease - April 2015 (Cognos Study). 04.2015.
32. Stacy M, Hauser R. Development of a Patient Questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. J Neural Transm 2007;114(2):211-7.
33. Doering T. Nicht-medikamentöse therapien beim Parkinson-syndrom [Not-medical treatment of the Parkinson's syndrome]. Internistische Praxis 2007;47(4):803-9.
34. Wancata J, Sobocki P, Katschnig H, Cost of Disorders of the Brain in Europe Study Group. Die Kosten von "Gehirnerkrankungen" in Österreich im Jahr 2004 [Cost of

- disorders of the brain in Austria in the year 2004]. Wiener klinische Wochenschrift 2007;119(3-4):91-8.
35. von Campenhausen S, Winter Y, Gasser J, Seppi K, Reese JP, Pfeiffer KP et al. Krankheitskosten und Versorgungssituation bei Morbus Parkinson - eine Analyse in Österreich [Cost of illness and health service patterns in Morbus Parkinson in Austria]. Wiener klinische Wochenschrift 2009;121(17-18):574-82.
 36. Maercker A, Perkonig A, Preisig M, Schaller K, Weller M. The costs of disorders of the brain in Switzerland: An update from the European Brain Council Study for 2010. Swiss medical weekly 2013;143.
 37. Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM, Andersen PK, Kessing LV. Use of antiparkinsonian drugs in Denmark: Results from a nationwide pharmacoepidemiological study. Movement Disorders 2006;21(8):1221-5.
 38. Wermuth L, Bech S, Petersen MS, Joensen P, Weihe P, Grandjean P. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in The Faroe Islands. Acta neurologica Scandinavica 2008;118(2):126-31.
 39. de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. Neurology 2004;63(7):1240-4.
 40. Hofman A, Breteler MMB, van Duijn CM, Krestin GP, Pols HA, Stricker BHC et al. The Rotterdam Study: Objectives and design update. European journal of epidemiology 2007;22(11):819-29.
 41. Hofman A, van Duijn CM, Franco OH, Ikram MA, Janssen HLA, Klaver CCW et al. The Rotterdam Study: 2012 objectives and design update. European journal of epidemiology 2011;26(8):657-86.
 42. Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, Seidel D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet 2011;94(6):749-55.
 43. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [Online]. In: Bundesministerium für Gesundheit. 09.2012 [Zugriff am 09.12.2014]. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen			
Safinamid 50 mg oder		1 mal täglich 50 mg	365 Tagesdosen	1 Tag
Safinamid 100 mg		1 mal täglich 100 mg	365 Tagesdosen	1 Tag
L-Dopa (Kombinationspräparate)				
Levodopa/Benserazid oder		5 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Levodopa/Carbidopa		5 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Dopaminagonisten				
Ropinirol hydrochlorid oder		1 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Pramipexol oder		3 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Rotigotin oder		1 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Piribedil oder		4 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Apomorphin		3 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
COMT-Hemmer				
Entacapon oder		5 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Levodopa/Carbidopa/Entacapon		6 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
L-Dopa (Kombinationspräparate)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen			
Levodopa/Benserazid oder		5 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Levodopa/Carbidopa		5 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Dopaminagonisten				
Ropinirol hydrochlorid oder		1 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Pramipexol oder		3 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Rotigotin oder		1 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Piribedil oder		4 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Apomorphin		max. 10 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
COMT-Hemmer				
Entacapon oder		5 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Levodopa/Carbidopa/Entacapon		6 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag

Ergänzende Vergleichstherapie:				
L-Dopa (Kombinationspräparate)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen			
Levodopa/Benserazid oder		5 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Levodopa/Carbidopa		5 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Dopaminagonisten				
Ropinirol hydrochlorid oder		1 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Pramipexol oder		3 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Rotigotin oder		1 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Piribedil oder		4 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Apomorphin		max. 10 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
COMT-Hemmer				
Tolcapon oder		3 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
MAO-B-Hemmer				
Rasagilin oder		1 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Selegilin		1 mal täglich	365 Tagesdosen	1 Tag
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Safinamid wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK)² als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen eingesetzt [1].

Safinamid wird täglich einmal verabreicht und erfolgt kontinuierlich. Bei Zugrundelegung einer Therapiedauer von einem Jahr werden 365 Behandlungen pro Patient und pro Jahr notwendig. Die Behandlung mit Safinamid sollte mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden [1].

² Wie im gesamten Dokument werden im folgenden Text die nachfolgend aufgeführten Begriffe synonym verwendet:

Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) - als der in Deutschland am häufigsten im Fachkreis für diese Form verwendete Begriff.

Idiopathische Parkinson Krankheit (PK) - als wörtliche Übersetzung des englischen Fachterminus Idiopathic Parkinson Disease (PD).

Die Patienten in der Zielpopulation sind mit einer stabilen Dosis von L-Dopa eingestellt. L-Dopa wird zusammen mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Carbidopa, Benserazid) verabreicht. Im Weiteren sind Kombinationspräparate von L-Dopa erhältlich, die neben einem peripheren Decarboxylasehemmer (Carbidopa, Benserazid) zusätzlich einen Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer (Entacapon) enthalten.

L-Dopa ist in folgenden Kombinationen erhältlich:

- LEVODOPA Benserazid-CT (200 mg/50 mg Tabletten, Bruchrille). Ausgehend von der DDD für L-Dopa von 600 mg und den Angaben in der Fachinformation soll L-Dopa in mindestens 4 Einzeldosen an 365 Tagen gegeben werden. Für die Preisberechnung wird von der Packung mit den tiefsten Tageskosten ausgegangen. Die Tabletten müssen dazu geteilt werden [2].
- LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg. Ausgehend von der DDD von 450 mg (bezogen auf L-Dopa) und der in der Fachinformation aufgeführten Hinweis nur ganze Tabletten zu verabreichen, wird von 6 täglichen Verabreichungen ausgegangen [3]
- LEVOCARB (Levodopa/Carbidopa 200/50 1A Pharma Tabletten, Kreuzbruchkerbe), [4]. Ausgehend von der DDD für L-Dopa von 600 mg und den Angaben in der Fachinformation soll L-Dopa in mindestens 4 Einzeldosen an 365 Tagen gegeben werden. Für die Preisberechnung wird von der Packung mit den tiefsten Tageskosten ausgegangen. Die Tabletten müssen dazu geteilt werden.

Des weiteren kann zusätzlich ein Dopaminagonist wie Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin, Piribedil oder Apomorphin verabreicht werden. Dopaminagonisten waren in den Safinamid-Studien als Zusatzmedikation zugelassen und sowohl im Verum- als auch Placebo-Arm vertreten (ihr Anteil lag zwischen 57% in der Studie 016 [5] und 75% in der SETTLE-Studie [6]).

- Die Gabe von Ropinirol hydrochlorid (ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten) erfolgt der Fachinformation zufolge 1mal täglich an 365 Tagen im Jahr [7].
- Pramipexol (PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten) wird 3 mal täglich [8],
- Rotigotin (NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster) 1 mal täglich [9] und
- Piribedil (Clarium 50 mg Retardtabletten), 4 (2 bis 5) mal täglich an 365 Tagen gegeben [10].
- Apomorphin (APOMORPHIN neuraxpharm Amp. 10mg/ml 5ml) kann bis zu 10 mal à 10 mg an 365 Tagen verabreicht werden [11]. Apomorphin ist ein unselektiver Agonist des D1- und D2-Rezeptors. Es wird aufgrund der starken Nebenwirkungen hauptsächlich als Reservemittel gesehen und daher nur bei „off“-Fluktuationen eingesetzt [24].

COMT-Hemmer waren in den Safinamid-Studien als Zusatzmedikation ebenfalls zugelassen, wurden aber weniger häufig als die Dopaminagonisten eingesetzt (ihr Anteil lag zwischen 38% in der Studie 016 [5]) und 47% in der SETTLE-Studie [6]).

Gemäß Fachinformation darf Safinamid nicht mit Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern kombiniert werden (zudem muss beachtet werden, dass zwischen dem Absetzen von Safinamid und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern mindestens 7 Tage liegen) [1]. Daher werden die Kosten für MAO-B Hemmer beim zu bewertenden Arzneimittel nicht berücksichtigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit bei erwachsenen Patienten im mittleren bis Spätstadium und Fluktuationen unter einer stabilen Dosis L-Dopa, ist die Zusatztherapie mit dem COMT-Hemmer Entacapon.

Die Patienten in der Zielpopulation sind unter einer stabilen Dosis von L-Dopa. L-Dopa wird zusammen mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Carbidopa, Benserazid) verabreicht. Zudem sind Kombinationspräparate erhältlich, die neben einem peripheren Decarboxylasehemmer (Carbidopa, Benserazid) zusätzlich einen COMT-Hemmer (Entacapon) enthalten.

L-Dopa ist in folgenden Kombinationen erhältlich:

- LEVODOPA Benserazid-CT (200 mg/50 mg Tabletten, Bruchrille). Ausgehend von der DDD für L-Dopa von 600 mg und den Angaben in der Fachinformation soll L-Dopa in mindestens 4 Einzeldosen an 365 Tagen gegeben werden. Für die Preisberechnung wird von der Packung mit den tiefsten Tageskosten ausgegangen. Die Tabletten müssen dazu geteilt werden. [2].
- LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg. Ausgehend von der DDD von 450 mg (bezogen auf L-Dopa) und der in der Fachinformation aufgeführten Hinweis nur ganze Tabletten zu verabreichen, wird von 6 täglichen Verabreichungen ausgegangen [3].
- LEVOCARB (Levodopa/Carbidopa 200/50 1A Pharma Tabletten, Kreuzbruchkerbe) [4]. Ausgehend von der DDD für L-Dopa von 600 mg und den Angaben in der Fachinformation soll L-Dopa in mindestens 4 Einzeldosen an 365 Tagen gegeben werden. Für die Preisberechnung wird von der Packung mit den tiefsten Tageskosten ausgegangen. Die Tabletten müssen dazu geteilt werden.

Des weiteren kann zusätzlich ein Dopaminagonist wie Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin, Piribedil oder Apomorphin verabreicht werden. Dopaminagonisten waren in den Safinamid-Studien als Zusatzmedikation zugelassen und sowohl im Verum- als auch Placebo-Arm vertreten (ihr Anteil lag zwischen 57% in der Studie 016 [5] und 75% in der SETTLE-Studie [6]).

- Die Gabe von Ropinirol hydrochlorid (ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten) erfolgt der Fachinformation zufolge 1mal täglich an 365 Tagen im Jahr [7].
- Pramipexol (PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten) wird 3 mal täglich [8],
- Rotigotin (NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster) 1 mal täglich [9] und
- Piribedil (Clarium 50 mg Retardtabletten,) 4 (2 bis 5) mal täglich an 365 Tagen gegeben [10].
- Apomorphin (APOMORPHIN neuraxpharm Amp. 10 mg/ml 5ml) wird bis zu 10 mal à 10 mg an 365 Tagen verabreicht [11]. Apomorphin ist ein unselektiver Agonist des D1- und D2-Rezeptors. Es wird aufgrund der starken Nebenwirkungen hauptsächlich als Reservemittel gesehen und daher nur bei „off“-Fluktuationen eingesetzt [24].

COMT-Hemmer waren in den Safinamid-Studien als Zusatzmedikation ebenfalls zugelassen, wurden aber weniger häufig als die Dopamin-Agonisten eingesetzt (ihr Anteil lag zwischen 38% in der Studie 016 [5]) und 47% in der SETTLE-Studie [6]).

Die Klasse der COMT-Hemmer wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Safinamid eingesetzt. Aufgrund der besseren Verträglichkeit von Entacapon und den in den Leitlinien aufgeführten Hinweisen, Tolcapon erst in zweiter Linie zu verwenden, wurde Entacapon als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

- Entacapon (Comtess 200 mg Filmtabletten) wird 5 mal täglich in einer Dosis von 200 mg gegeben [12].

Ergänzende Vergleichstherapien

Die Patienten in der Zielpopulation sind unter einer stabilen Dosis von L-Dopa. L-Dopa wird zusammen mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (Carbidopa, Benserazid) verabreicht.

L-Dopa ist in folgenden Kombinationen erhältlich:

- LEVODOPA Benserazid-CT (200 mg/50 mg Tabletten, Bruchrille). Ausgehend von der DDD für L-Dopa von 600 mg und den Angaben in der Fachinformation soll L-Dopa in mindestens 4 Einzeldosen an 365 Tagen gegeben werden. Für die Preisberechnung wird von der Packung mit den tiefsten Tageskosten ausgegangen. Die Tabletten müssen dazu geteilt werden. [2].
- LEVOCARB (Levodopa/Carbidopa 200/50 1A Pharma Tabletten, Kreuzbruchkerbe) [4]. Ausgehend von der DDD für L-Dopa von 600 mg und den Angaben in der Fachinformation soll L-Dopa in mindestens 4 Einzeldosen an 365 Tagen gegeben werden. Für die Preisberechnung wird von der Packung mit den tiefsten Tageskosten ausgegangen. Die Tabletten müssen dazu geteilt werden.

Des Weiteren kann zusätzlich ein Dopaminagonist wie Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin, Piribedil oder Apomorphin verabreicht werden. Dopaminagonisten waren in den Safinamid-Studien als Zusatzmedikation zugelassen und sowohl im Verum- als auch Placebo-Arm vertreten (ihr Anteil lag zwischen 57% in der Studie 016 [5] und 75% in der SETTLE-Studie [6]).

- Die Gabe von Ropinirol hydrochlorid (ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten) erfolgt der Fachinformation zufolge 1 mal täglich an 365 Tagen im Jahr [7].
- Pramipexol (PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten) wird 3 mal täglich [8],
- Rotigotin (NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster) 1 mal täglich [9] und
- Piribedil (Clarium 50 mg Retardtabletten,) 4 (2 bis 5) mal täglich an 365 Tagen gegeben [10].
- Apomorphin (APOMORPHIN neuraxpharm Amp. 10 mg/ml 5ml) wird bis zu 10 mal à 10 mg an 365 Tagen verabreicht [11]. Apomorphin ist ein unselektiver Agonist des D1- und D2-Rezeptors. Es wird aufgrund der starken Nebenwirkungen hauptsächlich als Reservemittel gesehen und daher nur bei „off“-Fluktuationen eingesetzt [24].

Aus der Gruppe der COMT-Hemmer wurde Entacapon als zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet. Aufgrund der geringeren Verträglichkeit von Tolcapon und den in den Leitlinien aufgeführten Hinweisen, Entacapon als Mittel der ersten Wahl einzusetzen, wurde dieser Wirkstoff als ergänzende Vergleichstherapie gewählt.

- Tolcapon (TASMAR 100 mg Filmtabletten) wird 3 mal täglich jeweils in einer Dosis von 150 mg gegeben [13].

Zusätzlich zu den angeführten Medikamenten kann ergänzend ein MAO-B-Hemmer hinzugefügt werden. Für die Wirkstoffklasse der MAO-B-Hemmer kommen Rasagilin und Selegilin in Betracht.

- Rasagilin (AZILECT 1 mg Tabletten) wird 1 mal täglich [14] und
- Selegilin (SELEGILIN Teva 5 mg Tabletten) 1 mal täglich an 365 Tagen gegeben [15]. Aufgrund des Studiensettings sind in den Safinamid-Studien praktisch keine Patienten dokumentiert, die mit MAO-B-Hemmern behandelt wurden.

Zudem werden nach heutiger Praxis bei der Behandlung des mittleren bis späten Stadiums des idiopathischen Parkinson-Syndroms MAO-B-Hemmer weniger häufig eingesetzt als COMT-Hemmer [16], weshalb diese Wirkstoffgruppe hier als ergänzende Vergleichstherapie aufgeführt wird.

Alle Informationen wurden bis auf zwei Ausnahmen den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Ausnahmen betrifft TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten, das günstigste

Medikament mit dem Wirkstoff Piribedil, für das keine Fachinformation verfügbar war. Stattdessen wurde die Fachinformation von Clarium 50 mg Retardtabletten verwendet. Zudem wurde für ENTACAPON neuraxapharm 200 mg, das günstigste Medikament mit dem Wirkstoff Entacapon, keine Fachinformation vorgefunden. Stattdessen wurde die Fachinformation für Comtess 200 mg Filmtabletten verwendet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen		
Safinamid 50 mg oder		kontinuierlich 1 mal täglich 50 mg	365
Safinamid 100 mg		kontinuierlich 1 mal täglich 100 mg	365
L-Dopa (Kombinationspräparate)			
Levodopa/Benserazid oder		kontinuierlich 5 mal täglich	365
Levodopa/Carbidopa		kontinuierlich 5 mal täglich	365
Dopaminagonisten			
Ropinirol hydrochlorid oder		kontinuierlich 1 mal täglich	365
Pramipexol oder		kontinuierlich 3 mal täglich	365
Rotigotin oder		kontinuierlich 1 mal täglich	365
Piribedil oder		kontinuierlich 4 mal täglich	365
Apomorphin		kontinuierlich	365

		max. 10 mal täglich	
COMT-Hemmer			
Entacapon oder		kontinuierlich 5 mal täglich	365
Levodopa/Carbidopa/Entacapon		kontinuierlich 6 mal täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
L-Dopa (Kombinationspräparate)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen		
Levodopa/Benserazid oder		kontinuierlich 5 mal täglich	365
Levodopa/Carbidopa		kontinuierlich 5 mal täglich	365
Dopaminagonisten			
Ropinirol hydrochlorid oder		kontinuierlich 1 mal täglich	365
Pramipexol oder		kontinuierlich 3 mal täglich	365
Rotigotin oder		kontinuierlich 1 mal täglich	365
Piribedil oder		kontinuierlich 4 mal täglich	365
Apomorphin		kontinuierlich max. 10 mal täglich	365
COMT-Hemmer			
Entacapon oder		kontinuierlich 5 mal täglich	365
Levodopa/Carbidopa/Entacapon		kontinuierlich 6 mal täglich	365
Ergänzende Vergleichstherapie:			
Levodopa/Benserazid oder	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	kontinuierlich 5 mal täglich	365
Levodopa/Carbidopa		kontinuierlich 5 mal täglich	365
Dopaminagonisten			
Ropinirol hydrochlorid oder		kontinuierlich 1 mal täglich	365
Pramipexol oder		kontinuierlich 3 mal täglich	365
Rotigotin oder		kontinuierlich 1 mal täglich	365
Piribedil oder		kontinuierlich 4 mal täglich	365
Apomorphin		kontinuierlich	365

		max. 10 mal täglich	
COMT-Hemmer			
Tolcapon oder		kontinuierlich 3 mal täglich	365
MAO-B-Hemmer			
Rasagilin oder		kontinuierlich 1 mal täglich	365
Selegilin		kontinuierlich 1 mal täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

Die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr basiert auf der Annahme, dass das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie täglich gegeben werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen			
Safinamid 50 mg oder		365	50 mg	Tagesdosis gem. Fachinformation: 50 mg 50 mg täglich 365 Tagesdosen = 365 Tabletten
Safinamid 100 mg		365	100 mg	Tagesdosis gem. Fachinformation: 100 mg 100 mg täglich 365 Tagesdosen = 365 Tabletten
L-Dopa (Kombinationspräparate)				
Levodopa/Benserazid oder		365	200 mg (bezogen auf Levodopa)	Amtliche DDD: 600 mg bezogen auf Levodopa $120 \text{ mg} * 5 = 600 \text{ mg}$ täglich $365 \text{ DDD} = 3 * 365 = 1.095$ Tabletten
Levodopa/Carbidopa		365	200 mg (bezogen auf Levodopa)	Amtliche DDD: 600 mg bezogen auf Levodopa $120 \text{ mg} * 5 = 600 \text{ mg}$ täglich $365 \text{ DDD} = 3 * 365 = 1.095$ Tabletten
Dopaminagonisten				
Ropinirol hydrochlorid oder		365	4 mg	Amtliche DDD: 6 mg $1 * 4 \text{ mg} + 0,5 * 4 \text{ mg} = 6 \text{ mg}$ täglich $365 \text{ DDD} = 365 * 1,5 = 547,5$ Tabletten
Pramipexol oder		365	1,1 mg	Amtliche DDD: 2,5mg $2,5 * 1,1 \text{ mg} = 2,75 \text{ mg}$ $365 \text{ DDD} = 365 * 2,5 = 912,5$ Tabletten
Rotigotin oder		365	6 mg	Amtliche DDD: 6 mg 6 mg täglich $365 \text{ DDD} = 365 \text{ Pflaster}$
Piribedil oder		365	50 mg	Amtliche DDD: 200 mg $4 * 50 \text{ mg} = 200 \text{ mg}$ täglich

				365 DDD = 4 * 365 = 1.460 Tabletten
Apomorphin		365	10mg	Amtliche DDD: 20 mg 2 * 10 mg = 20 mg täglich 365 DDD = 2 * 365 = 730 mg (73 ml) = 14,6 Ampullen
COMT-Hemmer				
Entacapon oder		365	200 mg	Amtliche DDD: 1.000 mg 200 mg * 5 = 1.000 mg täglich 365 DDD = 5 * 365 = 1.825 Tabletten
Levodopa/Carbidopa/ Entacapon		365	75 mg (bezogen auf Levodopa)	Amtliche DDD: 450 mg bezogen auf Levodopa 75 mg * 6 = 450mg 365 DDD = 6 * 365 = 2.190 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
L-Dopa (Kombinations- präparate)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L- Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson- Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen			
Levodopa/Benserazid oder		365	200 mg (bezogen auf Levodopa)	Amtliche DDD: 600 mg bezogen auf Levodopa 120 mg * 5 = 600 mg täglich 365 DDD = 3 * 365 = 1.095 Tabletten
Levodopa/Carbidopa		365	200 mg (bezogen auf Levodopa)	Amtliche DDD: 600 mg bezogen auf Levodopa 120 mg * 5 = 600 mg täglich 365 DDD = 3 * 365 = 1.095 Tabletten
Dopaminagonisten				
Ropinirol hydrochlorid oder		365	4 mg	Amtliche DDD: 6 mg 1 * 4 + 0,5 * 4 mg = 6 mg täglich 365 DDD = 365 * 1,5 = 547,5 Tabletten
Pramipexol oder		365	1,1 mg	Amtliche DDD: 2,5mg 2,5 * 1,1mg = 2,75 mg 365 DDD = 365 * 2,5 = 912,5 Tabletten
Rotigotin oder		365	6 mg	Amtliche DDD: 6 mg 6 mg täglich 365 DDD = 365 Pflaster
Piribedil oder		365	50 mg	Amtliche DDD: 200 mg 4 * 50 mg = 200 mg täglich 365 DDD = 4 * 365 = 1.460 Tabletten
Apomorphin		365	10mg	Amtliche DDD: 20 mg 2 * 10 mg = 20 mg täglich 365 DDD = 2 * 365 = 730 mg

				(73 ml) = 14,6 Ampullen
COMT-Hemmer				
Entacapon oder		365	200 mg	Amtliche DDD: 1.000 mg 200 mg * 5 = 1.000 mg täglich 365 DDD = 5 * 365 = 1.825 Tabletten
Levodopa/Carbidopa/ Entacapon		365	75 mg (bezogen auf Levodopa)	Amtliche DDD: 450 mg bezogen auf Levodopa 75 mg * 6 = 450mg 365 DDD = 6 * 365 = 2.190 Tabletten
Ergänzende Vergleichstherapie:				
Levodopa/Benserazid oder	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson- Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L- Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson- Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	365	200 mg (bezogen auf Levodopa)	Amtliche DDD: 600 mg bezogen auf Levodopa 120 mg * 5 = 600 mg täglich 365 DDD = 3 * 365 = 1.095 Tabletten
Levodopa/Carbidopa		365	200 mg (bezogen auf Levodopa)	Amtliche DDD: 600 mg bezogen auf Levodopa 120 mg * 5 = 600 mg täglich 365 DDD = 3 * 365 = 1.095 Tabletten
Dopaminagonisten				
Ropinirol hydrochlorid oder		365	4 mg	Amtliche DDD: 6 mg 1 * 4 + 0,5 * 4 mg = 6 mg täglich 365 DDD = 365 * 1,5 = 547,5 Tabletten
Pramipexol oder		365	1,1 mg	Amtliche DDD: 2,5mg 2,5 * 1,1mg = 2,75 mg 365 DDD = 365 * 2,5 = 912,5 Tabletten
Rotigotin oder		365	6 mg	Amtliche DDD: 6 mg 6 mg täglich 365 DDD = 365 Pflaster
Piribedil oder		365	50 mg	Amtliche DDD: 200 mg 4 * 50 mg = 200 mg täglich 365 DDD = 4 * 365 = 1.460 Tabletten
Apomorphin		365	10mg	Amtliche DDD: 20 mg 2 * 10 mg = 20 mg täglich 365 DDD = 2 * 365 = 730 mg (73 ml) = 14,6 Ampullen
COMT-Hemmer				
Tolcapon oder		365	100 mg	Amtliche DDD: 450 mg 100 mg * 4,5 = 450mg 365 DDD = 4,5 * 365 = 1.642,5 Tabletten
MAO-B-Hemmer				

Rasagilin oder		365	1 mg	Amtliche DDD: 1 mg 1 * 1 mg = 1 mg 365 DDD = 365 Tabletten
Selegilin		365	5 mg	Amtliche DDD: 5 mg 1 * 5 mg = 5 mg 365 DDD = 365 Tabletten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel / Zweckmäßige Vergleichstherapie

Safinamid

Da für Safinamid noch keine amtliche DDD festgelegt wurde, erfolgt die Berechnung der Tagesdosis anhand der vom Hersteller empfohlenen Dosis, wonach die Behandlung mit Safinamid mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden sollte und je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden kann [1].

Levodopa (L-Dopa)

L-Dopa (LEVODOPA Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten) und Levocarp (LEVOCARB 200/50 1A Pharma Tabletten) haben jeweils eine DDD von 600 mg mit einem jährlichen Durchschnittsbedarf von 219 g ($365 \times 0,6$ g).

Dopaminagonist

Die amtliche DDD für Ropinirol hydrochlorid (ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten) beträgt 6 mg, daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,19 g (365×6 mg).

Für Pramipexol (PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten) mit einer DDD von 2,75 mg ergibt sich somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 1,004 g ($365 \times 2,75$ mg).

Rotigotin (NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster) mit einer amtlichen DDD von 6 mg hat einen Jahresverbrauch von 2,19 g (365×6 mg).

Piribedil (TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten) hat eine amtliche DDD von 200 mg und einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 73 g ($365 \times 0,2$ g).

Apomorphin (APOMORPHIN neuraxpharm Amp.10mg/ml 5ml) mit 20 mg/DDD kommt auf einen durchschnittlichen Jahresbedarf von 7,3 g/Jahr ($365 \times 0,02$ g).

COMT-Hemmer

Entacapon (ENTACAPON neuraxpharm 200 mg Filmtabletten) mit einer DDD von 1 g kommt auf einen Jahresverbrauch von 365 g ($365 \times 1 \text{ g}$).

L-Dopa (LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg) hat eine DDD von 450 mg bezogen auf Levodopa was einem jährlichen durchschnittlichen Bedarf von 164,25 g ($365 \times 0,45 \text{ g}$) entspricht.

Ergänzende Vergleichstherapie**Levodopa (L-Dopa)**

L-Dopa (LEVODOPA Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten) und Levocarp (LEVOCARB 200/50 1A Pharma Tabletten) haben jeweils eine DDD von 600 mg mit einem jährlichen Durchschnittsbedarf von 219 g ($365 \times 0,6 \text{ g}$).

Dopaminagonist

Die amtliche DDD für Ropinirol hydrochlorid (ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten) beträgt 6 mg, daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2,19 g ($365 \times 6 \text{ mg}$).

Für Pramipexol (PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten) mit einer DDD von 2,75 mg ergibt sich somit ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 1,004 g ($365 \times 2,75 \text{ mg}$).

Rotigotin (NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster) mit einer amtlichen DDD von 6 mg hat einen Jahresverbrauch von 2,19 g ($365 \times 6 \text{ mg}$).

Piribedil (TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten) hat eine amtliche DDD von 200 mg und einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 73 g ($365 \times 0,2 \text{ g}$).

Apomorphin (APOMORPHIN neuraxpharm Amp.10mg/ml 5ml) mit 20 mg/DDD kommt auf einen durchschnittlichen Jahresbedarf von 7,3 g/Jahr ($365 \times 0,02 \text{ g}$).

COMT-Hemmer

Tolcapon (TASMAR 100 mg Filmtabletten) mit einer DDD von 450 mg resultiert in einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 164,25 g pro Jahr ($365 \times 0,45 \text{ g}$).

L-Dopa (LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg) hat eine DDD von 450 mg bezogen auf Levodopa was einem jährlichen durchschnittlichen Bedarf von 164,25 g ($365 \times 0,45 \text{ g}$) entspricht.

MAO-B-Hemmer

Rasagilin (AZILECT 1 mg Tabletten) mit einer DDD von 1 mg und Selegilin (SELEGILIN Teva 5 mg Tabletten) mit einer DDD von 5 mg kommen jeweils auf einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 mg (365 x 1 mg) bzw. 1.825 mg (365 x 5 mg).

Alle Angaben entstammen dem ATC-Index mit DDD-Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) und GKV-Arzneimittelindex, 2014 [17].

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Safinamid		
Safinamid XADAGO® 50 mg, 100 Stück oder	700,03 €	650,11 €
Safinamid XADAGO® 100 mg, 100 Stück	744,28 €	691,91 €
L-Dopa (Kombinationspräparate)		
L-Dopa/Benserazid LEVODOPA Benserazid-CT 200 mg/ 50 mg; N -, 200 Stück	72,23 €	64,53 €

L-Dopa/Carbidopa LEVOCARB 200/50 1A Pharma Tabletten N3, 200 Stück	40,91 €	44,41 €
Dopaminagonisten		
Ropinirol ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten N3, 84 Stück	142,80 €	235,39 €
Pramipexol PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten N3, 100 Stück	169,03 €	193,84 €
Rotigotin NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster N3, 84 Stück	792,13 €	737,11 €
Piribedil TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten N3, 200 Stück	533,84 €	493,12 €
Apomorphin APOMORPHIN neuraxpharm Amp. 10mg/ml 5ml N3, 50 Stück	998,37 €	939,74 €
COMT-Hemmer		
Entacapon ENTACAPON neuraxpharm 200 mg Filmtabletten N3, 175 Stück	259,00 €	227,54 €
LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg N3, 175 Stück	154,02 €	135,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
L-Dopa (Kombinationspräparate)		
L-Dopa / Benserazid LEVODOPA Benserazid-CT 200 mg / 50 mg N-, 200 Stück	72,23 €	64,53 €
L-Dopa / Carbidopa LEVOCARB 200/50 1A Pharma Tabletten N3, 200 Stück	40,91 €	44,41 €
Dopaminagonisten		
Ropinirol ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten N3, 84 Stück	142,80 €	235,39 €
Pramipexol PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg	169,03 €	193,84 €

Tabletten N3, 100 Stück		
Rotigotin NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster N3, 84 Stück	792,13 €	737,11 €
Piribedil TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten N3, 200 Stück	533,84 €	493,12 €
Apomorphin APOMORPHIN neuraxpharm Amp. 10mg/ml 5ml N3, 50 Stück	998,37 €	939,74 €
COMT-Hemmer		
Entacapon ENTACAPON neuraxpharm 200 mg Filmtabletten N3, 175 Stück	259,00 €	227,54 €
LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg N3, 175 Stück	154,02 €	135,46 €
Ergänzende Vergleichstherapie:		
L-Dopa (Kombinationspräparate)		
L-Dopa / Benserazid LEVODOPA Benserazid-CT 200 mg / 50 mg N-, 200 Stück	72,23 €	64,53 €
L-Dopa / Carbidopa LEVOCARB 200/50 1A Pharma Tabletten N3, 200 Stück	40,91 €	44,41 €
Dopaminagonisten		
Ropinirol ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten N3, 84 Stück	142,80 €	235,39 €
Pramipexol PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten N3, 100 Stück	169,03 €	193,84 €
Rotigotin NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster N3, 84 Stück	792,13 €	737,11 €
Piribedil TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten N3, 200 Stück	533,84 €	493,12 €
Apomorphin	998,37 €	939,74 €

APOMORPHIN neuraxpharm Amp. 10mg/ml 5ml N3, 50 Stück		
COMT-Hemmer		
Tolcapon TASMAR 100 mg Filmtabletten N3, 200 Stück	396,50 €	363,38 €
MAO-B-Hemmer		
Rasagilin AZILECT 1 mg Tabletten N3, 100 Stück	466,07 €	429,11 €
Selegilin SELEGILIN Teva 5 mg Tabletten N3, 100 Stück	42,22 €	64,81 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Euro-Beträge in der Spalte „Kosten pro Packung“ beinhalten die Mehrwertsteuer. Die Apothekenabgabepreise inklusive Mehrwertsteuer werden für alle Medikamente aufgeführt, d.h. auch für Arzneimittel aus einer Festbetragsgruppe, deren Preis oberhalb des Apothekenabgabepreises liegt. Dadurch können bei Medikamenten aus einer Festbetragsgruppe die GKV-Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte höher ausfallen als der Apothekenabgabepreis.

Zur Darstellung der Kosten der zu bewertenden Arzneimitteltherapie mit Safinamid wurde auf Basis des Preises des pharmazeutischen Unternehmers (PPU) der GKV-relevante Preis entsprechend der Dosierung und den derzeit gültigen Gesetzen und Bestimmungen berechnet (SGB 2014; GKV 2014; KBV 2014).

Der PPU definiert sich wie folgt: Angabe des Anbieters von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln über den von diesem individuell festgelegten Abgabepreis. In den Fällen, in denen kein Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V vereinbart oder zugewiesen ist, entspricht der Wert im Feld PPU demjenigen im Feld APU (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers) [18].

Ebenso wurde mit den anderen Therapien verfahren.

L-Dopa

LEVODOPA Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten ist in den Packungsgrößen N1=60 Stück, N2=100 Stück und N3= 200 Stück erhältlich. N3 ist für die tägliche Verabreichung die wirtschaftlichste Packung.

LEVOCARB 200/50 1A Pharma Tabletten unterliegt als generisches Festbetragsmittel dem Generikarabatt von 10% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer. Durch eine Preissenkung nach § 130 a, Abs. 3b, S. 2 SGB V wird der Generikarabatt von 10% nicht fällig.

Dopaminagonisten

ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten unterliegt als generisches Festbetragsmittel dem Generikarabatt von 10% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer. Durch eine Preissenkung nach § 130 a, Abs. 3b, S. 2 SGB V wird der Generikarabatt von 10% nicht fällig.

PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten unterliegt seit Januar 2015 (wird im Januar angepasst) als generisches Festbetragsmittel dem Generikarabatt von 10% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer. Durch eine Preissenkung nach § 130 a, Abs. 3b, S. 2 SGB V wird der Generikarabatt von 10% nicht fällig.

NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster ist in den Packungsgrößen N1= 7 Stück, N2= 28 Stück und N3= 84 Stück in den Stärken 1 mg, 2 mg, 3 mg, 6 mg und 8 mg erhältlich. Neupro 6 mg/24h Pflaster wird 1mal täglich verabreicht, so dass bei der kontinuierlichen Therapie die Packung N3=84 Stück die wirtschaftlichste Packung darstellt.

TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten ist in den Packungsgrößen N2 mit 50 Stück und N3 mit 200 Stück erhältlich. TRIVASTAL 50 mg wird kontinuierlich gegeben, so dass die Packung mit N3=200 Stück die wirtschaftlichste Packung darstellt. APOMORPHIN neuraxpharm Amp. 10mg/ml 5ml ist in den Packungsgrößen N1=5 Stück, N2=25 Stück und N3=50 Stück erhältlich. N3 ist für die tägliche Verabreichung die wirtschaftlichste Packung. Apomorphin ist ein unselektiver Agonist des D1- und D2-Rezeptors. Es wird aufgrund der starken Nebenwirkungen hauptsächlich als Reservemittel gesehen und daher nur bei „off“-Fluktuationen eingesetzt. Daher wird Apomorphin im Dossier nicht weiter aufgeführt.

COMT-Hemmer

LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg ist in den Packungsgrößen N1=30 Stück, N2=100 Stück und N3=175 Stück erhältlich. N3 ist für die tägliche Verabreichung die wirtschaftlichste Packung.

ENTACAPON neuraxpharm 200 mg Filmtabletten ist in den Packungsgrößen N1=30 Stück, N2=100 Stück und N3= 175 Stück erhältlich. N3 ist für die tägliche Verabreichung die wirtschaftlichste Packung.

TASMAR 100 mg Filmtabletten ist in den Packungsgrößen N1=30 Stück und N3= 200 Stück erhältlich. N3 ist für die tägliche Verabreichung die wirtschaftlichste Packung.

MAO-B-Hemmer

AZILECT 1 mg Tabletten ist in den Packungsgrößen N1=30 Stück und N3=100 Stück erhältlich. N3 ist für die tägliche Verabreichung die wirtschaftlichste Packung.

SELEGILIN Teva 5 mg Tabletten unterliegt als generisches Festbetragsmittel dem Generikarabatt von 10% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer. Durch eine Preissenkung nach § 130 a, Abs. 3b, S. 2 SGB V wird der Generikarabatt von 10% nicht fällig.

Die Preisberechnungen werden in den folgenden Aufstellungen im Detail dargestellt (Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-24). Die Berechnung der GKV-relevanten Preise erfolgte auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des SGB V. Die zugrunde gelegten Listenpreise wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen (Lauer Fischer Januar 2015). Die gesetzlich relevanten Rabatte (Apothekerrabatt, Herstellerrabatt sowie der aufgrund von Preiserhöhung fällige Rabatt gemäß Preismoratorium § 130a SGB V) wurden entsprechend in Abzug gebracht sowie der Patientenrabatt, wenn fällig.

Tabelle 3-11: Berechnung GKV-relevanten Preis für XADAGO® 50mg Tabletten, 100 Stück, PZN:

Kosten / Rabatte XADAGO® 50 mg, 100 Stück	
HAP/ApU	545,00 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7€; max. 37,80	17,87 €
Taxe-EK (Apo-EK)	562,87 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % auf HAP und 8,35€ und 0,16€)	25,40 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	588,26 €
Mehrwertsteuer (19 %)	111,77 €
Apothekenverkaufspreis	700,03 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7%)	-38,15 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	650,11 €

Tabelle 3-12: Berechnung GKV-relevanter Preis für XADAGO® 100mg Tabletten, 100 Stück, PZN:

Kosten / Rabatte XADAGO® 100 mg, 100 Stück	
HAP/ApU	580,00 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7€; max. 37,80	18,97 €
Taxe-EK (Apo-EK)	598,97 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % auf HAP und 8,35€ und 0,16€)	26,48 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	625,45 €
Mehrwertsteuer (19 %)	118,84 €
Apothekenverkaufspreis	744,28 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7%)	-40,60 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	691,91 €

Tabelle 3-13: Berechnung GKV-relevanter Preis für LEVODOPA Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten, 200 St., PZN: 7006112

Kosten / Rabatte	
HAP/ApU [19]	48,44 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7€; max. 37,80	2,23 €
Taxe-EK (Apo-EK)	50,67 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % und 8,35€ und 0,16 €)	10,03 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	60,70 €
Mehrwertsteuer (19 %)	11,53 €
Apothekenverkaufspreis	72,23 €
Patientenzuzahlung	0 €

Herstellerrabatt, 6% §130a Abs. 1 i.V.m. Abs. 3b	-2,91 €
Preismoratorium, § 130a, Abs. 3b SGB V	-3,02 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	64,53 €

Tabelle 3-14: Berechnung GKV-relevanter Preis für LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg, 175 Stück, PZN: 10712871

Kosten / Rabatte	
HAP/ApU [20]	113,13€
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7 €; max. 37,80	4,26€
Taxe-EK (Apo-EK)	117,39 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % und 8,35 € und 0,16 €)	12,03 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	129,43 €
Mehrwertsteuer (19 %)	24,59 €
Apothekenverkaufspreis	154,02 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt, 6% §130a Abs. 1 i.V.m. Abs. 3b	-6,79 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	135,46 €

Tabelle 3-15: Berechnung GKV-relevanter Preis für LEVOCARB 200/50 1A Pharma Tabletten, 200 St., PZN:7755374

Kosten / Rabatte	
Apothekenabgabepreis [21] günstigstes verfügbares Präparat. Unterliegt Festbetrag, daher kein Herstellerabschlag.	43,01 €
Mehrwertsteuer (19 %)	8,17 €
Patientenzuzahlung	-5,00 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	44,41 €

Tabelle 3-16: Berechnung GKV-relevanter Preis für ROPINIROL Hormosan 4 mg Retardtabletten, 84 St., PZN:9505807

Kosten / Rabatte	
Apothekenabgabepreis [22] günstigstes verfügbares Präparat. Unterliegt FB, daher kein Herstellerabschlag	199,29 €
Mehrwertsteuer (19 %)	37,87 €
Patientenzuzahlung	0,00 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	235,39 €

Tabelle 3-17: Berechnung GKV-relevanter Preis für PRAMIPEXOL Heumann 1,1 mg Tabletten, 100 Stück, PZN:7155289

Apothekenabgabepreis [23] günstigstes verfügbares Präparat. Unterliegt FB, daher kein Herstellerabschlag	172,78 €
Mehrwertsteuer (19 %)	32,83 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	193,84 €

Tabelle 3-18: Berechnung GKV-relevanter Preis für NEUPRO 6 mg/24 h transdermale Pflaster, 84 St., PZN:4420673

Kosten / Rabatte	
HAP/ApU [24]	617,84 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMPreisVO 3,15% + 0,7 €; max. 37,80 €	20,16 €
Taxe-EK (Apo-EK)	638,00 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % und 8,35€ und 0,16 €)	27,65 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	666,65 €
Mehrwertsteuer (19 %)	126,47 €
Apothekenverkaufspreis	792,13 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-43,32 €

Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	737,11 €

Tabelle 3-19: Berechnung GKV-relevanter Preis für APOMORPHIN Neuraxpharm Amp., 10mg/ml 5ml, 50 St., PZN: 8858828

Kosten / Rabatte	
HAP/ApU [25]	780,97 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7 €; max. 37,80 €	25,30 €
Taxe-EK (Apo-EK)	806,27 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % und 8,35 € und 0,16 €)	32,70 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	838,97 €
Mehrwertsteuer (19 %)	159,40 €
Apothekenverkaufspreis	998,37 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt 6% §130a Abs. 1 i.V.m. 3b	-46,86 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	939,74 €

Tabelle 3-20: Berechnung GKV-relevanter Preis für AZILECT 1 mg Tabletten, 100 St., PZN:5500500

Kosten / Rabatte	
HAP/ApU [26]	359,95 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7€; max. 37,80	12,04 €
Taxe-EK (Apo-EK)	371,99 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % auf HAP und 8,35 € und 0,16 €)	19,67 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	391,66 €
Mehrwertsteuer (19 %)	74,42 €
Apothekenverkaufspreis	466,07 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-25,20 €

Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	429,11 €

Tabelle 3-21: Berechnung GKV-relevanter Preis für SELEGILIN Teva 5 mg Tabletten, 100 St., PZN:276647

Kosten / Rabatte	
Apothekenabgabepreis [27] günstigstes verfügbares Präparat. Unterliegt Festbetrag, daher kein Herstellerabschlag.	55,95 €
Mehrwertsteuer (19 %)	10,63 €
Patientenzuzahlung	0,00 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	64,81 €

Tabelle 3-22: Berechnung GKV-relevanter Preis für TRIVASTAL 50 mg Retardtabletten, 200 St., PZN:9389608

Kosten / Rabatte	
HAP/ApU [28]	413,55 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7 €; max. 37,80 €	13,73 €
Taxe-EK (Apo-EK)	427,28 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % und 8,35€ und 0,16€)	21,33 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	448,61 €
Mehrwertsteuer (19 %)	85,23 €
Apothekenverkaufspreis	533,84 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-28,95 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	493,12 €

Tabelle 3-23: Berechnung GKV-relevanter Preis für ENTACAPON neuraxpharm 200 mg Filmtabletten, 175 St., PZN:9923108

Kosten / Rabatte	
HAP/ApU [29]	196,17 €

Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7 €; max. 37,80 €	6,88 €
Taxe-EK (Apo-EK)	203,05 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % und 8,35 € und 0,16 €)	14,60 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt	217,65 €
Mehrwertsteuer (19 %)	41,35 €
Apothekenverkaufspreis	259,00 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt 6% §130a Abs. 1 i.V.m. 3b	-11,77 €
Preismoratorium, § 130a, Abs. 3b SGB V	-7,92 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	227,54 €

Tabelle 3-24: Berechnung GKV-relevanter Preis für TASMAR 100 mg Filmtabletten, 200 St.,
PZN:10005895

Kosten / Rabatte	
HAP/ApU [30]	304,92 €
Großhandelszuschlag gem. § 2 Abs. 1 S.1 AMpreisVO 3,15% + 0,7 €; max. 37,80 €	10,30 €
Taxe-EK (Apo-EK)	315,22 €
Apothekenzuschlag § 3 Abs. 1, S1. AMPreisV (3 % und 8,35 € und 0,16 €)	17,97 €
Apothekenverkaufspreis ohne MwSt.	333,19 €
Mehrwertsteuer (19 %)	63,31 €
Apothekenverkaufspreis	396,50 €
Patientenzuzahlung	-10,00 €
Herstellerrabatt (bei patentgeschützten Arzneien ohne Festbetrag 7 %)	-21,34 €
Apothekenrabatt, (1,77 €)	-1,77 €
GKV-Kosten	363,38 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Entacapon	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	-	-	-
Ergänzende Vergleichstherapie:				
- Tolcapon	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK)	2-wöchentliche Leberfunktionsprüfung im ersten Jahr (Therapie mit Tolcapon)	1	26

- MAO-B-Hemmer (Rasagilin oder Selegilin)	unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	-	-	-
---	--	---	---	---

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Patienten im mittleren bis Spätstadium erhalten, unabhängig davon ob sie eine Zusatztherapie mit Safinamid oder die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Entacapon erhalten, die gleichen medizinischen Leistungen (Arzt, Neurologe, Physiotherapie, Logopädie etc.). Folglich entstehen durch die Behandlung mit Safinamid der GKV keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Anwendung, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen würden. Im Fall eines Einsatzes von Tolcapon aus der Gruppe der COMT-Hemmer ist als zusätzliche GKV-Leistung im ersten Jahr der Behandlung eine Leberfunktionsprüfung alle zwei Wochen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-25 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro		
	Zu bewertende Therapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ergänzende Vergleichstherapie
Prüfung der Leberfunktion gemäß EBM Katalog [31,32]	---	---	6,40 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

In der Therapie mit Safinamid entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen würden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie mit Entacapon bedarf keiner zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der Therapie mit Safinamid darstellen würden.

Ergänzende Vergleichstherapie

Die ergänzende Vergleichstherapie mit Tolcapon bedarf zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der Therapie mit Safinamid bzw. Entacapon darstellt. Die zusätzlichen GKV-Leistungen bestehen in einer zweiwöchentlichen Leberfunktionskontrolle im ersten Jahr der Behandlung mit Tolcapon (Tabelle 3-27).

Die ergänzende Vergleichstherapie mit Rasagilin oder Selegilin bedarf keiner zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der Therapie mit Safinamid darstellen würden.

Tabelle 3-27: Berechnung der Kosten für die Leberfunktionskontrolle [31,32]

EBM Position	EBM Code	Wert	Häufigkeit 14-tägig/Jahr	
Laborwerte:				
Thrombozyten	32037	0,25 €	6,50 €	je Untersuchung
Bilirubin gesamt	32058	0,25 €	6,50 €	je Untersuchung
Cholesterin gesamt	32060	0,25 €	6,50 €	je Untersuchung
Alkalische Phosphatase	32068	0,25 €	6,50 €	je Untersuchung
Gamma-GT	32071	0,25 €	6,50 €	je Untersuchung
Cholinesterase	32078	0,40 €	10,40 €	je Untersuchung
Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	32112	0,60 €	15,60 €	je Untersuchung
Thrombinzeit (TZ)	32115	0,75 €	19,50 €	je Untersuchung
Albumin	32435	3,40 €	88,40 €	je Untersuchung
Gesamtkosten		6,40€	166,40 €	pro Patient / Jahr

Geben Sie in Tabelle 3-28 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-25 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-26 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Entacapon	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	-	-	-
Ergänzende Vergleichstherapie				
- Tolcapon	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Zweiwöchentlichen Leberfunktionskontrollen im ersten Jahr der Behandlung	166,40 €	14.467.648,00 €
- MAO-B-Hemmer (Rasagilin oder Selegilin)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen		
Safinamid 50 mg oder		2.372,50 €	123.766.207.50 €
Safinamid 100 mg		2.525,80 €	87.842.272.40 €
L-Dopa (Kombinationspräparat)			
Levodopa Benserazid oder		350,40 €	30.465.528,00 €
Levocarp		240,90 €	20.945.050,50 €
Dopaminagonist			
Ropinirol hydrochlorid oder		1.533,00 €	133.286.685.00 €
Pramipexol oder		1.770,25 €	153.914.386,25 €
Rotigotin oder		3.204,70 €	278.632.641.50 €
Piribedil		3.606,20 €	313.541.059,00 €
COMT-Hemmer			
Entacapon oder		2.372,50 €	206.277.012,50 €
Levodopa/Carbidopa/Entacapon		1.686,30 €	146.615.353,50 €
Gesamt		2.674,72 € - 8.762,92 €	232.553.530,40 € - 761.892.079,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
L-Dopa (Kombinationspräparat)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als		
Levodopa Benserazid oder		350,40 €	30.465.528,00 €
Levocarp		240,90 €	20.945.050,50 €
Dopaminagonisten			

Ropinirol hydrochlorid oder	Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	1.533,00 €		133.286.685,00 €
Pramipexol oder		1.770,25 €		153.914.386,25 €
Rotigotin oder		3.204,70 €		278.632.641,50 €
Piribedil		3.606,20 €		313.541.059,00 €
COMT-Hemmer				
Entacapon oder		2.372,50 €		206.277.012,50 €
Levodopa/Carbidopa/Entacapon		1.686,30 €		146.615.353,50 €
Gesamt			1.686,30 € - 6.329,10 €	
Ergänzende Vergleichstherapie:				
L-Dopa (Kombinationspräparat)	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) unter einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen			
Levodopa Benserazid oder		350,40 €		30.465.528,00 €
Levocarp		240,90 €		20.945.050,50 €
Dopaminagonisten				
Ropinirol hydrochlorid oder		1.533,00 €		133.286.685,00 €
Pramipexol oder		1.770,25 €		153.914.386,25 €
Rotigotin oder		3.204,70 €		278.632.641,50 €
Piribedil		3.606,20 €		313.541.059,00 €
COMT-Hemmer				
Tolcapon		2.989,35 €		259.909.035,75 €
Laborleistungen (Leberfunktionstest)		166,40€		14.467.648,00 €
MAO-B-Hemmer				
Rasagilin oder		1.565,85 €		136.142.828,25 €
Selegilin		237,25 €		20.627.701,25 €
Gesamt			478,15 € - 7.112,35 €	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.				

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den Jahreskosten für die erforderlichen Medikamente. Die Kosten für ärztliche Leistungen, Laboruntersuchungen, Logopädie und Physiotherapie fallen sowohl im zu bewertenden Arzneimittel als auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und wurden daher nicht unter den zusätzlich notwendigen Kosten berücksichtigt. Für das in der ergänzenden Vergleichstherapie

aufgeführte Tolcapon sind im ersten Behandlungsjahr zusätzliche Kosten für zweiwöchentliche Kontrollen der Leberfunktion zu berücksichtigen (Tabelle 3-9).

Die Jahrestherapiekosten für die Medikamente wurden folgendermaßen berechnet:

Zur Berechnung wurden die DDD-Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) verwendet (vgl. Tabelle 3-5) [17]. Mit diesen Angaben und den Kosten des jeweilig günstigsten Arzneimittels in der wirtschaftlichsten Packung wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient berechnet und mit der Anzahl Patienten (86.945) in der jeweiligen Population bzw. Patientengruppe multipliziert.

Die **günstigsten Jahrestherapiekosten** stellen sich wie folgt dar:

Für das zu bewertende Arzneimittel Safinamid:

- Zur Abschätzung des Anteils an Patienten, die Safinamid 50mg/Tag bzw. 100 mg/Tag erhalten, wurde der Anteil Patienten herangezogen, die keine bis milde bzw. eine mittelgradige bis schwere Dyskinesie zu Beginn der Studie 016 aufgezeigt haben (64% der Patienten mit einer DRS Gesamtpunktzahl ≤ 4 und 36% der Patienten mit einer DRS Gesamtpunktzahl > 4) [33]. Als weiterer Anhaltspunkt zur Bestimmung der zu erwartenden Anteile an Safinamid 50 mg/Tag und 100 mg/Tag dient die Annahme, dass Patienten mit Schmerzen mehrheitlich eine Safinamid-Dosis von 100 mg/Tag verwenden werden. Ausgehend von diesen ca. 40% der PK-Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung Schmerzen aufweisen, [34,35] wird nach der Safinamid-Anfangsdosis von 50 mg/Tag auf eine Dosis von 100 mg/Tag umgestellt werden. Die Patienten ohne Schmerzsymptome (60 %) verbleiben bei einer Safinamid-Tagesdosis von 50mg/Tag. Somit wurden für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten die Kosten von Safinamid 50 mg mit 60% der Patientenpopulation und von Safinamid 100 mg mit 40% der Patientenpopulation gewichtet und addiert (Safinamid Kosten 50 mg x 52.167 Patienten + Safinamid Kosten 100 mg x 34.778 Patienten).
- Kosten des günstigsten Medikamentes der L-Dopa Gruppe (LEVOCARP 200/50 1A Pharma, 200 Tabletten).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Kosten der günstigsten Medikamentenkombination bestehend aus L-Dopa und COMT-Hemmer (LEVODOPA/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg, 175 Tabletten).

Für die ergänzende Vergleichstherapie:

- Kosten des günstigsten Medikamentes der L-Dopa Gruppe (LEVOCARP 200/50 1A Pharma, 200 Tabletten).

- Das günstigste Medikament aus der Gruppe der MAO-B-Hemmer (SELEGILIN Teva 5 mg, 100 Tabletten).

Die **höchsten Jahrestherapiekosten** stellen sich wie folgt dar:

Für das zu bewertende Arzneimittel Safinamid:

- Zur Abschätzung des Anteils an Patienten, die Safinamid 50mg/Tag bzw. 100 mg/Tag erhalten, wurde der Anteil Patienten herangezogen, die keine bis milde bzw. eine mittelgradige bis schwere Dyskinesie zu Beginn der Studie 016 aufgezeigt haben (64% der Patienten mit einer DRS Gesamtpunktzahl ≤ 4 und 36% der Patienten mit einer DRS Gesamtpunktzahl > 4) [33]. Als weiterer Anhaltspunkt zur Bestimmung der zu erwartenden Anteile an Safinamid 50 mg/Tag und 100 mg/Tag dient die Annahme, dass Patienten mit Schmerzen mehrheitlich eine Safinamid-Dosis von 100 mg/Tag verwenden werden. Ausgehend von diesen ca. 40% der PK-Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung Schmerzen aufweisen, [34,35] wird nach der Safinamid-Anfangsdosis von 50 mg/Tag auf eine Dosis von 100 mg/Tag umgestellt werden. Die Patienten ohne Schmerzsymptome (60 %) verbleiben bei einer Safinamid-Tagesdosis von 50mg/Tag. Somit wurden für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten die Kosten von Safinamid 50 mg mit 60% der Patientenpopulation und von Safinamid 100 mg mit 40% der Patientenpopulation gewichtet und addiert (Safinamid Kosten 50 mg x 52.167 Patienten + Safinamid Kosten 100 mg x 34.778 Patienten).
- Das teuerste L-Dopa Medikament ohne Zusatz eines COMT-Hemmer (LEVODOPA Benserazid CT 200 mg/50 mg, 200 Tabletten).
- Den teuersten Dopaminagonisten (TRIVASTAL 50 mg, 200 Retardtabletten).
- ENTACAPON neuraxapharm 200 mg, 175 Filmtabletten

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Das teuerste L-Dopa Medikament ohne Zusatz eines COMT-Hemmers (LEVODOPA Benserazid CT 200 mg/50 mg, 200 Tabletten).
- Den teuersten Dopaminagonisten (TRIVASTAL 50mg, 200 Retardtabletten).
- ENTACAPON neuraxapharm 200 mg, 175 Filmtabletten

Für die ergänzende Vergleichstherapie:

- Das teuerste L-Dopa Medikament ohne Zusatz eines COMT-Hemmers (LEVODOPA Benserazid CT 200 mg/50 mg, 200 Tabletten).
- Den teuersten Dopaminagonisten (TRIVASTAL 50mg, 200 Retardtabletten).

- Kosten von Tolcapon (TASMAR 100mg; 200 Tabletten).
- Laborkosten für Leberfunktion Tests

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die zu erwartenden Versorgungsanteile von Safinamid hängen von verschiedenen Faktoren ab:

- Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung
- Anzahl der Patienten, die für eine Therapie mit Safinamid in Frage kommen
- Anzahl der Therapieabbrüche unter Safinamid
- Veränderung des Verordnungsverhaltens

Diese Faktoren sowie eine Schätzung der zu erwartenden Patientenzahl, für die Safinamid in Frage kommt, werden nachfolgend in aggregierter Form dargestellt. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit der Schätzung der Anzahl Patienten wird (wie in Kapitel 3.2) eine entsprechende Unsicherheitsspanne von $\pm 15\%$ angegeben.

Prävalenz und Inzidenz

Grundsätzlich wird bei der Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von einem jährlichen Anstieg der PK-Prävalenz von 1,5% ausgegangen und somit wird die Anzahl aller diagnostizierter PK-Patienten von heute 307.000 auf 332.000 im Jahr 2020 ansteigen [36]. In der gleichen Zeitperiode wird die Anzahl Patienten der in der GKV-versicherten Zielpopulation von 86.945 (73.903 – 99.987) auf 94.618 (80.425 – 108.811) Patienten ansteigen.

Internen Schätzungen zufolge wird im ersten Jahr nach Markteinführung davon ausgegangen, dass Safinamid bei ca. 3% der erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit

(PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen zur Anwendung kommen wird. Dieser Versorgungsanteil wird innerhalb der ersten fünf Jahre nach Markteinführung auf ca. 17% ansteigen. Demzufolge werden im ersten Jahr ca. 2.696 (2.292 – 3.100) und im Jahr 5 ca. 16.682 (14.180 – 19.184) PK-Patienten mit Safinamid behandelt (Tabelle 3-30).

Tabelle 3-30: Geschätzter Versorgungsanteil von Safinamid in der Zielpopulation

	Anzahl Patienten in der Zielpopulation, die mit L-Dopa behandelt werden und mit Fluktuationen (GKV-versichert)	Anteil der Patienten in der Zielpopulation unter einer Therapie mit Safinamid (%)	Anzahl Patienten in der Zielpopulation, die mit Safinamid behandelt werden ($\pm 15\%$)
1. Jahr	86.945	3,1	2.696 (2.292 – 3.100)
2. Jahr	90.191	7,0	6.290 (5.347 – 7.234)
3. Jahr	91.772	12,7	11.682 (9.930 – 13.434)
4. Jahr	93.038	16,4	15.277 (12.985 – 17.569)
5. Jahr	94.618	17,6	16.682 (14.180 – 19.184)

Derzeitige Versorgungssituation

L-Dopa stellt mit ca. 40% des Verordnungsvolumens bei PK-Patienten den Hauptanteil der Parkinsonmittel dar. An zweiter Stelle folgen Dopaminagonisten, die ein Verordnungsvolumen von ca. 25% aufweisen. Die Vertreter der COMT- und MAO-B-Hemmer weisen einen Verordnungsvolumen von 8 bzw. 5% auf. Anticholinergika und Amantadin, deren Verordnungsvolumen auf ca. 8 bzw. 7% geschätzt werden, werden zunehmend weniger häufig verschrieben [16].

Die Therapie mit L-Dopa ist insbesondere in der Langzeitanwendung mit Komplikationen verbunden (Dyskinesien, motorische Fluktuationen), die nach einer Therapiedauer von 5 Jahren bei ca. 30 bis 50% der Patienten auftreten. Zur Vermeidung dieser Nebenwirkungen kann eine Änderung der Dosis pro Verabreichung sowie eine zusätzliche Therapie mit einem COMT- oder MAO-B-Hemmer unter gleichzeitiger Reduktion der L-Dopa-Dosis erfolgreich sein [16].

Die Vertreter der COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon) stellen eine relativ neue Klasse von Arzneimitteln dar, die zur Zusatzbehandlung der PK eingesetzt werden. Aufgrund des verminderten Abbaus von L-Dopa unter Verwendung von COMT-Hemmern nimmt dessen Bioverfügbarkeit um 40–90% zu. Aufgrund der daraus resultierenden Erhöhung der Wirkungsdauer wird das Auftreten motorischer Fluktuationen verringert. Führender Vertreter der COMT-Hemmer ist Entacapon, das in diesem Dossier die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Safinamid darstellt. Entacapon wird in Deutschland überwiegend in Kombination mit L-Dopa und Carbidopa (z.B. Stalevo[®]) und seltener als Monopräparat verordnet [16]. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination von L-Dopa / Carbidopa mit Entacapon in einer

fixen Dosierung der separaten Verabreichung von L-Dopa und Entacapon bezüglich Reduktion motorischer Fluktuationen nicht überlegen ist [16,37].

Tolcapon dagegen wird nur bei ungenügender Wirksamkeit von Entacapon und unter erhöhten Sicherheitsauflagen eingesetzt aufgrund der geringeren Verträglichkeit und einzelner mit diesem Medikament im Zusammenhang stehender Todesfälle [16].

Die Vertreter aus der Gruppe der MAO-B-Hemmer sind Rasagilin und Selegilin, die aufgrund ihrer Wirkung auf das Enzym MAO-B die oxidative Desaminierung von Dopamin hemmen. In Deutschland kommt praktisch nur noch Rasagilin zur Anwendung, dessen Verordnungshäufigkeit über die letzten Jahre stetig zunahm [16].

Patienten mit Kontraindikationen

Die Anwendung von Safinamid ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die niedrigere Dosis von 50 mg/Tag wird für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen. Schreitet die Leberfunktionsstörung vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte Safinamid abgesetzt werden [1]. In der Schätzung des Versorgungsanteils sind Patienten mit einer möglichen Kontraindikation bereits berücksichtigt.

Zu erwartende Therapieabbrüche unter Safinamid

Die während der Behandlung am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Safinamid war Dyskinesie, wenn es in Kombination mit L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen PK-Arzneimitteln angewendet wurde. Dyskinesie trat früh während der Behandlung auf und führte bei sehr wenigen Patienten (ca. 1,5%) zum Therapieabbruch und erforderte keine Dosisreduktion bei den Patienten [1]. In der Schätzung des Versorgungsanteils sind diejenigen Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen Safinamid absetzen müssen, bereits berücksichtigt.

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

Konservativer Ansatz zur Schätzung der Kosten nach Einführung von Safinamid

Um die kostenseitigen Auswirkungen von Safinamid auf den PK-Medikationsmarkt zu evaluieren, wurde auf der Grundlage von Verschreibungsdaten (IMS-Daten) aus dem Jahr 2014 [38] untersucht, wie sich der gegenwärtige Anteil an bisher verschriebenen Kombinationstherapien zusammen mit L-Dopa in Deutschland gliedert. Da Safinamid als Zusatztherapie zu L-Dopa (alleine oder in Kombination mit anderen PK-Medikamenten) zugelassen ist, wurden lediglich die prozentualen Anteile der möglichen Therapiekombinationen bestimmt. Basierend auf einem internen Forecast-Model wurde die Anzahl Patienten in der Zielpopulation, die mit Safinamid in den nächsten 5 Jahren behandelt werden, geschätzt (Tabelle 3-30).

Auf Grundlage der gegenwärtigen Anteile der Verschreibungen der einzelnen Kombinationen mit L-Dopa wurde der Anteil der Patienten geschätzt, für die Safinamid eine Therapiealternative darstellt.

Auf Basis dieser Prozentwerte und der geschätzten Anzahl Patienten die pro Jahr mit Safinamid behandelt werden, wurde für jede Behandlungsoption (COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten) die Anzahl Patienten abgeleitet für die eine Kombination von L-Dopa mit Safinamid in Frage kommt (Tabelle 3-31).

Tabelle 3-31: Anteil der Therapieoptionen

					Anzahl Patienten, die mit Safinamid behandelt werden				
	Anzahl Verschreibungen pro Jahr	Geschätzter Anteil an kombinierter Verschreibung mit L-Dopa	Anzahl mit L-Dopa kombinierte Verschreibungen	% -Anteil der mit L-Dopa kombinierten Therapien	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
Marktbestandteile Kombinationstherapien	2142007	--	1269122	100%	2696	6290	11682	15277	16682
RASAGILIN	104018	69%	71727	6%	152	355	660	863	943
SELEGILIN	24491	74%	18115	1%	38	90	167	218	238
ENTACAPON	34573	100%	34573	3%	73	171	318	416	454
ENTA/LEVO/CARBI*	330685	100%	330685	26%	702	1639	3044	3981	4347
PRAMIPEXOL	972937	44%	431976	34%	918	2141	3976	5200	5678
ROPINIROL	380078	61%	231203	18%	491	1146	2128	2783	3039
ROTIGOTIN	191049	49%	92702	7%	197	459	853	1116	1219
PIRIBEDIL	56256	64%	36035	3%	77	179	332	434	474
CABERGOLIN	26750	58%	15467	1%	33	77	142	186	203
BROMOCRIPTIN	11061	26%	2889	0%	6	14	27	35	38
PERGOLID	10109	37%	3750	0%	8	19	35	45	49

* Fixkombination von Entacapon + Levodopa / Carbidopa

Um die wirtschaftlichen Auswirkungen von Safinamid zu bewerten, wurde die Kostendifferenz zwischen den bisherigen Therapien und Safinamid berechnet (Tabelle 3-32). Da viele verschiedene Packungsgrößen und Dosierungen erhältlich sind, wurde ein konservativer Ansatz gewählt und von folgenden Voraussetzungen ausgegangen:

- Es werden stets die Kosten des jeweiligen Marktführers für jedes Medikament verwendet [39]
- Die Dosierung erfolgt in Anlehnung an die DDD (WiDO) [17]
- Für Safinamid wird eine Packungsgröße von 100 Tabletten verwendet
- Es wird davon ausgegangen, dass Safinamid bei 60% der Patienten in einer Dosierung von 50 mg/Tag und bei 40% der Patienten in einer Dosierung von 100 mg/Tag verabreicht wird.
- Da Entacapon nur als Zusatztherapie zu L-Dopa verschrieben werden kann, wird dieser Anteil mit 100% angenommen (siehe auch „Geschätzter Anteil an kombinierter Verschreibung mit L-Dopa“ in Tabelle 3-31). Für das Medikament Stalevo® werden ebenfalls 100% der Verschreibungen berücksichtigt, da diese Formulierung eine Fixkombination mit Entacapon + Levodopa / Carbidopa darstellt.
- Für diese Kalkulation der Änderung der Jahrestherapiekosten wurden die von IMS erhobenen Herstellerabgabepreise (WRP Selling data) verwendet [39].
- Für Safinamid wurde der festgelegte Herstellerabgabepreis (50 mg/Tag 5,45 € und 100 mg/ Tag 5,80 €) verwendet und die durchschnittlichen Tagestherapiekosten gewichtet nach den Verschreibungsanteilen der 50 mg (60%) und 100 mg (40%) Dosierungen ermittelt.

Tabelle 3-32: Tagestherapiekosten für bisherige Medikation, Safinamid und resultierende Kostendifferenz

Marktbestandteile Kombinationstherapien	Tageskosten bisherige Therapie €/Tag	Tageskosten für Safinamid €/Tag	Kostendifferenz bisherige Therapie vs Safinamidtherapie
RASAGILIN	3,90	5,59	1,69
SELEGILIN	0,52	5,59	5,07
ENTACAPON	5,98	5,59	-0,39
ENTA/LEVO/CARBI**	6,38	6,14*	-0,25
PRAMIPEXOL	2,25	5,59	3,34
ROPINIROL	2,74	5,59	2,85
ROTIGOTIN	7,93	5,59	-2,34
PIRIBEDIL	9,16	5,59	-3,57
CABERGOLIN	4,83	5,59	0,76
BROMOCRIPTIN	4,70	5,59	0,89

PERGOLID	6,60	5,59	-1,01
* Berücksichtigt den Tagespreis von L-Dopa / Carbidopa 500 mg			
** Fixkombination von Entacapon + Levodopa / Carbidopa			

Unter diesen Annahmen wird die Einführung von Safinamid, das anstelle einer der bisherigen Therapien eingesetzt wird, im ersten Jahr und bei Behandlungen von ca. 2,696 Patienten mit Safinamid eine geschätzte Kostenzunahme von 1,4 Millionen Euro verursachen. Im fünften Jahr werden ca. 16,682 Patienten mit Safinamid anstelle der bisherigen Optionen behandelt, was in geschätzten zusätzlichen Kosten in Höhe von 9,0 Million Euro resultiert (Tabelle 3-33).

Tabelle 3-33: Geschätzte jährliche Zu- und Abnahme der Kosten durch Safinamid

Änderung der Jahrestherapiekosten bei Ersatz durch Safinamid (€)					
Marktbestandteile Kombinationstherapien	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4	Jahr 5
RASAGILIN	94.246	219.883	408.374	534.046	583.162
SELEGILIN	71.280	166.302	308.861	403.910	441.056
ENTACAPON (3)	-10.386	-24.231	-45.003	-58.852	-64.264
ENTA/LEVO/CARBI (3)	-63.831	-148.923	-276.584	-361.700	-394.965
PRAMIPEXOL	1.118.705	2.610.035	4.847.445	6.339.189	6.922.194
ROPINIROL	511.267	1.192.830	2.215.364	2.897.117	3.163.560
ROTIGOTIN	-168.298	-392.654	-729.251	-953.669	-1.041.376
PIRIBEDIL	-99.748	-232.720	-432.215	-565.224	-617.206
CABERGOLIN	9.132	21.307	39.571	51.749	56.508
BROMOCRIPTIN	1.998	4.662	8.658	11.322	12.364
PERGOLID	-2.928	-6.832	-12.689	-16.594	-18.120
Veränderung der Medikationskosten pro Jahr	1.461.437	3.409.658	6.332.532	8.281.296	9.042.912

Die hier vorgestellten Schätzungen stellen aus zweierlei Gründen einen konservativen Ansatz dar: Bei der Kombination von Dopaminagonisten und L-Dopa wird nicht berücksichtigt, ob eine bestehende Therapie mit einem Dopaminagonisten mit L-Dopa ergänzt wird oder ob eine bestehende L-Dopa-Therapie mit einem Dopaminagonisten ergänzt wird. Obwohl nur für die letztgenannte Therapiealternative der Ersatz mit Safinamid möglich ist, wurde für die genannten Berechnungen die Gesamtpopulation aller mit L-Dopa und Dopaminagonisten behandelten Patienten einbezogen.

Dies ist insbesondere entscheidend, da hierdurch der Großteil der zusätzlichen Kosten durch den zugrunde gelegten Therapiewechsel von Pramipexol (Anteil von 60% des Marktes der Dopaminagonisten) auf Safinamid bedingt ist.

Ein weiterer konservativer Aspekt obiger Berechnung ist, dass voraussichtlich im klinischen Alltag Dopaminagonisten weniger häufig durch Safinamid ersetzt werden als dies bei Entacapon, Stalevo[®] und MAO-B-Hemmern der Fall sein wird.

Alternative Methode zur Bestimmung wirtschaftlicher Auswirkungen aufgrund der Einführung von Safinamid

Zur Bestimmung der unteren und oberen Kostengrenzen auf Grundlage der in diesem Dossier ermittelten GKV-relevanten Preise und somit der möglichen Auswirkungen auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten wurde ein alternativer Ansatz verwendet.

Um neben dem konservativen Szenario die minimalen und maximalen Effekte auf die Therapiekosten unter Safinamid zu schätzen, wurden folgende zwei Szenarien einander gegenüber gestellt:

- Szenario 1: Minimale Kostenauswirkungen aufgrund der Anwendung von Safinamid:

Die Behandlung mit Safinamid vermeidet oder verzögert den Beginn einer zusätzlichen Gabe eines COMT-, MAO-B-Hemmers oder Dopamin-Agonisten zu L-Dopa. In diesem Szenario wird angenommen, dass Safinamid (jährliche mittlere Behandlungskosten 2,433 €³) anstelle der teuersten alternativen Zusatzbehandlung (d.h. DA Piribedil mit jährlichen Behandlungskosten von 3,606 €) angewendet wird, was zu einer jährlichen GKV-Kosteneinsparung von € 1,173 pro Patient führt.

- Szenario 2: Maximale Kostenauswirkungen aufgrund der Anwendung von Safinamid:

Die Behandlung mit Safinamid vermeidet oder verzögert die Einleitung einer Zusatzbehandlung mit COMT-, MAO-B-Hemmern oder Dopamin-Agonisten. In diesem Szenario wird davon ausgegangen, dass Safinamid (jährliche mittlere Behandlungskosten 2,433 €³) anstelle der kostengünstigsten alternativen Zusatzbehandlung (hier: Selegilin mit jährlichen Behandlungskosten von € 237) angewendet wird, was zu zusätzlichen jährlichen GKV-Kosten von € 2,196 pro Patient führt.

³ Zur Abschätzung des Anteils an Patienten, die Safinamid 50mg/Tag bzw. 100 mg/Tag erhalten, wurde der Anteil Patienten herangezogen, die keine bis milde bzw. eine mittelgradige bis schwere Dyskinesie zu Beginn der Studie 016 aufgezeigt haben (64% der Patienten mit einer DRS Gesamtpunktzahl ≤ 4 und 36% der Patienten mit einer DRS Gesamtpunktzahl > 4) [33]. Als weiterer Anhaltspunkt zur Bestimmung der zu erwartenden Anteile an Safinamid 50 mg/Tag und 100 mg/Tag dient die Annahme, dass Patienten mit Schmerzen mehrheitlich eine Safinamid-Dosis von 100 mg/Tag verwenden werden. Ausgehend von diesen ca. 40% der PK-Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung Schmerzen aufweisen, [34,35] wird nach der Safinamid-Anfangsdosis von 50 mg/Tag auf eine Dosis von 100 mg/Tag umgestellt werden. Die Patienten ohne Schmerzsymptome (60 %) verbleiben bei einer Safinamid-Tagesdosis von 50mg/Tag.

Unter Berücksichtigung des Unsicherheitsbereiches bezüglich der Anzahl Patienten, die für eine Therapie mit Sildenafil in Frage kommen und auf der Grundlage oben genannter Szenarien ergibt sich bezüglich der jährlichen Behandlungskosten eine Einsparung / Mehrausgabe pro Patient in einem Bereich von - 1,173 € bis 2,196 €. Im ersten Jahr führt dies bei 2,696 Patienten zu Kosteneinsparungen/zusätzlichen Kosten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in Höhe von -3,1 bis 5,9 Millionen € und bei 16,682 Patienten im 5. Jahr von -19,6 bis 36,6 Millionen €.

Die Werte des erstgenannten konservativen Ansatzes liegen jeweils zwischen diesen Kostengrenzen und können näherungsweise die zu erwartenden Kosten nach Einführung von Sildenafil darstellen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Beschaffung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 verwendeten Informationen erfolgte wie nachfolgend dargestellt:

Für die Festlegung der Vergleichstherapie wurde auf die Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2014-B-063) Bezug genommen [40]. Die möglichen Kombinationen der Arzneimittel wurden anhand der Deutschen Leitlinie für Neurologie [41] abgeleitet.

Behandlung mit Safinamid und zweckmäßige Vergleichstherapie:

Behandlungsmodus und -dauer von Safinamid und der Zusatztherapien wurden der jeweiligen Fachinformation [1,2,4,7-13] entnommen. Die damit zusammenhängenden Kosten basieren auf den Angaben von Zambon SpA (Safinamid) bzw. wurden aus der Lauer-Fischer-Taxe (Januar 2015) entnommen.

Behandlungsmodus und -dauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der jeweiligen Fachinformation [2-4,7-15] und die mit diesen Medikamenten zusammenhängenden Kosten aus der Lauer-Fischer-Taxe (Januar 2015) entnommen.

Arzneimittelpreise

Die AVP, Festbeträge, die gesetzlich vorgeschriebenen Zuschläge und Rabatte der aufgeführten Arzneimittel wurden der Lauer-Fischer-Taxe (Januar 2015) entnommen. Die

Berechnungen der Medikamentenkosten basierten auf der jeweils günstigsten Packungsgröße der verwendeten Medikamente und der in der Zulassungsstudie im Mittel verabreichten Dosierung.

Versorgungsanteile:

Die Schätzung der Versorgungsanteile von Safinamid basieren auf einer internen Schätzung des pU hinsichtlich der erwarteten Absatzzahlen von Safinamid. Im Weiteren wurden Versorgungsanteile von IMS Medical Data verwendet, um eine Abschätzung der Kostensituation nach Einführung von Safinamid zu erhalten.

Für spezifische Fragestellungen wurden weitere Quellen verwendet: So wurde zur Versorgungssituation der Arzneiverordnungs-Report 2014 verwendet. Die Angaben zur DDD entstammen dem ATC-Index des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) und dem GKV-Arzneimittelindex, 2014 [17] und weiterführende Literatur für die Beurteilung der fixen Kombination L-Dopa (Stocchi) eingesehen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EPAR - Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Xadago [Online]. In: European Medicines Agency (EMA). 2015 [Zugriff am 13.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002396/WC500184965.pdf.
2. Fachinformation Levodopa/Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten (AbZ Pharma) (Stand November 2013) [Online]. In: Rote Liste. 11.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
3. Fachinformation Levodopa/Carbidopa/Entacapon AbZ Filmtabletten (AbZ Pharma) (Stand Juli 2014) [Online]. In: Rote Liste. 05.2014 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
4. Fachinformation Levocarb-Teva® 200 mg/50 mg Tabletten (TEVA) (Stand März 2014) [Online]. In: Rote Liste. 03.2014 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
5. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. Study 016. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable

Dose of Levodopa and Who May be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic. 30.05.2012.

6. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. SETTLE. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to determine the efficacy and safety of a dose range of 50 to 100 mg/day of safinamide, as add-on therapy, in subjects with idiopathic Parkinson's disease with motor fluctuations, treated with a stable dose of levodopa and who may be receiving concomitant treatment with stable doses of a dopamine agonist, an anticholinergic and/or amantadine. 25.10.2013.
7. Fachinformation Ropinirol-Hormosan Retardtabletten (Hormosan Pharma) (Stand November 2012) [Online]. In: Rote Liste. 11.2012 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
8. Fachinformation Pramipexol Heumann Tabletten (Heumann) (Stand März 2014) [Online]. In: Rote Liste. 03.2014 [Zugriff am 20.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
9. Fachinformation Neupro® 4 mg/24 h//6 mg/24 h//8 mg/24 h (UCB) (Stand Januar 2014) [Online]. In: Rote Liste. 01.2014 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
10. Fachinformation Clarium ® 50 mg (Desitin) (Stand April 2014) [Online]. In: Rote Liste. 04.2014 [Zugriff am 05.12.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
11. Fachinformation Apomorphin-Archimedes 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung (Archimedes) (Stand Januar 2010) [Online]. In: Rote Liste. 01.2010 [Zugriff am 20.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
12. Fachinformation Comtess 200 mg Filmtabletten (Orion Pharma) (Stand Januar 2013) [Online]. In: Rote Liste. 01.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
13. Fachinformation Tasmar 100 mg Filmtabletten (MEDA Pharma GmbH & Co. KG) (Stand März 2013) [Online]. In: Rote Liste. 03.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
14. Fachinformation AZILECT® 1 mg Tabletten (TEVA) (Stand November 2013) [Online]. In: Rote Liste. 11.2013 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
15. Fachinformation SELEGILIN-TEVA® 5 mg/- 10 mg Tabletten (TEVA) (Stand Februar 2008) [Online]. In: Rote Liste. 02.2008 [Zugriff am 19.11.2014]. URL: <http://www.rote-liste.de/>.
16. Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report 2014. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014, 2014.

17. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIDO). Amtlicher ATC-Code [Online]. In: Wissenschaftliches Institut der AOK. 2014 [Zugriff am 04.12.2014]. URL: http://wido.de/amtl_atc-code.html.
18. Glossar (IFA) [Online]. In: Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA). [Zugriff am 05.06.2014]. URL: <http://www.ifaffm.de/de/glossar.html#glossar-P>.
19. Levodopa Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
20. Levodopa/Carbidopa/Entacapon AbZ 75/18,75/200mg [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.12.2014 [Zugriff am 20.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
21. Levocarb 200/50 1A Pharma Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
22. Ropinirol Hormosan 4 mg Retardtabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.08.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
23. Pramipexol Heumann 1,1 mg Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
24. Neupro 6 mg/24 h transdermale Pflaster [Online]. In: Lauer-Taxe. 15.12.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
25. Apomorphin neuraxpharm Amp.10mg/ml 5ml [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
26. Azilect 1mg Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.01.2015 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
27. Selegilin Teva 5 mg Tabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
28. Trivastal 50 mg Retardtabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 15.12.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
29. Entacapon neuraxpharm 200mg Filmtabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 01.06.2014 [Zugriff am 01.09.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.

30. Tasmar 100 mg Filmtabletten [Online]. In: Lauer-Taxe. 15.07.2014 [Zugriff am 09.01.2015]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapo-infosystem/>.
31. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen [Online]. In: Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014 [Zugriff am 04.12.2014]. URL: [http://www.sindbad-mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/05eeae248ddcffddc1257d65002fd934/\\$FILE/EBM_2014_Q-IV.pdf](http://www.sindbad-mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/05eeae248ddcffddc1257d65002fd934/$FILE/EBM_2014_Q-IV.pdf).
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). EBM-Kalkulation auf dem Prüfstand - Erster Schritt: Einheitlicher Punktwert von 10 Cent ab Oktober [Online]. In: Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013 [Zugriff am 04.12.2014]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/2013_09_03_Praxisinformation_Punktwert_10_Cent.pdf.
33. Newron Pharmaceuticals SpA. Clinical Study Report. Study 018. A Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Month Extension Study to Determine the Efficacy and Safety of a Low (50 mg/day) and High (100 mg/day) Dose of Safinamide, as Add-on Therapy, in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease with Motor Fluctuations, Treated with a Stable Dose of Levodopa and Who May Be Receiving Concomitant Treatment with Stable Doses of a Dopamine Agonist, and/or an Anticholinergic. 11.01.2013.
34. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25 Suppl 1:S98-103.
35. Negre-Pages L, Regragui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord* 2008;23(10):1361-9.
36. Decision Resources. Parkinson's Disease - April 2015 (Cognos Study). 04.2015.
37. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010;68(1):18-27.
38. IMS medical data Dec 2014. 2014.
39. IMS WRP sell-in data - retail channel. 2014.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-063. Safinamid zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndromes. 11.11.2014.
41. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie (AWMF Leitlinie, Register-Nr. 030-010) [Online]. In: DGN Online. 09.2012 [Zugriff am 03.12.2014]. URL: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2346-11-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie.html>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Safinamid (XADAGO®) wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) [1] entnommen.

Anwendungsgebiete

XADAGO® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (L-Dopa) (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit XADAGO® sollte mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden.

Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte die nächste Dosis am folgenden Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Anwendung von Safinamid bei Patienten im Alter über 75 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von XADAGO® ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die niedrigere Dosis von 50 mg/Tag wird für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen. Schreitet die Leberfunktionsstörung vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte XADAGO® abgesetzt werden (siehe 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Safinamid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

XADAGO® sollte mit Wasser eingenommen werden.

XADAGO® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern oder gleichzeitige Behandlung mit Pethidin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Anwendung bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Patienten mit Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erblich bedingter Retinopathie oder schwerer progressiver diabetischer Retinopathie (siehe Abschnitte 4.4 und Abschnitt 5.3 des SmPC).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeiner Warnhinweis

Im Allgemeinen kann XADAGO® zusammen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden, sofern besonderes Augenmerk auf die serotonergen Symptome gelegt wird. Insbesondere sollte die gleichzeitige Anwendung von XADAGO® und Fluoxetin oder Fluvoxamin vermieden werden oder diese Arzneimittel sollten, sofern eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, in niedriger Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit XADAGO® in Betracht gezogen werden.

Zwischen dem Absetzen von XADAGO® und dem Beginn einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin müssen mindestens 7 Tage liegen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)

Eingeschränkte Leberfunktion

Vorsicht ist geboten, wenn eine Behandlung mit XADAGO® bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion eingeleitet wird. Schreitet die Einschränkung der Leberfunktion vom mittelschweren ins schwere Stadium fort, sollte XADAGO® abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, „4.3 und Abschnitt 5.2 des SmPC).

Potenzial für eine Netzhautdegeneration bei Patienten mit gegenwärtiger oder anamnestisch bekannter Netzhauterkrankung

XADAGO® darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer ophthalmologischen Vorgeschichte, die das Risiko von potenziellen Wirkungen auf die Netzhaut erhöhen könnte (z. B. Albinismus-Patienten, Patienten mit positiver Familienanamnese für Netzhauterkrankungen, Retinitis pigmentosa, aktive Retinopathie oder Uveitis), siehe Abschnitte 4.3 und Abschnitt 5.3. des SmPC.

Impulskontrollstörungen (IKS)

Impulskontrollstörungen können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-Agonisten und/oder dopaminergen Therapien behandelt werden. Auch bei Anwendung anderer MAO-Hemmer wurden bereits Fälle von IKS berichtet. Safinamid wurde bisher nicht mit einem zunehmenden Auftreten von IKS in Verbindung gebracht.

Patienten und Betreuer sollten besonders auf die verhaltensbezogenen Symptome von IKS aufmerksam gemacht werden, die bei mit MAO-Hemmern behandelten Patienten beobachtet wurden, z.B. Fälle von Zwangshandlungen, Zwangsgedanken, Spielsucht, verstärkter Libido, Hypersexualität, impulsivem Verhalten und zwanghaftem Ausgeben von Geld oder Kaufsucht.

Dopaminerge Nebenwirkungen

Wenn Safinamid als Begleittherapie zu Levodopa angewendet wird, können sich die Nebenwirkungen von Levodopa verstärken, eine bereits vorliegende Dyskinesie kann sich verschlimmern und eine Reduktion der Levodopa-Dosis erfordern. Diese Wirkung zeigte sich nicht, wenn Safinamid im frühen Parkinson-Stadium zusätzlich zu Dopamin-Agonisten angewendet wurde.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln *in vivo* und *in vitro*

MAO-Hemmer und Pethidin

XADAGO® darf nicht zusammen mit anderen MAO-Hemmern (z.B. Moclobemid) angewendet werden, da das Risiko einer nicht-selektiven MAO-Hemmung bestehen könnte, die möglicherweise zu einer hypertensiven Krise führt (siehe Abschnitt 4.3).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Pethidin und MAO-Hemmern berichtet. Da es sich hierbei um eine Wirkung der Arzneimittelklasse handeln kann, ist die gleichzeitige Anwendung von XADAGO® und Pethidin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen Berichte zu Arzneimittel-Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika vor. Im Hinblick auf die MAO-hemmende Wirkung von Safinamid ist bei der gleichzeitigen Anwendung von XADAGO® und Sympathomimetika, wie sie in nasalen und oralen Dekongestiva oder in Erkältungspräparaten mit Ephedrin oder Pseudoephedrin vorkommen, Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Dextromethorphan

Es liegen Berichte zu Arzneimittel-Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan und nicht-selektiven MAO-Hemmern vor. Im Hinblick auf die MAO-hemmende Wirkung von Safinamid wird die gleichzeitige Anwendung von XADAGO® und Dextromethorphan nicht empfohlen; wenn eine gleichzeitige Behandlung erforderlich ist, ist bei der Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Antidepressiva

Die gleichzeitige Anwendung von XADAGO® und Fluoxetin oder Fluvoxamin sollte vermieden werden (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“); diese Vorsichtsmaßnahme basiert auf dem – wenn auch seltenen – Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. dem Serotoninsyndrom), die bei der Anwendung von SSRI und Dextromethorphan zusammen mit MAO-Hemmern vorgekommen

sind. Gegebenenfalls sollte bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden. Eine Auswaschphase entsprechend fünf Halbwertszeiten des zuvor angewendeten SSRI sollte vor Einleitung der Behandlung mit XADAGO® in Betracht gezogen werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI), trizyklischen/tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Im Hinblick auf die selektive und reversible MAO-B-hemmende Aktivität von Safinamid können Antidepressiva zwar angewendet werden, sollten aber in der niedrigsten erforderlichen Dosis angewendet werden.

Wechselwirkung von Tyramin und Safinamid

Die Ergebnisse einer Studie mit intravenöser Gabe und zweier kurzer Tyramin-Challenge-Studien mit oraler Gabe sowie die Ergebnisse zweier Beobachtungsstudien mit Parkinson-Patienten unter Dauertherapie, die zuhause nach den Mahlzeiten den Blutdruck kontrollierten, zeigten keinen klinisch signifikanten Blutdruckanstieg. Auch drei therapeutische Studien, die mit Parkinson-Patienten ohne Tyramin-Restriktion durchgeführt wurden, erbrachten keinen Nachweis für Potenzierungseffekte durch Tyramin. XADAGO® kann daher ohne Ernährungseinschränkung hinsichtlich Tyramin sicher angewendet werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln *in vivo* und *in vitro*

Bei Parkinson-Patienten, die Safinamid als Begleittherapie zur chronischen Anwendung von L-Dopa und/oder DA-Agonisten erhielten, zeigte sich keine Wirkung auf die Clearance von Safinamid und die Behandlung mit Safinamid änderte das pharmakokinetische Profil von gleichzeitig angewendetem L-Dopa nicht.

In einer *in-vivo*-Studie zu Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Ketoconazol, zeigte sich keine klinisch relevante Wirkung auf den Safinamid-Spiegel. Studien am Menschen zur Untersuchung der Wechselwirkung von Safinamid mit CYP1A2- und CYP3A4-Substraten (Koffein und Midazolam) zeigten keinerlei klinisch signifikante Wirkungen auf das pharmakokinetische Profil von Safinamid. Dies stimmt mit den *in-vitro*-Tests überein, bei denen keine bedeutsame CYP-Induktion oder –Hemmung durch Safinamid beobachtet wurde, und es zeigte sich, dass CYP-Enzyme eine untergeordnete Rolle in der Biotransformation von Safinamid spielen (siehe Abschnitt 5.2. des SmPC). Safinamid kann BCRP vorübergehend hemmen. Daher sollte zwischen der Anwendung einer Dosis Safinamid und Arzneimitteln, die BCRP-Substrate mit $T_{\max} \leq 2$ Stunden sind (z. B. Pitavastatin, Pravastatin, Ciprofloxacin, Methotrexat, Topotecan, Diclofenac oder Glyburid) ein Zeitintervall von 5 Stunden eingehalten werden.

Safinamid wird fast ausschließlich über Metabolisierung eliminiert, dies wird hauptsächlich durch bisher nicht näher beschriebene Amidasen mit hoher Kapazität vermittelt. Safinamid

wird vorwiegend über den Urin, ausgeschieden. In humanen Lebermikrosomen (HLM) scheint der Schritt der N-Dealkylierung von CYP3A4 katalysiert zu werden, da die Clearance von Sildenafil in HLM um 90 % vom Ketoconazol gehemmt wurde. Es gibt auf dem Markt derzeit keine Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie klinisch signifikante Arzneimittel-Wechselwirkungen durch die Hemmung oder Induktion von Amidase-Enzymen verursachen.

Der Metabolit NW-1153 ist in klinisch relevanten Konzentrationen ein Substrat für OAT3. Arzneimittel, die OAT3 hemmen und als Begleitmedikation zu Sildenafil angewendet werden, können die Clearance von NW-1153 vermindern und so die systemische Exposition erhöhen. Die systemische Exposition von NW-1153 ist niedrig (1/10 des ursprünglichen Sildenafil). Diese potenzielle Erhöhung ist höchstwahrscheinlich nicht klinisch relevant, da NW-1153, das erste Produkt auf dem Stoffwechselweg, zu sekundären und tertiären Metaboliten weiter transformiert wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

XADAGO® sollte Frauen im gebärfähigen Alter nicht angewendet werden, es sei denn dass eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet wird.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten zur Sildenafil-Exposition während der Schwangerschaft vor. In tierexperimentelle Studien haben sich unter Sildenafil Nebenwirkungen während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 des SmPC). Frauen im gebärfähigen Alter ist anzuraten, während der Sildenafil-Therapie nicht schwanger zu werden. XADAGO® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist zu erwarten, dass Sildenafil in die Muttermilch ausgeschieden wird, da bei Rattenbabys, die Sildenafil über die Muttermilch ausgesetzt waren, Nebenwirkungen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3 des SmPC). Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. XADAGO® sollte bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Safinamid mit Nebenwirkungen auf die Reproduktionsleistung der weiblichen Ratte und die Spermienqualität in Verbindung steht. Die Fertilität der männlichen Ratte wird nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 des SmPC).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

XADAGO® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten vor der Bedienung von gefährlichen Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeugen, gewarnt werden, solange sie sich noch nicht ausreichend sicher sind, dass XADAGO® sie nicht beeinträchtigt.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von XADAGO® basiert auf dem klinischen Entwicklungsprogramm mit über 3000 Probanden, von denen über 500 länger als zwei Jahre behandelt wurden.

Es ist bekannt, dass schwerwiegende Nebenwirkungen bei der gleichzeitigen Anwendung von SSRIs, SNRIs, trizyklischen / tetrazyklischen Antidepressiva und MAO-Hemmern auftreten, z.B. hypertensiven Krise (hoher Blutdruck, Kollaps), malignes neuroleptisches Syndrom (Verwirrtheit, Schwitzen, Muskelrigidität, Hyperthermie, CPK-Anstieg), Serotonin Syndrom (Verwirrtheit, Hypertonie, Muskelsteifigkeit, Halluzinationen) und Hypotonie. Es liegen Berichte über Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von MAO-Hemmern und Sympathomimetika vor.

Impulskontrollstörungen; Spielsucht, gesteigerte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Ausgeben von Geld oder Kaufsucht, Essattacken (Binge-Eating) und zwanghaftes Essen können bei Patienten während der Behandlung mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehende Tabelle (Tabelle 3-34) umfasst alle Nebenwirkungen in klinischen Studien, bei denen ein Zusammenhang in Betracht gezogen wurde.

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit anhand der folgenden Konventionen geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-34: Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Harnwegsinfektionen	Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfektion, Virusinfektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Basalzellenkarzinom	Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhoische Keratose, Hautpapillom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Leukopenie, Anomalie der roten Blutkörperchen	Eosinophilie, Lymphopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöhter Appetit, Hypercholesterolämie, Hyperglykämie	Kachexie, Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszustände, Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstörungen	Zwangsstörungen, Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverlust, Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeitige Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidgedanken
Erkrankungen des		Dyskinesie,	Parästhesie,	Koordinationsstörungen,

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Nervensystems		Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen , Parkinson-Krankheit	Gleichgewichtsstörungen , Hypoästhesie, Dystonie, Kopfbeschwerden, Dysarthrie, Synkopen, Kognitive Störungen	Aufmerksamkeitsstörungen, Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-Legs-Syndrom, Sedierung
Augenerkrankungen		Katarakt	Visustrübung Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrankungen der Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom	Amblyopie, Chromatopsie, diabetische Retinopathie, Erythroptie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteigerte Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen			Herzklopfen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien	Myokardinfarkt
Gefässerkrankungen		Orthostatische Hypotonie	Hypertonie, Hypotonie, Krampfadern	Arterieller Spasmus Arteriosklerose, hypertensive Krise
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe	Bronchospasmus, Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen, oropharyngealer Spasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Verstopfung, Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatitis	Magengeschwür, Würgen, Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen				Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hyperhidrose, allgemeiner Juckreiz, Photosensibilität, Erythem	Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenoid Keratose, nächtliches Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstörungen, Psoriasis, seborrhoische Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasmen, Muskelrigidität, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl der Schwere	Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwellungen, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nykturie, Dysurie	Harndrang Polyurie, Pyurie, verzögerter Harnfluss
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion	benigne Prostatahyperplasie, Erkrankungen der Brust, Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Fatigue, Asthenie, Gangstörungen, peripheres Ödem, Schmerzen, Hitzegefühl	verminderte Arzneimittelwirksamkeit, Arzneimittelunverträglichkeit, Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis
Untersuchungen			Gewichtszunahme, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Triglyceride im Blut erhöht, Blutzuckerspiegel erhöht, Harnstoff im Blut erhöht,	Kalzium im Blut erniedrigt, Kalium im Blut erniedrigt, Cholesterin im Blut erniedrigt, erhöhte Körpertemperatur, Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG,

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
			alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bikarbonat im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, EKG mit verlängerter QT-Zeit, anomaler Leberfunktionstest, anomale Urinanalysewerte, erhöhter Blutdruck, erniedrigter Blutdruck, anomaler ophthalmologischer Diagnosetest	Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, International Normalized Ratio-Wert (Quick-Test) erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt, Blutplättchenzahl erniedrigt, Lipoprotein niedriger Dichte erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze	Fußfraktur	Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems
Soziale Umstände				Spielsucht

Beschreibung von ausgewählten Arzneimittelnebenwirkungen

Die während der Behandlung am häufigsten berichtete Nebenwirkung von Safinamid war Dyskinesie, wenn es in Kombination mit L-Dopa allein oder in Kombination mit anderen PK-Arzneimitteln angewendet wurde. Dyskinesie trat früh während der Behandlung auf, wurde als „schwerwiegend“ eingestuft, führte bei sehr wenigen Patienten (ca. 1,5%) zum Therapieabbruch und erforderte keine Dosisreduktion bei den Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Bei einem Patienten mit Verdacht auf Einnahme von mehr als der verordneten Tagesdosis von 100 mg über einen Monat wurden Symptome von Verwirrtheit, Schläfrigkeit,

Vergesslichkeit und erweiterte Pupillen berichtet. Diese Symptome klangen nach Absetzen des Arzneimittels ohne Folgen ab.

Die zu erwartenden Ereignisse oder Symptome nach absichtlicher oder unabsichtlicher Überdosierung von XADAGO® entsprechen vermutlich seinem pharmakodynamischen Profil: MAO-B-Hemmung mit aktivitätsabhängiger Hemmung der Na⁺-Kanäle. Zu den Symptomen einer übermäßigen MAO-B-Hemmung (Erhöhung des Dopaminspiegels) könnten Hypertonie, lageabhängige Hypotonie, Halluzinationen, Agitiertheit, Übelkeit, Erbrechen und Dyskinesien zählen.

Ein Sabinamid-Antidot oder eine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Sabinamid ist nicht bekannt. Im Falle einer beträchtlichen Überdosis sollte die XADAGO®-Behandlung abgebrochen und nach klinischer Indikation eine unterstützende Behandlung erfolgen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Entsprechend den Angaben in Anhang IIB des EPAR (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) ist XADAGO® ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel [1].

Die folgenden Angaben zu Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Sabinamid (XADAGO®) wurden dem Anhang IIC des EPAR entnommen [1]

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend. Der EPAR für Sildenafil (XADAGO®) enthält keinen Anhang IV. Alle Angaben zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Sildenafil finden sich in Abschnitt 3.4.4.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben zu Maßnahmen zur Risikominimierung wurden dem Anhang IID des EPAR entnommen [1].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden den Anhängen I, IIB, IIC und IID des EPAR sowie dem Risk-Management-Plan entnommen [1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EPAR - Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Xadago [Online]. In: European Medicines Agency (EMA). 2015 [Zugriff am 13.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002396/WC500184965.pdf.