

IQWiG-Berichte – Nr. 470

**Opicapon
(Parkinsonkrankheit) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-61
Version: 1.0
Stand: 22.12.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Opicapon (Parkinsonkrankheit) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.09.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-61

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Janzen, Rudolf W. C., Bad Homburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Raphaela Gorris
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Miriam Luhn
- Anke Schulz
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Opicapon, Parkinson-Krankheit, Nutzenbewertung

Keywords: Opicapone, Parkinson Disease, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	9
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und Modul 3 B, jeweils Abschnitt 3.1)	10
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und Modul 4 B)	11
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	11
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	13
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	13
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	14
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	14
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	15
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	15
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	15
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	15

2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	15
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	16
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	16
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	16
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	17
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	17
3	Kosten der Therapie	18
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	18
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	18
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	19
3.2.1	Behandlungsdauer	20
3.2.2	Verbrauch	20
3.2.3	Kosten.....	21
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	21
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6	Versorgungsanteile	22
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	22
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	23
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	23
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	32
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon.....	3
Tabelle 3: Opicapon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon.....	6
Tabelle 5: Opicapon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Tabelle 6: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sowie Wahl des pU.....	10
Tabelle 7: Opicapon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	23
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DDCI	DOPA-Decarboxylase Inhibitor (DOPA-Decarboxylase-Hemmer)
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCIG	Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel
MAO	Monoamin-Oxidase
PGIC	Patient's Global Impression of Change
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Opicapon gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Opicapon gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none">▪ einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder <ul style="list-style-type: none">▪ einem COMT-Hemmer oder <ul style="list-style-type: none">▪ einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation^b in Erwägung zu ziehen.

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: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, wählt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG. Zu diesen Patienten legt er aber keine Daten vor.

COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LCIG: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel; MAO-B: Monoamin-Oxidase-B; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt dem G-BA und wählt den Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Hemmer Entacapon als zweckmäßige Vergleichstherapie. Darüber hinaus bearbeitet der pU eine weitere Fragestellung: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer

Arzneimittelpumpe infrage kommen, benennt er die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für diese Patienten legt der pU jedoch keine Daten vor.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten festgelegt hat.

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Daten sind ungeeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Der pU identifiziert eine Zulassungsstudie von Opicapon (Studie BIPARK-I) einschließlich ihrer einarmigen Extensionsphase. Die Studie BIPARK-I ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie, in die Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und End-of-Dose-Fluktuationen eingeschlossen wurden. In einer initialen Doppelblindphase wurde Opicapon mit Entacapon, jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/ DDCI-Präparaten, verglichen. Die Studiendauer der Doppelblindphase betrug 14 bis 15 Wochen. In einer anschließenden, optionalen offenen Extensionsphase konnten Patienten der Doppelblindphase über 1 Jahr hinweg mit Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Präparaten behandelt werden. Einen Kontrollarm gab es während der Extensionsphase nicht.

Die randomisierte Doppelblindphase der Studie ist mit einer Studiendauer von nur 14 bis 15 Wochen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ausreichend lang. Die Parkinsonkrankheit ist eine chronische Erkrankung, die dauerhaft behandelt werden muss. Die Dauer einer Therapie mit Opicapon ist zeitlich nicht begrenzt. Daher ist es erforderlich, dass die Nutzenbewertung von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Langzeiteffekten basiert.

Die vom pU vorgelegte Studie BIPARK-I wurde bereits in einer anderen Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet Parkinsonkrankheit diskutiert, und zwar im Rahmen eines indirekten Vergleichs zum Wirkstoff Safinamid. Der G-BA hat, der Dossierbewertung des IQWiG zu Safinamid einschließlich des zugehörigen Addendums folgend, entschieden, dass die Studie BIPARK-I aufgrund einer Studiendauer von nur 14 bis 15 Wochen für die Nutzenbewertung in der Indikation Parkinsonkrankheit ungeeignet ist.

Zusammenfassend liegen somit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Opicapon bei Erwachsenen mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Opicapon ist nicht belegt, da der pU keine relevanten Daten vorgelegt hat.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Opicapon.

Tabelle 3: Opicapon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder ▪ einem COMT-Hemmer oder ▪ einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation^b in Erwägung zu ziehen.	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: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, wählt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG. Zu diesen Patienten legt er aber keine Daten vor. COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LCIG: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel; MAO-B: Monoamin-Oxidase-B; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder ▪ einem COMT-Hemmer oder ▪ einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation^b in Erwägung zu ziehen.
<p>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.</p> <p>b: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, wählt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG (siehe dazu Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.3.2). Zu diesen Patienten legt er aber keine Daten vor.</p> <p>COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LCIG: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel; MAO-B: Monoamin-Oxidase-B; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt dem G-BA und wählt den Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer Entacapon als zweckmäßige Vergleichstherapie. Darüber hinaus bearbeitet der pU eine weitere Fragestellung: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, benennt er die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für diese Patienten legt der pU jedoch keine Daten vor.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte

kontrollierte Studien (RCT) mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht nicht den Einschlusskriterien des pU, der eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten festgelegt hat.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Opicapon (Stand zum 28.07.2016)
- bibliografische Recherche zu Opicapon (letzte Suche am 28.07.2016)
- Suche in Studienregistern zu Opicapon (letzte Suche am 04.08.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Opicapon (letzte Suche am 25.10.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert mit seiner Informationsbeschaffung eine Zulassungsstudie von Opicapon (Studie BIPARK-I [3]) einschließlich ihrer einarmigen Extensionsphase [4]. Die Studie BIPARK-I ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Studie BIPARK-I ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und End-of-Dose-Fluktuationen eingeschlossen. In einer initialen Doppelblindphase wurde Opicapon mit Entacapon, jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Präparaten, verglichen. Nach einer Titrationsphase für die Levodopa/DDCI-Dosierung erfolgte eine Behandlungsphase von 12 Wochen unter stabiler Dosierung der Medikationen. Insgesamt betrug die Studiendauer der Doppelblindphase 14 bis 15 Wochen. In einer anschließenden, optionalen offenen Extensionsphase konnten Patienten der Doppelblindphase über 1 Jahr hinweg mit Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Präparaten behandelt werden. Einen Kontrollarm gab es während der Extensionsphase nicht.

Die randomisierte Doppelblindphase der Studie ist mit einer Studiendauer von nur 14 bis 15 Wochen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht ausreichend lang. Die Parkinsonkrankheit ist eine chronische Erkrankung, die dauerhaft behandelt werden muss. Die Dauer einer Therapie mit Opicapon ist zeitlich nicht begrenzt. Daher ist es erforderlich, dass die Nutzenbewertung von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Langzeiteffekten basiert.

Die vom pU vorgelegte Studie BIPARK-I wurde bereits in einer anderen Nutzenbewertung zum Anwendungsgebiet Parkinsonkrankheit diskutiert, und zwar im Rahmen eines indirekten Vergleichs zum Wirkstoff Safinamid (Dossierbewertung Safinamid A15-18 [5] sowie zugehöriges Addendum [6]). Der G-BA hat, der Dossierbewertung des IQWiG zu Safinamid einschließlich des zugehörigen Addendums folgend, in den Tragenden Gründen zu seinem Beschluss [7] entschieden, dass die Studie BIPARK-I aufgrund einer Studiendauer von 14 bis 15 Wochen für die Nutzenbewertung in der Indikation Parkinsonkrankheit ungeeignet ist. Diese Entscheidung wurde getroffen im Wissen um die zu der Zeit bereits gültigen European-Medicines-Agency(EMA)-Leitlinie [8] (siehe auch Abschnitt 2.7.2.1). Da es sich bei der anschließenden Extensionsphase um eine einarmige Studie handelt, kann diese aufgrund eines fehlenden Komparators ebenfalls nicht zur Abwägung von Nutzen und Schaden von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden.

Unabhängig davon leitet der pU den Zusatznutzen aufgrund eines Vorteils von Opicapon im Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mit dem Patient's Global Impression of Change [PGIC]) ab. Allerdings legt der pU keine Unterlagen zur Validität des PGIC im Anwendungsgebiet Parkinsonkrankheit vor. Weder zu krankheitsspezifischen Morbiditätsempunkten (z. B. ON- und OFF-Zeiten, Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS]) noch für die Nebenwirkungen zeigen sich in der Studie BIPARK-I statistisch signifikante Unterschiede zwischen Opicapon und Entacapon.

Zusammenfassend liegen somit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Opicapon bei Erwachsenen mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Präparaten bei Erwachsenen mit Parkinsonerkrankung und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann, liegen keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Opicapon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder ▪ einem COMT-Hemmer oder ▪ einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation^b in Erwägung zu ziehen.	Zusatznutzen nicht belegt
<p>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.</p> <p>b: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, wählt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG (siehe dazu Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.3.2). Zu diesen Patienten legt er aber keine Daten vor.</p> <p>COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LCIG: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel; MAO-B: Monoamin-Oxidase-B; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für 2 Patientengruppen einen unterschiedlichen Zusatznutzen ableitet: Für Erwachsene, die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht infrage kommen (dargestellt in Modul 3 A und 4 A) leitet der pU einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Für Erwachsene, die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen (dargestellt in Modul 3 B und 4 B), leitet er einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A und Modul 3 B, jeweils Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A und Modul 3 B (jeweils Abschnitt 3.1) des Dossiers. Tabelle 6 zeigt die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie die gewählte Vergleichstherapie des pU.

Tabelle 6: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sowie Wahl des pU

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Vergleichstherapie des pU
Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder ▪ einem COMT-Hemmer oder ▪ einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht infrage kommen: COMT-Hemmer ▪ Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen: tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG
COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LCIG: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel; MAO-B: Monoamin-Oxidase-B; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU beschreibt für Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, für die unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann, 2 Patientenpopulationen. Für diese stellt er getrennt in den Modulen 3 A und 3 B jeweils eine eigene zweckmäßige Vergleichstherapie dar:

Für Patienten, für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht infrage kommen, benennt der pU einen COMT-Hemmer als zweckmäßige Vergleichstherapie (Modul 3 A). Als Vertreter dieser Wirkstoffklasse wählt er dabei Entacapon. Diesbezüglich folgt der pU damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz zum G-BA berücksichtigt er bei dieser Patientengruppe jedoch Patienten, die für die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht infrage kommen, nicht. Damit entspricht die Abgrenzung der Patientenpopulation durch den pU nicht der Abgrenzung des G-BA (medikamentöse Therapien noch nicht ausgeschöpft).

Für Patienten, für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, benennt der pU ergänzend die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin oder LCIG (jeweils mittels Arzneimittelpumpe verabreicht) als zweckmäßige Vergleichstherapie (Modul 3 B). Mit der Benennung der tiefen Hirnstimulation als zweckmäßige Vergleichstherapie für diejenigen Patienten, bei denen alle medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei der Anwendung einer Arzneimittelpumpe handelt es sich hingegen um eine medikamentöse Therapieoption. Daher entspricht die Abgrenzung der Patientenpopulation durch den pU nicht der Abgrenzung des G-BA (medikamentöse Therapien ausgeschöpft). Zudem wurde die Anwendung einer Arzneimittelpumpe vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Da der pU für diese Patientengruppe aber keine Daten vorlegt, bleibt dies ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Der pU bearbeitet in seinem Dossier die 2 sich aus seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ergebenden Fragestellungen, in unterschiedlichen Modulen: Module 3 A und 4 A sowie Module 3 B und 4 B. Da sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur eine Fragestellung ergibt (siehe Abschnitt 2.2) und der pU für seine Fragestellung aus Modul 3 B und 4 B darüber hinaus auch keine Daten vorlegt, werden die Angaben des pU aus den Modulen 3 A und 4 A sowie 3 B und 4 B im Folgenden gemeinsam kommentiert.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und Modul 4 B)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung von Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Kombinationen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht infrage kommen (Modul 4 A). Ergänzend formuliert er diese Fragestellung für diejenigen Patienten, für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen (Modul 4 B).

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird nur eingeschränkt gefolgt.

Patientenpopulation und Vergleichsintervention

Der pU differenziert die relevante Teilpopulation nach dem Kriterium, ob die jeweiligen Patienten für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen oder nicht. Der G-BA formuliert die zweckmäßige Vergleichstherapie so, dass für Patienten, für die alle medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft worden sind und deren Symptomkontrolle dennoch insuffizient ist, die tiefe Hirnstimulation in Erwägung zu ziehen

ist. Da über eine Arzneimittelpumpe einem Patienten die Medikamente Apomorphin oder LCIG kontinuierlich verabreicht werden können [9], wird die Anwendung einer solchen Pumpe als medikamentöse Therapieoption angesehen. Allerdings zählen die Medikamente Apomorphin und LCIG nicht zu den medikamentösen Kategorien der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Non-Ergot-Dopaminagonisten, COMT-Hemmer oder Monoamin-Oxidase[MAO]-B-Hemmer). Daher ist die Anwendung einer Arzneimittelpumpe keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne der Festlegung des G-BA. Da der pU aber keine Daten zu einem Vergleich von Opicapon zur Anwendung einer Arzneimittelpumpe darstellt, bleibt das Vorgehen des pU ohne Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendauer

Der pU wählt eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen mit stabiler Levodopa/DDCI-Behandlung. Dies begründet er wie folgt:

Der pU beschreibt, dass Opicapon die funktionelle Bioverfügbarkeit von Levodopa verlängert bzw. erhöht. Daher sei Opicapon kein krankheitsspezifisches Medikament, sondern ein Wirkstoff, der Levodopa-vermittelt die Parkinsonsymptome behandle. Dazu zählen laut pU insbesondere die motorischen Fluktuationen, deren Vermeidung oder Verringerung direkt und vom ersten Tag an erhoben werden können. Somit sei für den Nachweis des Zusatznutzens ein kurzer Zeitraum ausreichend.

Darüber hinaus beschreibt der pU, dass die EMA-Leitlinie zu Parkinson explizit für Patienten, die symptomatisch mit Levodopa behandelt werden und unter Motorfluktuationen leiden, eine Studiendauer von mindestens 3 Monaten unter stabiler Levodopa-Dosierung empfiehlt [8]. Für den Nachweis einer Beeinflussung des chronischen Krankheitsverlaufs hingegen empfähle die EMA-Leitlinie eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten.

Weiterhin geht der pU darauf ein, dass der G-BA sich in unterschiedlichen früheren Entscheidungen zur Nutzenbewertung von neuen Wirkstoffen zur Behandlung von chronischen Erkrankungen häufig bei der Festlegung einer Mindeststudienlänge explizit auf die entsprechenden EMA-Leitlinien beziehe [10-12]. Darüber hinaus habe der G-BA bereits in einem anderen Anwendungsgebiet (multiple Sklerose) zwischen symptomatischer und krankheitsmodifizierender Behandlung unterschieden und dafür jeweils unterschiedliche Mindeststudiendauern herangezogen [13-15].

Auch bei der Nutzenbewertung eines Wirkstoffs zur Zusatzbehandlung der Epilepsie habe der G-BA [16], dem IQWiG [17] folgend, eine Dauer der Erhaltungsphase von 12 Wochen akzeptiert.

Schließlich geht der pU darauf ein, dass sowohl in Leitlinien zur Parkinsonkrankheit [9] als auch in entsprechenden systematischen Reviews [18,19] Studien mit einer Dauer von 3 Monaten herangezogen werden.

Aus diesen Gründen sieht der pU für die Behandlung von motorischen Fluktuationen von Parkinsonpatienten mit Opicapon eine Mindeststudiendauer von 3 Monaten als ausreichend an.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils die Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Diese Überprüfung ergab keine relevanten Studien.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

In Modul 4 A (Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht infrage kommen) identifiziert der pU eine Zulassungsstudie von Opicapon (Studie BIPARK-I [3]) einschließlich der zugehörigen einarmigen Extensionsphase [4].

Die Doppelblindphase der Studie BIPARK-I ist für die Bewertung von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet, da sie mit einer Studiendauer von 14 bis 15 Wochen zu kurz ist (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Die Extensionsphase der Studie ist ebenfalls nicht geeignet, da aufgrund des fehlenden Komparators keine Aussagen zur Abwägung von Nutzen und Schaden von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können.

In Modul 4 B (Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen) identifiziert der pU keine direkt vergleichende Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Opicapon herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Opicapon herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Opicapon herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

In Modul 4 A bezieht sich der pU in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie BIPARK-I. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht relevant (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). In Modul 4 B legt der pU keine Daten vor. Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A und Modul 4 B (jeweils Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In Modul 4 A (Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht infrage kommen) beziehen sich die Aussagen des pU zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auf die von ihm eingeschlossene Studie BIPARK-I. Auf Basis des Vergleichs von Opicapon und Entacapon aus dieser Studie leitet der pU für Erwachsene, für die die tiefe

Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht infrage kommen, insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Seine Bewertung stützt er dabei auf den statistisch signifikanten Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon für den Endpunkt Gesundheitszustand (PGIC). Für alle anderen Endpunkte, insbesondere für die parkinsonspezifischen Endpunkte (z. B. ON- und OFF-Zeiten, UPDRS), beschreibt der pU, dass die von ihm vorgelegte Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon zeigt.

Zusätzlich argumentiert der pU, dass die offene Extensionsphase der Studie BIPARK-I die Ergebnisse der Doppelblindphase bestätige und somit die langfristige Sicherheit von Opicapon zeige.

In Modul 4 B (Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen) beschreibt der pU selbst, dass zur Beantwortung seiner Fragestellung keine Daten vorliegen. Dennoch beansprucht er für Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, einen Zusatznutzen. Seine Einschätzung begründet der pU damit, dass Opicapon einfach und äußerst sicher anzuwenden sei und den komplizierten, risikoreichen und kostspieligen Einsatz der alternativen Methoden der tiefen Hirnstimulation und der Arzneimittelpumpe mit Apomorphin oder LCIG verzögern oder gar verhindern könne. Der Zusatznutzen sei aufgrund der nicht ausreichenden Evidenzlage aber nicht quantifizierbar.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt, da für die Bewertung von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt keine relevanten Daten vorgelegt wurden. Die Begründung hierfür ist dem Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Opicapon eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Opicapon herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Da für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevante Studie zur Bewertung von Opicapon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Den Morbus Parkinson stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Gemäß der Fachinformation wird Opicapon angewendet als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann [20].

Der pU unterteilt die Zielpopulation in Abhängigkeit davon, ob die Patienten für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen oder nicht. Da sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur eine Fragestellung ergibt und der pU für seine Fragestellung aus Modul 3 B und 4 B (Patienten, die für eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen) darüber hinaus auch keine Daten vorlegt, werden die Angaben des pU aus den Modulen 3 A und 4 A sowie 3 B und 4 B im Folgenden gemeinsam kommentiert.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein Bedarf an neuen Therapieoptionen, da es derzeit nicht möglich ist, jeden Patienten mit Morbus Parkinson und motorischen Fluktuationen sowie Dyskinesien optimal zu behandeln.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf das Vorgehen des IQWiG in der Dossierbewertung zu Safinamid (A15-18) aus dem Jahr 2015 [5]:

- 1) Zunächst zieht der pU Daten des Bundesversicherungsamtes zum morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) aus dem Jahr 2015 heran. Demnach wurden 146 112 Patienten der HMG235 (HMG: hierarchisierte Morbiditätsgruppe) „Morbus Parkinson mit Dauermedikation“ zugeordnet [21].
- 2) Weiterhin legt der pU seinen Berechnungen einen Anteil von 40 % für die Patienten mit motorischen Fluktuationen zugrunde. Dieser Wert entstammt der Cognos Study [22] und beschreibt den Anteil der Patienten mit Wearing-off an allen diagnostizierten Patienten mit Morbus Parkinson.

- 3) In einem weiteren Schritt nimmt der pU an, dass 91 % der Patienten mit Wearing-off mit Levodopa/DDCI behandelt werden. Diese Angabe basiert auf einer Publikation von Stacy et al. (2006) [23], die in ihrer Studie einen Patientenfragebogen zur Ermittlung von Wirkungsfluktuationen entwickelten.

Unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsbereichs von $\pm 15\%$ geht der pU von 53 185 (45 207 bis 61 163) GKV-Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist insgesamt nachvollziehbar. Aufgrund folgender Aspekte ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der angegebenen Patientenzahl:

Wie in der Dossierbewertung zu Safinamid erläutert [5], greift für die Zuordnung zur HMG235 der Sonderfall der Arzneimitteldifferenzierung über 183 Behandlungstage [24]. Da Patienten mit weniger als 183 Behandlungstagen nicht erfasst werden, führt dies zu einer Unterschätzung. Allerdings werden in der HMG235 neben Patienten mit primärem Parkinsonsyndrom auch solche mit einer der ICD-10-Diagnosen G21.1, G21.2, G21.3, G21.4, G21.8, G21.9 und G22 erfasst [24]. Dies führt zu einer möglichen Überschätzung.

Es liegen zudem aktuellere Angaben des Bundesversicherungsamtes vor [24], aus denen sich jedoch nur geringfügig abweichende Patientenzahlen ergeben.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel, aus den genannten Gründen jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass Prävalenz und Inzidenz des Morbus Parkinson in den nächsten Jahren zunehmen. Dies ist nachvollziehbar und plausibel aufgrund des demografischen Wandels und der hohen Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten der Krankheit.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Zusatztherapie mit einem Non-Ergot-Dopaminagonisten, einem COMT-Hemmer oder einem MAO-B-Hemmer festgelegt.

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

Der pU stellt die Kosten für folgende Arzneimittel dar:

- COMT-Hemmer: Entacapon, Tolcapon
- Non-Ergot-Dopaminagonisten: Ropinirol, Ropinirol (Retardformulierung), Pramipexol, Pramipexol (Retardformulierung), Piribedil, Rotigotin, Apomorphin
- MAO-B-Hemmer: Selegilin, Rasagilin, Safinamid

Darüber hinaus stellt er in Modul 3 B auch die Kosten für die Anwendung einer Arzneimittelpumpe und der tiefen Hirnstimulation dar. Die Anwendung einer Arzneimittelpumpe ist jedoch nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daher werden diese Angaben nicht bewertet.

Die tiefe Hirnstimulation wird im Beratungsgespräch des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Ulitma Ratio für eine kleine Patientenpopulation angesehen und nicht als regelhafte Standardtherapie für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Opicapon. Die Kosten einer tiefen Hirnstimulation sind nur dann darzustellen, wenn der pU aus der Studienpopulation eine Patientengruppe analysiert, für die eine tiefe Hirnstimulation die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt und dafür vergleichende Daten vorlegt. Da der pU keine entsprechenden Daten vorlegt, werden die Kosten der tiefen Hirnstimulation ebenfalls nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU entsprechen den Fachinformationen [20,25-37]. Für Opicapon und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Opicapon, Entacapon, Tolcapon, Ropinirol, Piribedil, Rotigotin, Selegilin, Rasagilin und Safinamid entsprechen den Fachinformationen [20,26-28,31-37].

Für Apomorphin gibt der pU eine Dosisspanne von 3 mg bis 100 mg pro Tag an. Diese Angabe entspricht ebenfalls der Fachinformation [25].

Für Pramipexol legt der pU seinen Berechnungen sowohl für die Darreichungsform Filmtabletten als auch für die Retardformulierung eine Dosisspanne von 1,5 mg bis 4,5 mg der Salzform pro Tag zugrunde. Laut Fachinformation sollte die individuelle Pramipexol-Dosis in der Dauerbehandlung zwischen 0,375 mg und maximal 4,5 mg der Salzform pro Tag liegen [29,30]. Da gemäß der Fachinformation die Wirksamkeit von Pramipexol in den klinischen Zulassungsstudien ab einer Tagesdosis von 1,5 mg der Salzform eintrat und es sich

bei der Zielpopulation um Patienten im mittleren bis fortgeschrittenen Stadium handelt, ist die vom pU angesetzte Dosisspanne plausibel.

3.2.3 Kosten

Opicapon ist mit Stand vom 01.10.2016 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Entacapon, Tolcapon, Ropinirol (Retardtabletten), Pramipexol (Retardtabletten in der Wirkstärke 4,5 mg der Salzform), Piribedil, Rotigotin, Rasagilin und Safinamid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2016 wieder.

Für Apomorphin setzt der pU eine Packung mit 5 Ampullen in der Wirkstärke 50 mg an. Die angegebenen Kosten geben ebenfalls korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2016 wieder. Es ergeben sich jedoch geringere Arzneimittelkosten, wenn für die Untergrenze der Dosisspanne (3 mg) eine Packung mit 10 Ampullen in der Wirkstärke 10 mg und für die Obergrenze (100 mg) eine Packung mit 50 Ampullen in der Wirkstärke 50 mg angesetzt werden.

Für Ropinirol-Filmtabletten in der Wirkstärke 1 mg hat der pU den Apothekenrabatt (1,77 €) nicht berücksichtigt, in der Wirkstärke 4 mg berücksichtigt er diesen jedoch korrekt. Für die Festbeträge von Ropinirol (Filmtabletten in der Wirkstärke 4 mg), Pramipexol (Tabletten in den Wirkstärken 0,5 mg und 1,5 mg der Salzform sowie Retardtabletten in der Wirkstärke 1,5 mg der Salzform) und Selegilin berücksichtigt der pU den Herstellerrabatt nicht. Für die Festbeträge von Ropinirol in der Darreichungsform Retardtabletten und Pramipexol in der Darreichungsform Retardtabletten der Wirkstärke 4,5 mg der Salzform berücksichtigt der pU den Herstellerrabatt dagegen korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen von Opicapon, Entacapon, Ropinirol, Piribedil, Selegilin, Rasagilin und Safinamid [20,26,27,31-35,37] keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

Der pU berücksichtigt für Apomorphin die Kosten der Einstellung auf die Therapie in einer Spezialklinik, der vor Therapiebeginn sowie während der Therapie erforderlichen Verabreichung von Domperidon sowie der Applikationshilfen (Einwegspritzen 2 ml und 5 ml). Für die Dauermedikation sind jedoch die Kosten der Einstellung auf die Therapie nicht zu berücksichtigen. Für den Festbetrag von Domperidon berücksichtigt der pU zudem nicht den Herstellerrabatt.

Gemäß Fachinformation von Tolcapon muss während der Behandlung die Leberfunktion überprüft werden [36]. Zudem empfehlen die Fachinformationen von Rotigotin und Pramipexol regelmäßige augenärztliche Überwachungen [28-30]. Der pU vernachlässigt die damit verbundenen Kosten.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 2077,54 € für Opicapon. Diese Angabe ist plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie finden sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Für die COMT-Hemmer Entacapon und Tolcapon sind die Angaben plausibel. Für Tolcapon vernachlässigt der pU jedoch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben zu Ropinirol (Retardformulierung), Piribedil und Rotigotin sind plausibel. Ebenso sind die Angaben zu Pramipexol (Retardformulierung) bezüglich der Obergrenze plausibel. Die weiteren Angaben stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt bzw. für Ropinirol-Filmtabletten in der Wirkstärke 1 mg den Apothekenrabatt nicht berücksichtigt. Für Apomorphin stehen zudem Packungen zur Verfügung, auf deren Basis sich geringere Arzneimittelkosten pro Patient ergeben. Des Weiteren vernachlässigt der pU für Pramipexol und Rotigotin die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben zu Rasagilin und Safinamid sind plausibel. Die Angaben zu Selegilin stellen eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Opicapon einen relevanten Versorgungsanteil einnehmen und sowohl einen Teil der vorhandenen COMT-Hemmer als auch einen Anteil der MAO-B-Hemmer ersetzen wird. Zu diesem Zeitpunkt sei dieser Anteil aber noch nicht quantifizierbar.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Opicapon, Entacapon, Tolcapon, Ropinirol (Retardformulierung), Piribedil, Rotigotin, Rasagilin und Safinamid sind plausibel. Für Pramipexol (Retardformulierung) sind die Angaben für die Obergrenze ebenfalls plausibel.

Für Ropinirol, Pramipexol, Pramipexol (Retardformulierung) bezüglich der Untergrenze und Selegilin stellen die Angaben eine Überschätzung dar, da der pU den Herstellerrabatt bzw. für Ropinirol-Filmtabletten in der Wirkstärke 1 mg den Apothekenrabatt nicht berücksichtigt. Für Apomorphin stehen zudem Packungen zur Verfügung, auf deren Basis sich geringere Arzneimittelkosten ergeben.

Die während der Behandlung mit Tolcapon, Pramipexol und Rotigotin anfallenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden vom pU nicht berücksichtigt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Opicapon wird angewendet als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Opicapon – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder ▪ einem COMT-Hemmer oder ▪ einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation^b in Erwägung zu ziehen.	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: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, wählt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG (siehe dazu Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.3.2). Zu diesen Patienten legt er aber keine Daten vor. COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCI: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LCIG: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel; MAO-B: Monoamin-Oxidase-B; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Opicapon	Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	45 207–61 163	Die Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel, jedoch mit Unsicherheit behaftet.

a: Angaben des pU

DDCI: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Opicapon	Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	2077,54 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Entacapon		1452,41–1936,54 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Tolcapon		2135,58 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Ropinirol		733,00–5149,63 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung dar, da er für Ropinirol-Filmtabletten in der Wirkstärke 1 mg den Apothekenrabatt bzw. für Ropinirol-Filmtabletten in der Wirkstärke 4 mg den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt.
Ropinirol (Retardformulierung)		793,57–4545,81 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Pramipexol		670,69–1872,56 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da er den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Pramipexol (Retardformulierung)		624,19–1724,44 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Patient stellen für die Untergrenze eine Überschätzung dar, da er den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt. Für die Obergrenze sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Piribedil	Erwachsene mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann	3021,54–5035,91 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Rotigotin		3060,57–7752,86 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Apomorphin		8490,79–17 582,46 ^c	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten (8454,13 € bis 16 908,26 €) stellen eine Überschätzung dar. Es stehen Packungen zur Verfügung, auf deren Basis sich geringere Arzneimittelkosten pro Patient ergeben. Bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (36,66 € bis 674,20 €) berücksichtigt der pU Kostenpositionen, die für die Dauermedikation nicht relevant sind.
Selegilin		197,76–373,80 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung dar, da er den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt.
Rasagilin		1077,30 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Safinamid		983,09 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung plausibel.
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. DDCI: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Opicapon entnommen. Die Angaben beziehen sich gleichermaßen für Anwendungsgebiet A und B.

Dosierung, Art der Anwendung und besondere Patientengruppen

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Opicapon beträgt 50 mg pro Tag.

Dosisanpassungen der bestehenden Parkinsontherapie

Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Daher ist in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Opicapon häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosierung notwendig.

Vergessene Einnahme

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, soll die nächste Einnahme zum vorgesehenen Zeitpunkt erfolgen. Der Patient soll nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Art der Anwendung

Opicapon wird einmal täglich beim Zubettgehen, mindestens eine Stunde vor oder nach L-DOPA-Kombinationspräparaten im Ganzen mit Wasser oral eingenommen. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt und Opicapon keine krankheitsmodifizierende Wirkung hat, ist die Anwendung als dauerhaft zu betrachten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dosisanpassungen der bestehenden Parkinsontherapie

Ongentys ist zusätzlich zur Behandlung mit Levodopa anzuwenden. Daher sind die für die Behandlung mit Levodopa geltenden Vorsichtsmaßnahmen auch für Ongentys zu berücksichtigen. Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Zur Verminderung Levodopa-bedingter dopaminergischer Nebenwirkungen (z. B. Dyskinesien, Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen und orthostatische Hypotonie) ist es in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ongentys je nach dem klinischen Zustand des Patienten häufig notwendig, die Levodopa-Tagesdosis durch Verlängerung des

Dosierungsintervalls und/oder Reduktion der pro Dosis eingenommenen Menge an Levodopa anzupassen.

Wenn Ongentys abgesetzt wird, ist es zur Erzielung einer ausreichenden Kontrolle der Symptome erforderlich, die Dosierung der übrigen Antiparkinsonmittel, insbesondere die von Levodopa, anzupassen.

Psychiatrische Erkrankungen

Die Patienten und deren Betreuungspersonen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Störung der Impulskontrolle einschließlich Spielsucht, gesteigerter Libido, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftem Essen bei Patienten auftreten können, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen behandelt werden. Die Patienten sollten im Hinblick auf die Entwicklung von Störungen der Impulskontrolle regelmäßig kontrolliert werden, und beim Auftreten solcher Symptome wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.

Sonstiges

In Studien mit Nitrocatechol-Hemmern der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wurde über Anstiege der Leberenzyme berichtet. Bei Patienten mit fortschreitender Anorexie, Asthenie und Gewichtsabnahme innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums sollte eine umfassende ärztliche Untersuchung einschließlich Kontrolle der Leberfunktion erfolgen.

Unverträglichkeit gegenüber sonstigen Bestandteilen

Ongentys enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ongentys nicht einnehmen.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, das Vorliegen eines Phäochromozytoms, Paraganglioms oder anderer Katecholamin-sezernierender Neubildungen sowie ein malignes neuroleptisches Syndrom und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten im Alter von \geq 85 Jahren ist mit Vorsicht vorzugehen, da die Erfahrungen in dieser Altersgruppe begrenzt sind.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Opicapon nicht über die Niere ausgeschieden wird.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B) sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. Bei diesen Patienten ist mit Vorsicht vorzugehen, und eine Dosisanpassung kann erforderlich sein. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Daher wird Ongentys bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Morbus Parkinson mit motorischen Fluktuationen keinen relevanten Nutzen von Ongentys bei Kindern und Jugendlichen.

Überwachungsmaßnahmen

Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Daher ist in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Opicapon häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosierung notwendig.

Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Es ist entsprechend symptomatisch und unterstützend zu behandeln. Die Entfernung von Opicapon durch Magenspülung und/oder Inaktivierung durch Gabe von Aktivkohle sollte(n) erwogen werden.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Die Kombination von Opicapon mit MAO-Hemmern könnte zur Hemmung der meisten der für die Metabolisierung der Katecholamine zuständigen Stoffwechselwege führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Opicapon und MAO-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin und Moclobemid), mit Ausnahme der bei Morbus Parkinson angewendeten, kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Opicapon und MAO-Hemmern zur Behandlung des Morbus Parkinson, wie z. B. Rasagilin (bis zu 1 mg/Tag) und Selegilin (bis zu 10 mg/Tag in einer Darreichungsform zum Einnehmen bzw. 1,25 mg/Tag in einer Darreichungsform zur buccalen Resorption), ist zulässig. Zur gleichzeitigen Anwendung von Opicapon mit dem MAO-B-Hemmer Safinamid liegen

keine Erfahrungen vor. Bei deren gleichzeitiger Anwendung ist daher entsprechende Vorsicht geboten.

Durch COMT metabolisierte Arzneimittel

Opicapon kann die Metabolisierung von Arzneimitteln, die eine Katecholgruppe enthalten und durch COMT metabolisiert werden, wie z. B. Rimiterol, Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dopexamin oder Dobutamin, stören und so zu einer Verstärkung der Wirkungen dieser Arzneimittel führen. Bei Anwendung von Opicapon wird eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, empfohlen.

Trizyklische Antidepressiva und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Zur gleichzeitigen Anwendung von Opicapon und trizyklischen Antidepressiva bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Venlafaxin, Maprotilin und Desipramin) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei deren gleichzeitiger Anwendung ist daher entsprechende Vorsicht geboten.

Repaglinid

Opicapon ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C8. Eine Studie an gesunden Probanden, in der eine Dosis von 25 mg in einer suboptimalen Formulierung zur Anwendung kam, zeigte bei gleichzeitiger (d. h. zeitgleicher) Anwendung von Opicapon einen durchschnittlichen Anstieg von 30 % bei der Rate, jedoch nicht beim Ausmaß der Exposition gegenüber Repaglinid, wobei dies am wahrscheinlichsten auf eine CYP2C8-Hemmung zurückzuführen war. Daher ist bei Arzneimitteln, die über CYP2C8 verstoffwechselt werden, mit besonderem Bedacht vorzugehen, und ihre gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden.

OATP1B1-Substrate

Opicapon ist ein schwacher Inhibitor von OATP1B1. Zu einer gleichzeitigen Anwendung von Opicapon mit OATP1B1-Substraten liegen keine Erfahrungen vor. Daher ist bei Arzneimitteln, die über OATP1B1 transportiert werden, besondere Aufmerksamkeit geboten, und ihre gleichzeitige Anwendung ist mit entsprechender Vorsicht abzuwägen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Opicapon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die

Anwendung von Ongentys während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Opicapon/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ongentys unterbrochen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Opicapon auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Opicapon weisen auf keine schädlichen Wirkungen im Hinblick auf die Fertilität hin.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Opicapon in Kombination mit Levodopa kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Zusammen mit Levodopa kann Opicapon Schwindelgefühl, symptomatische orthostatische Symptome und Somnolenz hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 01.11.2016 [Zugriff: 11.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1282/VerfO_2016-07-21_iK-2016-10-29.pdf.
3. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15(2): 154-165.
4. Ferreira J, Lees A, Tolosa E, Poewe W, Santos A, Lopes N et al. Switching double-blind opicapone, entacapone or placebo to open-label opicapone: efficacy results of the 1-year extension of study BIPARK I. *Mov Disord* 2016; 31(Suppl 2): S643.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Safinamid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-18 [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 319). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-18_Safinamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Safinamid (Addendum zum Auftrag A15-18): Auftrag A15-41; Version 1.1 [online]. 29.10.2015 [Zugriff: 30.11.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 332). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-41_Safinamid_Addendum-zum-Auftrag-A15-18_V1-1.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Safinamid [online]. 05.11.2015 [Zugriff: 23.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05_AM-RL-XII_Safinamid_2015-05-15-D-168_TrG.pdf.
8. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 10.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: idiopathisches Parkinson-Syndrom; Entwicklungsstufe S3; Langversion [online]. 01.01.2016 [Zugriff: 13.10.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Simoctocog alfa [online]. 07.05.2015 [Zugriff: 10.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Evolocumab [online]. 09.03.2016 [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3644/2016-03-09_AM-RL-XII_Evolocumab_2015-09-15-D-181_TrG.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Secukinumab [online]. 27.11.2015 [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Extrakt aus Cannabis sativa (Wirkstoffkombination Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1953/2012-06-21_AM-RL-XII_Extrakte%20aus%20Cannabis_TrG.pdf.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fampridin [online]. 02.08.2012 [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2009/2012-08-02_AM-RL-XII_Fampridin_TrG.pdf.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Fingolimod [online]. 29.03.2012 [Zugriff: 12.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1908/2012-29-03_AM-RL-XII_Fingolimod_TrG.pdf.

16. G BA. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam [online]. [Zugriff: 05.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf.

17. IqwiG. Brivaracetam - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung Nr. 391, A16-08 (Stand 12.05.2016) [online]. [Zugriff: 05.08.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/A16-08_Brivaracetam_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. Deane K, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD004554.
19. Deane K, Spieker S, Clarke CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD004553.
20. Bial. Ongentys 50 mg Hartkapseln. 2016. (Band 07/2016).
21. Bva. Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid II 2015 [online]. [Zugriff: 23.02.2016]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2015.xlsx.
22. Blutstein T, Hughes M. Parkinson's Disease [online]. 08.04.2016 (Decision Resources: Pharmacor.). URL: <http://www.decisionresources.com>.
23. 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 2006; 114(2): 211-217.
24. Bundesversicherungsamt. Festlegungen nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2015_02_Anlage_2_Aufgreifkriterien_AJ2015 [online]. 30.09.2014 [Zugriff: 09.11.2016]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.
25. Archimedes P. Apomorphinhydrochlorid 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung. 2010. (Band 02/2014).
26. Desitin. Clarium® 50 mg. 2006. (Band 10/2015).
27. Neuraxpharm. Entacapon-neuraxpharm 200 mg Filmtabletten. 2012. (Band 02/2013).
28. Bayer. Leganto® 4 mg/24h // 6 mg/24h // 8mg/24h transdermales Pflaster. 2011. (Band 02/2016).
29. Neuraxpharm. Pramipexol-Neuraxpharm 0,088 / 0,18 / 0,35 / 0,7/ 1,1 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Ratiopharm Gmb H. Pramipexol-Ratiopharm® Retardtabletten. 2013. (Band 02/2016).
31. Hormosan P. Rasagilin-Hormosan 1 mg Tablette. 2015. (Band 07/2015).
32. 1 A Pharma. Ropinirol 3 mg / 4 mg / 5 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 29.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Aurobindo Pharma. Ropinirol Aurobindo 2/- 4/- 8 mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

34. AbZ Pharma. Ropinirol AbZ 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Teva. Selegilin-Teva® 5mg/-10 mg Tabletten. 1995. (Band 02/2008).
36. GmbH MP, Co KG. Tasmar 100 mg Filmtabletten. 1997. (Band 10/2015).
37. Zambon. Xadago 50 mg Filmtabletten. 2015. (Band 03/2016).

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Janzen, Rudolf W. C.	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	ja

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?