

IQWiG-Berichte – Nr. 332

Safinamid
(Addendum zum Auftrag A15-18)

Addendum

Auftrag: A15-41
Version: 1.1
Stand: 29.10.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Safinamid (Addendum zum Auftrag A15-18)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.09.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-41

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Katrin Nink
- Ulrich Grouven
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Safinamid, Parkinson Krankheit, Nutzen, Nutzenbewertung

Keywords: Safinamide, Parkinson Disease, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Änderungen in Version 1.1.....	1
2 Nachgereichte Unterlagen des pU und ihre Relevanz für das vorliegende Addendum	2
2.1 Auswertungen unter Einbezug der Studie BIA-91067-301	2
2.2 Weitere nachgereichte Auswertungen	2
3 Nutzenbewertung.....	4
3.1 Fragestellung	4
3.2 Studienpool	4
3.2.1 Eingeschlossene Studien	4
3.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	7
3.3.1 Eingeschlossene Endpunkte	7
3.3.2 Verzerrungspotenzial.....	10
3.3.3 Ergebnisse.....	12
3.3.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren	27
3.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	27
3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	29
3.5 Liste der eingeschlossenen Studien.....	31
4 Literatur	33
Anhang A – Ergebnisse zum Einfluss der Begleitmedikation in der Studie SETTLE	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon	5
Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: Intervention vs. Vergleich	7
Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon	9
Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich: Intervention vs. Vergleich	11
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon	13
Tabelle 6: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon	17
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Safinamid vs. Entacapon	28
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Safinamid im Vergleich zu Entacapon	29
Tabelle 9: Safinamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Analyse einer möglichen Effektmodifikation durch die Begleitbehandlung (Entacapon zu Studienbeginn) für den Endpunkt „on“-Zeit in der Studie SETTLE	35
Abbildung 2: Analyse einer möglichen Effektmodifikation durch die Begleitbehandlung (Entacapon zu Studienbeginn) für den Endpunkt „off“-Zeit in der Studie SETTLE.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.09.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-18 (Safinamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V[1]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der G-BA hat daher das IQWiG beauftragt zu prüfen, ob unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Unterlagen sowie der Korrektur der Angaben zur Studie BIA-91067-301 der im Dossier durch den pU vorgelegte indirekte Vergleich für eine Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist.

In seiner Bewertung hatte das IQWiG den Studienpool des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs von Safinamid gegenüber Entacapon als nicht ausreichend informiert bewertet, da die Studie BIA-91067-301 nicht eingeschlossen war. Hierbei handelte es sich auf Basis der vorhandenen Literatur um eine 1-Jahres-Studie zum Vergleich von Entacapon gegenüber Placebo ([2], Datenstand: 06.01.2015, Zugriffsdatum: 22.06.2015). Zwischenzeitlich hat der Sponsor der Studie BIA-91067-301 im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens richtiggestellt, dass die Beobachtungsdauer dieser Studie für den Vergleich von Entacapon gegenüber Placebo nur 14 bis 15 Wochen betragen hat und seine Angaben zu den Ergebnissen der Studie im Studienregister ClinicalTrials.gov korrigiert ([2,3], Datenstand: 01.09.2015). Aufgrund der korrigierten Angaben ist der ursprünglich vom pU in seinem Dossier vorgelegte Studienpool [4] für den indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon als vollständig anzusehen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

1.1 Änderungen in Version 1.1

Die vorliegende Version 1.1 vom 29.10.2015 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 15.10.2015. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten: in Abschnitt 3.2.1 wurden unter der Zwischenüberschrift Begleitmedikation im Fließtext die Angaben zum Anteil der Patienten in den Safinamid-Studien, die Entacapon als Bestandteil ihrer Basismedikation erhalten haben, korrigiert. Im daran anschließenden Abschnitt wurde ergänzt, dass die Auswertungen zur Effektmodifikation durch die Begleitmedikation ausschließlich Entacapon zu Studienbeginn berücksichtigen. Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

2 Nachgereichte Unterlagen des pU und ihre Relevanz für das vorliegende Addendum

Der pU hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme folgende Unterlagen und ergänzende Auswertungen nachgereicht [5].

2.1 Auswertungen unter Einbezug der Studie BIA-91067-301

Der pU hat Auswertungen unter Berücksichtigung der vermeintlichen 1-Jahres-Daten der Studie BIA-91067-301 vorgelegt und einen indirekten Vergleich gegenüber den Daten zum Zeitpunkt 48 Wochen der Safinamid-Studie 018 berechnet.

Der Sponsor der Studie BIA-91067-301 hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens richtiggestellt, dass die Beobachtungsdauer dieser Studie für den Vergleich von Entacapon gegenüber Placebo nicht 1 Jahr, sondern lediglich 14 bis 15 Wochen betragen hat. Damit ist die Studie gemäß den Einschlusskriterien der Fragestellung der Dossierbewertung (Mindeststudiendauer 24 Wochen) nicht relevant und der ursprünglich vom pU in seinem Dossier vorgelegte Studienpool [4] für den indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon als vollständig anzusehen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen unter Einbezug der Studie BIA-91067-301 sind daher für die Bewertung des indirekten Vergleichs im vorliegenden Addendum nicht relevant.

2.2 Weitere nachgereichte Auswertungen

In der ursprünglichen im Dossier vorgelegten Meta-Analyse der Safinamid-Studien berücksichtigte der pU aus der Studie 016/018 2 Dosis-Arme (50 mg und 100 mg) jeweils im Vergleich mit dem Placebo-Arm der Studie. Dieses Vorgehen war nicht adäquat, da die Daten des Placebo-Arms doppelt in die Auswertung eingingen und somit aufgrund der höheren Fallzahlen zu einer fälschlich erhöhten Präzision der Ergebnisse führten.

Im Rahmen der Stellungnahme legt der pU neue Analysen basierend auf gemischten linearen Modellen vor, in denen mit einberechnet wurde, dass in beiden Vergleichen dieselbe Placebo-Gruppe verwendet wurde. Zudem hat der pU Heterogenität zwischen den unterschiedlichen Dosierungen und zwischen den Studien untersucht. Die Methodik und die Ergebnisse dieser Analysen sind aus den eingereichten Unterlagen nicht ausreichend nachvollziehbar. So berechnet der pU beispielsweise für den Endpunkt Übelkeit – entgegen seinen ursprünglichen Analysen – einen signifikanten p-Wert für den Test auf Heterogenität bei augenscheinlich homogener Datenlage.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher primär die ursprünglich im Dossier präsentierten Auswertungen herangezogen. Das Problem der doppelten Berücksichtigung der Placebo-Gruppe in diesen Auswertungen, welches wie oben beschrieben in zu schmalen Konfidenzintervallen resultiert, wurde wie folgt adressiert. Bei signifikanten Ergebnissen eines indirekten Vergleichs wurden zur Überprüfung der Robustheit eigene Berechnungen durchgeführt. Dies betraf die Endpunkte Übelkeit und Diarrhoe. Die Berechnung der relativen

Risiken für die Studien 016 und SETTLE erfolgte auf Basis der rohen Raten. Die Placebo-Gruppe der Studie 016 wurde auf die beiden Dosis-Arme der Studie aufgeteilt, d. h. die Behandlungseffekte für die Dosis-Arme 50 mg und 100 mg wurden jeweils basierend auf der halben Patienten- und Ereigniszahl der Placebo-Gruppe berechnet [6].

3 Nutzenbewertung

3.1 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln).

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den Alternativen den COMT-Hemmer Entacapon als Vergleichstherapie.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Bewertung sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen eingeschlossen werden.

3.2 Studienpool

Eine Beschreibung der Informationsbeschaffung findet sich in der Dossierbewertung zu Safinamid [1].

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon vor.

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [7] von Safinamid gegenüber Entacapon mit Placebo als Brückenkomparator durch. Nach Korrektur der veröffentlichten Angaben zu der Studie BIA-91067-301 durch den Sponsor (siehe Abschnitt 1), gibt es keine Hinweise darauf, dass der Studienpool des pU unvollständig ist.

3.2.1 Eingeschlossene Studien

Der pU schließt für seinen indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein (siehe Tabelle 1): 2 Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE, Zulassungsstudien des pU) und 4 Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Damit liegen für die Fragestellung Daten aus Studien mit einer Dauer von 24 Wochen vor.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studien mit Safinamid			
Studie 016	ja	ja	nein
SETTLE	ja	ja	nein
Studien mit Entacapon			
CSG	nein	nein	ja
NSG	nein	nein	ja
PSG	nein	nein	ja
UK-IESG	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Eine Beschreibung der Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien sowie der Interventionen und der Patientencharakteristika finden sich in der Dossierbewertung zu Safinamid [1].

Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien

Die in einen indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien müssen die Ähnlichkeitsannahme erfüllen. Das heißt, dass sie bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sein sollten [8]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden, sondern wird mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien geprüft. Eine ausführliche Beschreibung der Ähnlichkeitsprüfung findet sich in der Dossierbewertung zu Safinamid [1]. Aufgrund der begrenzten Informationen in den Publikationen der Entacapon-Studien ließ sich die Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht für alle betrachteten Kriterien vollständig beurteilen. Insgesamt zeigten sich auf Basis der vorliegenden Informationen auf Patientenebene (Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Schwere der Erkrankung und Studienabbrecher) wie auch auf Interventionsebene keine so großen Unterschiede, dass eine grundsätzliche Vergleichbarkeit infrage gestellt wäre.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Safinamid- und den Entacapon-Studien beruht im Zeitpunkt ihrer Durchführung. So wurden die Safinamid-Studien zwischen 2007 und 2012 durchgeführt, während die Entacapon-Studien bereits bedeutend älter sind. Genaue Informationen zu den entsprechenden Zeiträumen liegen zwar nicht für alle Studien vor, die Publikationen stammen jedoch aus den Jahren 1996 bis 2003.

Begleitmedikation

In allen 6 eingeschlossenen Studien wurden Safinamid oder Entacapon jeweils in Kombination mit einer stabilen Levodopa-Dosis eingesetzt. Die Kombination mit weiteren Parkinsonmitteln war ebenfalls erlaubt und die Mehrzahl der Patienten in allen eingeschlossenen Studien hat neben Levodopa weitere Parkinsonmittel in der Basismedikation erhalten. In den Entacapon-Studien kamen am häufigsten Dopaminagonisten und Selegelin zum Einsatz. In den beiden Safinamid-Studien waren Dopaminagonisten die mit Abstand häufigste Begleitmedikation zusätzlich zu Levodopa. Zudem war in den Safinamid-Studien auch Entacapon Bestandteil der Basismedikation: In der Studie SETTLE erhielten 47 % der Patienten und in der Studie 016 38 % der Patienten begleitend Entacapon. Dabei ist aufgrund der unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführung nachvollziehbar, dass jeweils unterschiedliche Substanzen für die Basismedikation zur Verfügung standen.

Für die Studie SETTLE standen für den primären Endpunkt „on“-Zeit sowie den sekundären Endpunkt „off“-Zeit im Studienbericht Auswertungen zu einer möglichen Effektmedikation durch die Basismedikation zur Verfügung. Dabei zeigten sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eine Begleitmedikation mit Entacapon (siehe Anhang A). Die Auswertungen zur Effektmodifikation durch die Begleitmedikation berücksichtigen allerdings ausschließlich Entacapon zu Studienbeginn. Entacapon wird in der vorliegenden Bewertung als Teil der Begleitmedikation in den Safinamid-Studien betrachtet. Aufgrund der begrenzten Informationen der Studienpublikationen ist ein möglicher Einfluss der Begleitmedikation auf den Behandlungseffekt für die Entacapon-Studien hingegen nicht geklärt.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 2 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: Intervention vs. Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studien mit Safinamid							
Studie 016	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SETTLE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studien mit Entacapon							
CSG	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NSG	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch ^a
PSG	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch ^b
UK-IESG	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch ^b
a: Es fehlen Informationen zur Randomisierungsmethode und Verdeckung der Gruppenzuteilung.							
b: Es fehlen Informationen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial der Studien PSG und UK-IESG wird abweichend von der Einschätzung des pU aufgrund der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung als hoch eingestuft.

3.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

3.3.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Veränderung der „on“-Zeit
 - Veränderung der „off“-Zeit
 - Symptomatik: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) Teil I (Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung)
 - Symptomatik: UPDRS Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens)
 - Symptomatik: UPDRS Teil III (Motorik)

- Symptomatik: UPDRS Teile I bis III
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Dyskinesien
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
 - Übelkeit (Preferred Term [PT])
 - Diarrhö (PT)
 - Erbrechen (PT)
 - Abdominalschmerz (PT)
 - Obstipation (PT)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. Der pU hat in seine Auswertungen alle dokumentierten spezifischen UE eingeschlossen. Hiervon abweichend erfolgte für die vorliegende Bewertung eine Auswahl spezifischer UE auf Basis der Häufigkeit sowie der Unterschiede zwischen den Interventions- und den Kontrollgruppen unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Hierbei wurden verschiedene PTs aus der System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes identifiziert. Da keine umfassende Operationalisierung gastrointestinaler Ereignisse vorlag, wurden in der vorliegenden Bewertung alle PTs aus dem Bereich der Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes betrachtet, für die dokumentierte Ereignisse vorlagen.

Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	Veränderung der „on“-Zeit	Veränderung der „off“-Zeit	UPDRS Teil I ^a	UPDRS Teil II ^b	UPDRS Teil III ^c	UPDRS Teil I-III	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Dyskinesien	Übelkeit	Diarrhö	Erbrechen	Abdominalschmerz	Obstipation
Studien mit Safinamid																
Studie 016	●	● ^d	●	●	●	●	●	○ ^e	○ ^e	●	○ ^f	●	●	○ ^g	●	●
SETTLE	●	● ^d	●		●	●		○ ^e	○ ^e	●	○ ^f	●	●	○ ^g	●	●
Studien mit Entacapon																
CSG	●	●	●		●	●				● ^h	○ ^f	● ^h	● ^h	○ ^g	● ^h	● ^h
NSG		●	●	●	●	●	●			●	○ ^f	●	●		●	
PSG				●	●	●	●			●	○ ^f	●		○ ^g		●
UK-IESG	●	●	●	●	●	●	●				○ ^f	●	●		●	●
<p>a: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung b: Aktivitäten des täglichen Lebens c: Motorik d: Veränderung der mittleren täglichen gesamten „on“-Zeit. Im Dossier wurde der Endpunkt für die Safinamid Studien anders operationalisiert als ursprünglich geplant. Geplant war „on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien. Im indirekten Vergleich wertet der pU „on“-Zeit ohne Dyskinesien plus „on“-Zeit mit geringfügigen Dyskinesien plus „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien aus. Der Patient zeigte in einer „on“-Phase die entsprechend seiner Krankheitsphase von ihm erwarteten Funktionen, ungeachtet dessen, ob Dyskinesien auftraten. e: Endpunkt nur in den Safinamid Studien vorhanden, daher kann er nicht im indirekten Vergleich bewertet werden. f: Unterschiedliche Operationalisierungen in den Safinamid und Entacapon Studien, daher kann der Endpunkt im indirekten Vergleich nicht bewertet werden. g: Endpunkt nicht in allen Entacapon Studien berichtet, mögliche Verzerrung durch Publication bias. Daten zu spezifischen UE wurden nur herangezogen, wenn aus mindestens 3 Entacapon-Studien Daten vorlagen. h: Daten für die Schadenendpunkte nur für die Gesamtpopulation vorhanden. Da die relevante Teilpopulation (Patienten mit Fluktuationen) > 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; vs.: versus ● Ergebnisse vorhanden; ○ Ergebnisse vorhanden, aber nicht verwertbar</p>																

Daten zu Dyskinesien nicht verwertbar

Dyskinesien gehören zu den zentralen Komplikationen der Parkinsontherapie und stellen daher einen wichtigen Endpunkt für die Bewertung von Parkinsonmedikamenten dar. Um Dyskinesien zu erfassen, stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung, die unterschiedlich

gut validiert sind [9]. In den Safinamid-Studien hat der pU Dyskinesien mittels der Dyskinesia Rating Scale sowie der UPDRS Teil IV untersucht. In den Entacapon-Studien wurde dieser Endpunkt jedoch nicht anhand von spezifischen Instrumenten erhoben. Der pU hat daher mit seinem Dossier Auswertungen zu Dyskinesien vorgelegt, die jeweils auf der Erfassung unerwünschter Ereignisse – erhoben über das PT „Dyskinesien“ – basieren. Diese Auswertungen sind jedoch für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar, da die Daten jeweils auf unterschiedlichen Operationalisierungen basieren. In den Safinamid-Studien 016 und SETTLE wurde jeweils der Anteil der Patienten betrachtet, bei denen Dyskinesien – erfasst mittels des MedDRA PT „Dyskinesien“ – aufgetreten sind. In den Entacapon-Studien beruhten die Angaben zu Dyskinesien hingegen auf abweichenden Operationalisierungen: In der Studie CSG umfasst die Operationalisierung neben Dyskinesien auch Hyperkinesien, in der Studie NSG wird hingegen die Verschlechterung und in der Studie UK-IESG die Zunahme von Dyskinesien erfasst. Für die Studie PSG ist die Operationalisierung in der Publikation nicht näher beschrieben. Im Placebo-Arm dieser Studie zeigt sich jedoch mit 32,4 % ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit Dyskinesien als in allen anderen Studien, in denen dieser Anteil auf der Entacapon-Seite zwischen 1,2 % (Studie NSG) und 26,0 % (Studie CSG) bzw. auf der Safinamid-Seite zwischen 5,5 % (SETTLE) und 12,6 % (Studie 016) schwankt. Damit spiegeln sich die unterschiedlichen Operationalisierungen auch in den Ergebnissen wieder. Hinzu kommt, dass sich selbst zwischen den beiden Safinamid-Studien Heterogenität für den Endpunkt Dyskinesien zeigt. Daher ist es nicht möglich, die vorliegenden Auswertungen zu Dyskinesien in den indirekten Vergleich einzuschließen und es liegen keine relevanten Auswertungen für diesen Endpunkt vor.

Ergänzend ist anzumerken, dass das Auftreten von Dyskinesien auch von der eingesetzten Levodopa-Dosis und den Möglichkeiten, diese während des Studienverlaufs anzupassen, abhängt. Dies war in den Studien jedoch in unterschiedlichem Umfang möglich. Dementsprechend lag die Levodopa-Dosis in allen Entacapon-Studien am Ende der Studie über dem Ausgangswert zu Studienbeginn. In den Safinamid-Studien war die Dosis hingegen entweder gesunken (Studie 016) oder nur geringfügig gestiegen (SETTLE). Dies beeinträchtigt die Interpretierbarkeit von Auswertungen zu Dyskinesien. Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwieweit die Interpretierbarkeit anderer Endpunkte beeinträchtigt ist.

Daten zu weiteren Endpunkten fehlen

Da aus den Entacapon-Studien keine Ergebnisse zu SUE und gesundheitsbezogener Lebensqualität vorliegen, können zu diesen beiden Endpunkten keine Aussagen getroffen werden.

3.3.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich: Intervention vs. Vergleich

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	Veränderung der „on“-Zeit	Veränderung der „off“-Zeit	UPDRS Teil I ^a	UPDRS Teil II ^b	UPDRS Teil III ^c	UPDRS Teil I-III	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Dyskinesien (UE)	Übelkeit	Diarrhö	Erbrechen	Abdominalschmerz	Obstipation
Studien mit Safinamid																	
Studie 016	N	N	N	N	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	- ^e	- ^e	N	- ^f	N	N	- ^f	N	N
SETTLE	N	N	N	N	- ^g	N	N	- ^g	- ^e	- ^e	N	- ^f	N	N	- ^f	N	N
Studien mit Entacapon																	
CSG	N	N	H ^d	H ^d	- ^g	H ^d	H ^d	- ^g	- ^e	- ^e	N	- ^f	N	N	- ^f	N	N
NSG	H ^h	- ^g	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	- ^e	- ^e	H ⁱ	- ^f	H ⁱ	H ⁱ	- ^g	H ⁱ	- ^g
PSG	H ^j	- ^g	- ^g	- ^g	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	- ^e	- ^e	H ⁱ	- ^f	H ⁱ	- ^g	- ^f	- ^g	H ⁱ
UK-IESG	H ^j	H ⁱ	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	H ^{d,i}	- ^e	- ^e	- ^g	- ^f	H ⁱ	H ⁱ	- ^g	H ⁱ	H ⁱ
a: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung b: Aktivitäten des täglichen Lebens c: Motorik d: ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt e: Für die Entacapon-Studien sind keine verwertbaren Daten vorhanden. Daher konnte der Endpunkt nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden. f: Daten nicht verwertbar. g: Endpunkt nicht erhoben / nicht berichtet. h: Es fehlen Informationen zur Randomisierungsmethode und Verdeckung der Gruppenzuteilung. i: Hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene. j: Es fehlen Informationen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus																	

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studien PSG und UK-IESG auf Studienebene folgt für diese Studien ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte. Der pU hat zudem das Verzerrungspotenzial für die Schadensendpunkte in der Studie CSG als hoch eingestuft, weil die Auswertungen auch Patienten ohne Fluktuationen umfassen. Abweichend hiervon wird das Verzerrungspotenzial der Schadensendpunkte in der

Studie CSG als niedrig eingestuft, da der Anteil der relevanten Patienten in der Studienpopulation über 80 % beträgt.

Möglicher Publikationsbias bei der Auswertung spezifischer Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu den spezifischen UE entstammen auf der Entacapon-Seite den Tabellen der häufigsten UE. Anders als auf der Safinamid-Seite liegt damit keine vollständige Darstellung aller UE vor. Dies führt dann zu einer potenziellen Verzerrung, wenn Ergebnisse zu spezifischen UE in der jeweiligen Publikation nicht berichtet werden, weil sie nicht zu den häufigsten UE gehören. So finden sich beispielsweise für das UE Erbrechen in den Publikationen der Studien NSG und UK-IESG keine Angaben. Das systematische Fehlen von Ergebnissen in den Auswertungen kann damit zu einer systematischen Verzerrung führen. Daher wurden die Daten zu spezifischen UE nur dann als verwertbar betrachtet, wenn für mindestens 3 von 4 Studien auf der Entacapon-Seite Daten vorlagen. Aus diesem Grund wurden die Daten für das UE Erbrechen nicht herangezogen.

3.3.3 Ergebnisse

Tabelle 5 und Tabelle 6 enthalten die Ergebnisse zum Vergleich von Safinamid mit Placebo und zum Vergleich von Entacapon mit Placebo sowie die Ergebnisse zu den auf diesen Studien basierenden adjustierten indirekten Vergleichen von Safinamid mit Entacapon. Die Daten aus Modul 4 des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt (siehe Abschnitt 2.2).

Da es sich um einen indirekten Vergleich nach Bucher handelt und keine direkt vergleichende Studie vorliegt, ist keine Überprüfung der Konsistenz möglich. Zudem besteht für 3 der 4 Studien auf der Entacapon-Seite ein hohes Verzerrungspotenzial. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Safinamid bzw. Entacapon		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Studien mit Safinamid					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	0 (0)	222	1 (0,5) ^{a, b}	
Safinamid 100 mg	224	5 (2,2) ^a	222	1 (0,5) ^{a, b}	
SETTLE	274	1 (0,4)	275	2 (0,7)	
Gesamt					
Studien mit Entacapon					
CSG	165	0 (0)	87	0 (0)	
NSG	85	k. A.	86	k. A.	
PSG	103	k. A.	102	k. A.	
UK-IESG	115	0 (0) ^c	57	0 (0)	
Gesamt					
Safinamid vs. Entacapon	Aufgrund fehlender Ereignisse / Angaben auf der Entacapon-Seite nicht berechenbar				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
Studien mit Safinamid					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	147 (65,9)	222	152 (68,5)	
Safinamid 100 mg	224	147 (65,6)	222	152 (68,5)	
SETTLE	274	186 (67,9)	275	190 (69,1)	
Studien mit Entacapon					
CSG	197 ^d	170 (86,3)	104 ^d	77 (74,0)	
NSG	85	k. A.	86	k. A.	
PSG	103	100 (97,0)	102	97 (95,0)	
UK-IESG	115	105 (91,3)	57	48 (84,2)	
SUE	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Safinamid bzw. Entacapon		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UE					
Studien mit Safinamid					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	11 (4,9)	222	11 (5,0)	0,92 [0,46; 1,84]; 0,610
Safinamid 100 mg	224	17 (7,6)	222	11 (5,0)	1,53 [0,73; 3,20]; 0,267 ^f
SETTLE	274	15 (5,5)	275	11 (4,0)	1,37 [0,64; 2,93] ^f ; 0,533
Gesamt					1,31 [0,79; 2,17]; 0,299 ^{f,h}
Studien mit Entacapon					
CSG	197 ^d	41 (20,8)	104 ^d	10 (9,6)	2,16 [1,13; 4,14]; k. A.
NSG	85	6 (7,1)	86	5 (5,8)	1,21 [0,39; 3,83]; k. A.
PSG	103	5 (4,9)	102	5 (4,9)	0,99 [0,30; 3,32]; k. A.
UK-IESG	115	k. A.	57	k. A.	k. A.
Gesamt					1,68 [1,01; 2,80]; 0,05
Safinamid vs. Entacapon^e					0,78 [0,38; 1,60] ^f ; 0,494 ^f
Dyskinesien	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				
Übelkeit					
Studien mit Safinamid					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	7 (3,1)	222	6 (2,7)	1,25 [0,51; 3,02]; 0,592
Safinamid 100 mg	224	8 (3,6)	222	6 (2,7)	1,17 [0,48; 2,84]; 0,724
SETTLE	274	16 (5,8)	275	15 (5,5)	1,10 [0,55; 2,21]; 0,840
Gesamt					1,13 [0,65; 1,96]; 0,671 ^{f,i}
Studien mit Entacapon					
CSG	197 ^d	20 (10,2)	104 ^d	5 (4,8)	2,11 [0,82; 5,46]; k. A.
NSG	85	17 (20,0)	86	7 (8,1)	2,46 [1,07; 5,62]; k. A.
PSG	103	16 (15,5)	102	5 (4,9)	3,17 [1,21; 8,33]; k. A.
UK-IESG	115	17 (14,8)	57	5 (8,8)	1,69 [0,65; 4,34]; k. A.
Gesamt					2,30 [1,45; 3,64]; < 0,001
Safinamid vs. Entacapon^e					0,49 [0,24; 1,01] ^f ; 0,052 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Safinamid bzw. Entacapon		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Diarrhö					
Studien mit Safinamid					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	3 (1,3)	222	4 (1,8)	0,85 [0,27; 2,68]; 0,721
Safinamid 100 mg	224	0 (0,0)	222	4 (1,8)	0,31 [0,07; 1,34]; 0,033
SETTLE	274	7 (2,6)	275	7 (2,5)	0,85 [0,27; 2,67]; 0,993
Gesamt					0,77 [0,32; 1,85]; 0,562 ^{f,k}
Studien mit Entacapon					
CSG	197 ^d	16 (8,1)	104 ^d	4 (3,8)	2,11 [0,72; 6,15]; k. A.
NSG	85	17 (20,0)	86	6 (7,0)	2,87 [1,19; 6,92]; k. A.
PSG	103	k. A.	102	k. A.	k. A.
UK-IESG	115	13 (11,3)	57	2 (3,5)	3,22 [0,75; 13,80]; k. A.
Gesamt					2,65 [1,43; 4,90]; 0,002
Safinamid vs. Entacapon^e					0,29 [0,10; 0,85] ^f ; 0,024 ^f
Erbrechen Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
Abdominalschmerz					
Studien mit Safinamid					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	4 (1,8)	222	1 (0,5)	2,16 [0,57; 8,21]; 0,141
Safinamid 100 mg	224	3 (1,3)	222	1 (0,5)	1,59 [0,37; 6,83]; 0,409
SETTLE	274	0 (0,0)	275	6 (2,2)	0,15 [0,02; 1,20]; 0,014
Gesamt		Heterogenität:	Tau ² = 0,89; Chi ² = 4,73; df = 2; p = 0,09; I ² = 58 %		
Studien mit Entacapon					
CSG	197 ^d	11 (5,6)	104 ^d	5 (4,8)	1,16 [0,41; 3,25]; k. A.
NSG	85	9 (10,6)	86	5 (5,8)	1,82 [0,64; 5,21]; k. A.
PSG	103	k. A.	102	k. A.	k. A.
UK-IESG	115	6 (5,2)	57	3 (5,3)	0,99 [0,26; 3,82]
Gesamt					1,33 [0,70; 2,53]; 0,39
Safinamid vs. Entacapon^e					
016 ^g vs. Entacapon					1,41 [0,44; 4,58]; 0,565 ^f
SETTLE vs. Entacapon					0,11 [0,01; 0,99]; 0,060 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Safinamid bzw. Entacapon		Placebo		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Obstipation					
Studien mit Safinamid					
Studie 016					
Safinamid 50 mg	223	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,28 [0,50; 3,24]; 0,536
Safinamid 100 mg	224	7 (3,1)	222	5 (2,3)	1,23 [0,50; 3,03]; 0,558
SETTLE	274	11 (4,0)	275	11 (4,0)	1,01 [0,43; 2,34]; 0,995
Gesamt					1,16 [0,69; 1,93]; 0,58
Studien mit Entacapon					
CSG	197 ^d	11 (5,6)	104 ^d	5 (4,8)	1,16 [0,41; 3,25]; k. A.
NSG	85	k. A.	86	k. A.	k. A.
PSG	103	14 (13,6)	102	5 (4,9)	2,77 [1,04; 7,42]; k. A.
UK-IESG	115	14 (12,2)	57	1 (1,8)	6,94 [0,94; 51,47]; k. A.
Gesamt					2,23 [0,95; 5,25]; 0,07
Safinamid vs. Entacapon^e					0,52 [0,19; 1,41]; 0,201 ^f
<p>a: Prozentwerte: eigene Berechnung</p> <p>b: Ein zusätzlicher Todesfall erfolgte nach vorzeitigem Studienabbruch</p> <p>c: Ein Todesfall erfolgte einen Monat nach Studienabschluss.</p> <p>d: Daten für die Sicherheitsendpunkte nur für die Gesamtpopulation vorhanden. Da die relevante Teilpopulation (Patienten mit Fluktuationen) > 80 % der Gesamtpopulation darstellt, werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p>e: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [7]</p> <p>f: eigene Berechnung</p> <p>g: basierend auf gepooltem Schätzer (Studienarme mit den Dosierungen 50 mg und 100 mg): RR 1,88 [0,70; 5,03]; p = 0,21 (Heterogenität: p = 0,76)</p> <p>h: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 5/111; Studienarm 100 mg: 6/111)</p> <p>i: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 3/111; Studienarm 100 mg: 3/111)</p> <p>k: basierend auf geteilter Placebo-Gruppe (Studienarm 50 mg: 2/111; Studienarm 100 mg: 2/111)</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 6: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Morbidität							
„on“-Zeit [Stunden]							
Studien mit Safinamid							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	210	10,39 (2,14)	1,38 (2,41)	211	10,27 (2,26)	0,65 (2,43)	0,73 [0,16; 1,30] ^{b,d} ; k. A.
Safinamid 100 mg	214	10,29 (2,34)	1,34 (2,38)	211	10,27 (2,26)	0,65 (2,43)	0,69 [0,13; 1,25] ^b ; k. A.
SETTLE	274	10,21 (2,20)	1,60 (2,34)	275	9,91 (2,19)	0,61 (2,33)	0,99 [0,60; 1,38] ^b ; k. A.
Gesamt							0,85 [0,57; 1,13] ^{b,c,e} ; < 0,001
Studien mit Entacapon							
CSG	129	10,0 (2,6)	1,7 (2,6)	74	9,7 (2,8)	0,9 (3,3)	0,80 [-0,08; 1,68] ^b ; k. A.
NSG	77	9,3 (2,2)	1,4 (2,2) ^d	86	9,2 (2,5)	0,2 (2,6) ^d	1,20 [0,46; 1,94] ^b ; k. A.
PSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UK-IESG	80	9,5 (2,5)	1,3 (2,45) ^e	44	10,1 (2,8)	0,1 (2,85) ^e	1,20 [0,20; 2,20] ^b ; k. A.
Gesamt							1,07 [0,58; 1,57] ^b ; < 0,001 ^b
Safinamid vs. Entacapon^f							-0,22 [-0,79; 0,35] ^b ; 0,448 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
„off“-Zeit [Stunden]							
Studien mit Safinamid							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	210	5,10 (1,93)	-1,38 (2,34)	211	5,31 (2,09)	-0,71 (2,35)	-0,67 [-1,22; -0,12] ^b ; k. A.
Safinamid 100 mg	214	5,16 (2,14)	-1,39 (2,31)	211	5,31 (2,09)	-0,71 (2,35)	-0,68 [-1,22; -0,14] ^b ; k. A.
SETTLE	274	5,34 (1,97)	-1,65 (2,32)	275	5,38 (2,01)	-0,62 (2,32)	-1,03 [-1,42; -0,64] ^b ; k. A.
Gesamt							-0,85 [-1,13; -0,58] ^{b,c} ; < 0,001 ^{b,c}
Studien mit Entacapon							
CSG	129	6,2 (2,7)	-1,6 (2,5)	74	6,7 (3,0)	-0,9 (3,4)	-0,70 [-1,59; 0,19] ^b ; k. A.
NSG	77	5,5 (2,2)	-1,3 (2,20)	86	5,3 (2,4)	-0,1 (2,45) ^d	-1,20 [-1,91; -0,49] ^b k. A.
PSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UK-IESG	80	7,0 (2,6)	-1,1 (2,55)	44	6,9 (2,9)	-0,3 (2,85) ^e	-0,80 [-1,81; -0,47] ^b k. A.
Gesamt							-0,96 [-1,44; -0,47] ^b ; < 0,001 ^b
Safinamid vs. Entacapon^f							0,11 [-0,45; 0,67] ^b ; 0,699 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
UPDRS Teil I^g							
Studien mit Safinamid							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	170	1,97 (1,51)	-0,17 (1,23)	166	2,01 (1,55)	-0,19 (1,23)	0,02 [-0,20; 0,23]; 0,887
Safinamid 100 mg	167	2,04 (1,58)	-0,26 (1,22)	166	2,01 (1,55)	-0,19 (1,23)	-0,06 [-0,27; 0,16]; 0,520
SETTLE	274	k. A.	k. A.	275	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt							-0,02 [-0,17; 0,13]; 0,81
Studien mit Entacapon							
CSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
NSG	77	1,8 (1,4)	0 (1,40) ^d	75	2,0 (1,5)	0,2 (1,61) ^d	-0,13 [-0,43; 0,17]; k. A.
PSG	90	1,3 (1,2)	-0,2 (1,13)	92	1,5 (1,7)	0 (1,13)	-0,18 [-0,47; 0,11]; k. A.
UK-IESG	80	1,7 (1,9)	0,30 (2,07) ^c	44	1,4 (1,6)	0,10 (1,65) ^c	0,10 [-0,27; 0,47]; k. A.
Gesamt							-0,09 [-0,27; 0,09]; 0,32
Safinamid vs. Entacapon^d							0,07 [-0,16; 0,30]; 0,551 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
UPDRS Teil II^h							
Studien mit Safinamid							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	203	11,77 (5,66)	-1,89 (4,33)	204	12,26 (5,92)	-1,27 (4,37)	-0,14 [-0,34; 0,05]; 0,094
Safinamid 100 mg	208	12,10 (5,82)	-2,27 (4,29)	204	12,26 (5,92)	-1,27 (4,37)	-0,24 [-0,43; -0,04]; 0,006
SETTLE	274	9,97 (5,54)	-1,22 (3,73)	275	10,43 (6,29)	-0,78 (3,74)	-0,12 [-0,28; 0,05]; 0,149
Gesamt							-0,16 [-0,27; -0,05]; 0,003
Studien mit Entacapon							
CSG	129	k. A.	-1,1 (4,72)	74	k. A.	0,2 (4,72)	-0,27 [-0,56; 0,01] k. A.
NSG	77	11,2 (5,0)	-1,70 (5,21) ^d	75	11,0 (4,5)	-0,40 (4,66) ^d	-0,26 [-0,58; 0,06] k. A.
PSG	90	11,9 (6,2)	-1,1 (3,25)	92	11,7 (6,7)	0 (3,25)	-0,34 [-0,63; -0,04] k. A.
UK-IESG	80	12,5 (5,7)	-0,50 (5,65) ^e	44	13,7 (6,9)	-1,10 (7,16) ^e	0,10 [-0,27; 0,46] k. A.
Gesamt							-0,22 [-0,39; -0,05]; 0,01
Safinamid vs. Entacapon^f							0,06 [-0,14; 0,26]; 0,557 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
UPDRS Teil IIIⁱ							
Studien mit Safinamid							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	203	27,27 (12,67)	-6,63 (9,01)	204	28,74 (12,02)	-4,87 (9,07)	-0,20 [-0,39; 0,00]; 0,022
Safinamid 100 mg	208	28,32 (13,30)	-7,25 (8,91)	204	28,74 (12,02)	-4,87 (9,07)	-0,26 [-0,46; -0,07]; 0,002
SETTLE	274	22,26 (11,66)	-3,52 (7,59)	275	23,05 (12,66)	-1,70 (7,63)	-0,24 [-0,41; -0,07]; 0,003
Gesamt							-0,23 [-0,34; -0,13]; < 0,001
Studien mit Entacapon							
CSG	129	k. A.	-3,3 (9,03)	74	k. A.	-0,1 (9,03)	-0,35 [-0,64; -0,07]; k. A.
NSG	77	25,5 (13,1)	-3,0 (13,46) ^d	75	24,6 (12,3)	4,2 (12,50) ^b	-0,55 [-0,88; -0,23] k. A.
PSG	90	22,0 (11,7)	-2,4 (6,8)	92	22,6 (12,0)	0 (6,8)	-0,35 [-0,64; -0,06] k. A.
UK-IESG	80	24,3 (12,2)	-4,5 (11,9) ^c	44	23,6 (12,6)	-4,3 (12,6) ^c	-0,02 [-0,38; 0,35] k. A.
Gesamt							-0,33 [-0,53; -0,14]; < 0,001
Safinamid vs. Entacapon^f							0,10 [-0,11; 0,31]; 0,351 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied SMD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
UPDRS Teil I-III							
Studien mit Safinamid							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	203	40,91 (17,96)	-9,02 (12,46)	204	43,01 (16,79)	-6,82 (12,55)	-0,18 [-0,37; 0,02]; 0,039
Safinamid 100 mg	208	42,46 (18,41)	-10,24 (12,33)	204	43,01 (16,79)	-6,82 (12,55)	-0,28 [-0,47; -0,08]; 0,001
SETTLE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Gesamt							-0,23 [-0,37; -0,09]; 0,001
Studien mit Entacapon							
CSG	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
NSG	77	38,5 (16,8)	-4,4 (17,27)	75	37,4 (15,8)	-1,1 (16,21)	-0,20 [-0,51; 0,12] k. A.
PSG	90	35,1 (15,9)	-0,5 (8,5)	92	35,6 (17,2)	3,05 (8,5)	-0,42 [-0,71; -0,12] k. A.
UK-IESG	80	38,4 (17,3)	-4,7 (17,15) ^c	57	38,7 (17,9)	-5,5 (19,04) ^c	0,04 [-0,32; 0,41] k. A.
Gesamt			Heterogenität:	Tau ² = 0,02; Chi ² = 3,72; df = 2; p = 0,16; I ² = 46 %			
Safinamid vs. Entacapon^f							
016 vs. NSG							-0,03 [-0,38; 0,32]; 0,867 ^b
016 vs. PSG							0,19 [-0,14; 0,52] 0,259 ^b
016 vs. UK- IESG							-0,27 [-0,67; 0,13] 0,186 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Endpunkt- kategorie	Safinamid bzw. Entacapon			Placebo			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Endpunkt Studie							SMD [95 %-KI]; p-Wert
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: Berechnung basiert auf halber Placebo-Gruppe für Dosisarme in Studie 016.</p> <p>d: Berechnung im Dossier als Differenz zwischen dem Durchschnittwert während der Behandlung (in den Wochen 8, 16 und 24) und dem Wert beim Studienanfang. Fehlende Werte am Studienende wurden mittels LOCF ersetzt.</p> <p>e: Berechnung im Dossier als Differenz zwischen dem Durchschnittwert nach 4 und 6 Monaten und dem Wert beim Studienanfang. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt (Observed Cases Analyse).</p> <p>f: adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [7]</p> <p>g: Subskala Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung; negative Änderungen bedeuten Verbesserung</p> <p>h: Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens; negative Änderungen bedeuten Verbesserung</p> <p>i: Subskala Motorik; negative Änderungen bedeuten Verbesserung</p> <p>j: UPDRS Gesamtscore der Teile I bis III; negative Änderungen bedeuten Verbesserung</p> <p>ITT: intention to treat; k. A: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; vs.: versus</p>							

Mortalität

Gesamtmortalität

Auf der Entacapon-Seite traten in den beiden Studien CSG und UK-IESG keine Todesfälle auf, in den Publikationen der beiden anderen Studien NSG und PSG wurde über Todesfälle nicht berichtet. Daher ist es nicht möglich einen Gesamtschätzer zur Gesamtmortalität für den indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon zu berechnen. Damit gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden von Safinamid im Vergleich zu Entacapon. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers überein, der den indirekten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon für diesen Endpunkt als nicht durchführbar angibt.

Morbidität

„on“-Zeit“ und „off“-Zeit

Für die Endpunkte „on“-Zeit“ und „off“-Zeit zeigten sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers.

Ergänzend ist anzumerken, dass die Veränderung der „on“-Zeit basierend auf den Tagebuchaufzeichnungen der Patienten in den Safinamid-Studien ursprünglich unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Dyskinesien erhoben wurde, also als „on“-Phasen ohne Dyskinesien, mit nicht beeinträchtigenden Dyskinesien oder mit beeinträchtigenden Dyskinesien. Diese differenzierten Informationen liegen jedoch für die Entacapon-Studien nicht vor, sodass in die vorliegenden Auswertungen jegliche „on“-Phasen, unabhängig von gleichzeitig vorliegenden Dyskinesien, eingeflossen sind.

UPDRS: Teil I (Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung), Teil II (Aktivitäten des täglichen Lebens), Teil III (Motorik)

Für die 3 Teile des UPDRS zeigten sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers.

UPDRS: Teil I bis III

Für den Gesamtscore der Teile I bis III zeigte sich auf der Entacapon-Seite Heterogenität zwischen den Studien. Die Entacapon-Studien wurden daher einzeln gegenüber Safinamid untersucht. In keiner der 3 Auswertungen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers.

Mögliche negative Effekte von Safinamid bei den Morbiditätsendpunkten

Für keinen der Morbiditätsendpunkte findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Für den Endpunkt „on“-Zeit zeigt sich eine statistisch nicht signifikante Mittelwertdifferenz von -0,22 Stunden (-13 Minuten) mit einem 95 %-KI von 47 Minuten kürzerer bis 21 Minuten längerer „on“-Zeit unter Safinamid gegenüber Entacapon. Die Verlängerungen der „on“-Zeit spiegeln sich in einer entsprechenden Verkürzung der „off“-Zeit wieder. Die Daten sind zudem schwer zu interpretieren, da aufgrund der fehlenden Informationen für die Entacapon-Studien unklar ist, inwieweit der Zugewinn an „on“-Zeit mit beeinträchtigenden Dyskinesien einhergeht.

Die Daten zu den UPDRS-Endpunkten sind ebenfalls schwer zu interpretieren. Die Effekte von Safinamid und Entacapon gegenüber Placebo sind im standardisierten Mittelwertvergleich mittels Hedges' g nicht als relevant einzustufen. Im indirekten Vergleich von Safinamid und Entacapon zeigen sich für die Teilscores I-III des UPDRS relativ große Konfidenzintervalle in den standardisierten Mittelwertvergleichen und die Relevanzschwelle

von 0,2 wird überschritten. Die Effektschätzer zeigen zudem eher einen ungünstigen Effekt von Safinamid gegenüber Entacapon.

Insgesamt kann damit ein relevanter negativer Effekt von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausgeschlossen werden, bei gleichzeitig eher kleinen Effekten beider Substanzen für die Morbiditätsendpunkte erhoben mittels UPDRS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine für einen indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers.

Nebenwirkungen

SUE

Zu SUE lagen keine für einen indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers.

Übelkeit

Für den Endpunkt Übelkeit zeigte sich im indirekten Vergleich zunächst in der Berechnung des pU ein signifikanter Vorteil von Safinamid gegenüber Entacapon, dessen obere Grenze des KI jedoch nahe 1 im Bereich eines lediglich geringfügigen Effekts lag (RR: 0,50 KI [0,26; 0,97]). Wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, führt die vom pU angewendete Berechnungsmethodik des indirekten Vergleichs durch die doppelte Berücksichtigung des Placebo-Arms zu schmalen Konfidenzintervallen. Zur Überprüfung der Robustheit wurden daher eigene Berechnungen durchgeführt, in denen die Placebo-Gruppe zwischen den beiden Armen der Studie 016 aufgeteilt wurde. Diese zeigen im indirekten Vergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die mit der Stellungnahme neu vorgelegten Berechnungen des pU zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers ab, der basierend auf seinen Berechnungen einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Safinamid gegenüber Entacapon ableitet. In seiner Stellungnahme leitet der pU basierend auf den 24-Wochen-Daten hingegen keinen Zusatznutzen von Safinamid für den Endpunkt Übelkeit mehr ab.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö findet sich sowohl basierend auf den Auswertungen des pU als auch den eigenen Berechnungen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Safinamid. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Safinamid gegenüber Entacapon.

Dies weicht von der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers ab, der einen Hinweis auf einen geringeren Schaden ableitet.

Erbrechen

Für den Endpunkt Erbrechen liegen keine verwertbaren Daten vor, da er nur in 2 von 4 Entacapon-Studien berichtet wurde (siehe Abschnitt 3.3.2). Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers, der für den Endpunkt Erbrechen auf Basis der vorliegenden Daten ebenfalls keinen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon ableitet.

Abdominalschmerz

Für den Endpunkt Abdominalschmerz zeigte sich auf der Safinamid-Seite Heterogenität zwischen den Studien. Die Safinamid-Studien wurden daher einzeln gegenüber Entacapon untersucht und es zeigte sich keine eindeutige Ergebnisrichtung. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers ab, der basierend auf dem indirekten Vergleich von der Safinamid-Studie SETTLE gegenüber Entacapon einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Safinamid gegenüber Entacapon ableitet.

Obstipation

Für den Endpunkt Obstipation zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU in Modul 4 des Dossiers.

3.3.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Safinamid werden aufgrund fehlender Angaben in den Entacapon-Studien keine Subgruppenanalysen betrachtet. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU in Modul 4 des Dossiers überein.

3.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 3.3.3 präsentierte Datenlage ergibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Safinamid vs. Entacapon

Endpunktkategorie Endpunkt	Safinamid vs. Entacapon Effektschätzer [95 %-KI] ^a Wahrscheinlichkeit ^b ; p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtmortalität	RR: n.b.	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
„on“-Zeit [Stunden]	MD: -0,22 [-0,79; 0,35]; 0,448	Zusatznutzen nicht belegt
„off“-Zeit [Stunden]	MD: 0,11 [-0,45; 0,67]; 0,699	Zusatznutzen nicht belegt
UPDRS Teil I ^d	SMD: 0,07 [-0,16; 0,30]; 0,551	Zusatznutzen nicht belegt
UPDRS Teil II ^e	SMD: 0,06 [-0,14; 0,26]; 0,557	Zusatznutzen nicht belegt
UPDRS Teil III ^f	SMD: 0,10 [-0,11; 0,31]; 0,351	Zusatznutzen nicht belegt
UPDRS Teil I-III	Heterogene Ergebnisse ^g Keine eindeutige Ergebnisrichtung	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Es liegen keine verwertbaren Daten vor	
Nebenwirkungen		
SUE	Es liegen keine verwertbaren Daten vor	
Abbruch wegen UE	RR: 0,78 [0,38; 1,60]; 0,494	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Dyskinesien	Es liegen keine verwertbaren Daten vor	
Übelkeit	RR: 0,49 [0,24; 1,01]; 0,052	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö	RR: 0,29 [0,10; 0,85]; 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erbrechen	Es liegen keine verwertbaren Daten vor	
Abdominalschmerz	Heterogene Ergebnisse ^h Keine eindeutige Ergebnisrichtung	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Obstipation	RR: 0,52 [0,19; 1,41]; 0,201	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: indirekter Vergleich nach Bucher [7] b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: Subskala Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung e: Subskala Aktivitäten des täglichen Lebens f: Subskala Motorik g: Aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; vs.: versus;</p>		

3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Safinamid im Vergleich zu Entacapon

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Diarrhö)	–
Bei den Morbiditätsendpunkten kann ein relevanter negativer Effekt von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausgeschlossen werden. Es fehlen verwertbare Daten zu den wichtigen Endpunkten Dyskinesien und gesundheitsbezogene Lebensqualität.	

In der Gesamtschau verbleibt zunächst ein positiver Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für Diarrhö mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: gering). Andererseits kann bei den Morbiditätsendpunkten aufgrund der Effektrichtung und der Größe des Konfidenzintervalls ein relevanter negativer Effekt von Safinamid gegenüber Entacapon nicht sicher ausgeschlossen werden. Zudem fehlen verwertbare Ergebnisse zu den Endpunkten Dyskinesien und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist somit letztlich nicht möglich.

In der Gesamtabwägung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon.

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Safinamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen	Zusatztherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot Dopaminagonisten oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer^b) oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer) 	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Der pU wählt den COMT-Hemmer Entacapon als Vergleichstherapie.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3.5 Liste der eingeschlossenen Studien

016

Additional SAS-analyses for studies 016, 018 and SETTLE [unveröffentlicht]. 2015.

Borghain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014; 29(2): 229-237.

Newron. Efficacy and safety of safinamide (50 and 100mg/Day) versus placebo, in patients with mid-late stage Parkinson's disease: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.08.2010 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01187966>.

Newron Pharmaceuticals. A phase III, 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 [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 18.03.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005860-14.

Newron Pharmaceuticals. 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: study 016; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

SETTLE

Additional SAS-analyses for studies 016, 018 and SETTLE [unveröffentlicht]. 2015.

Newron. Safinamide in idiopathic Parkinson's disease (IPD) with motor fluctuations, as add-on to levodopa (SETTLE): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 27.03.2013 [Zugriff: 18.03.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00627640>.

Newron Pharmaceuticals. A phase III, double-blind, placebo-controlled, randomised 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 [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 18.03.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002964-90.

Newron Pharmaceuticals. 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: study SETTLE; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

CSG

Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002; 105(4): 245-255.

NSG

Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998; 51(5): 1309-1314.

PSG

Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997; 42(5): 747-755.

UK-IESG

Brooks DJ, Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(8): 1071-1079.

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Safinamid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-18 [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 02.10.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 319). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-18_Safinamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bial - Portela C. Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov 06.01.2015 [Zugriff: 22.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01568073>.
3. Bial. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 319: Safinamid; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-18. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/171/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Zambon. Safinamid (Xadago): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis L-Dopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 15.05.2015 [Zugriff: 09.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-857/2015-05-15_Modul4A_Safinamid.pdf.
5. Zambon. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 319: Safinamid; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-18. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/171/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
6. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG. Special topics in statistics [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed.). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 20.03.2011 [Zugriff: 14.10.2015]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_16/16_special_topics_in_statistics.htm.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
8. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 23.07.2015]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

9. Colosimo C, Martinez-Martin P, Fabbrini G, Hauser RA, Merello M, Miyasaki J et al. Task force report on scales to assess dyskinesia in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2010; 25(9): 1131-1142.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

Anhang A– Ergebnisse zum Einfluss der Begleitmedikation in der Studie SETTLE

Safinamid vs. Placebo - Interaktionstest
On-Zeit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

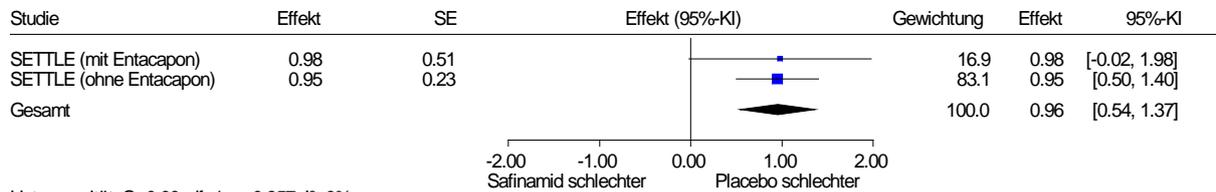


Abbildung 1: Analyse einer möglichen Effektmodifikation durch die Begleitbehandlung (Entacapon zu Studienbeginn) für den Endpunkt „on“-Zeit in der Studie SETTLE

Safinamid vs. Placebo - Interaktionstest
Off-Zeit
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

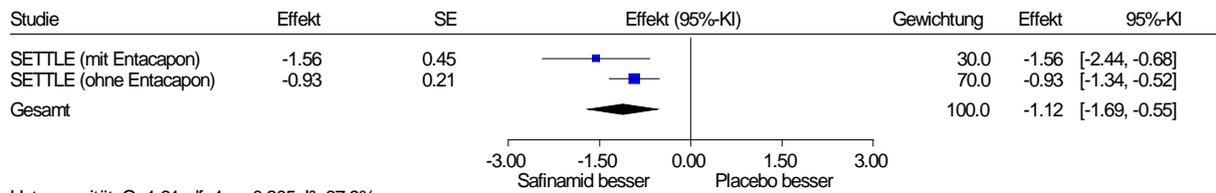


Abbildung 2: Analyse einer möglichen Effektmodifikation durch die Begleitbehandlung (Entacapon zu Studienbeginn) für den Endpunkt „off“-Zeit in der Studie SETTLE