

IQWiG-Berichte – Nr. 319

Safinamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-18
Version: 1.0
Stand: 13.08.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Safinamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.05.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-18

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Rüdiger Mielke, Lehrstuhl für Neurowissenschaften & Rehabilitation, Universität Köln, Köln

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:

- Ulrike Mikulić
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Gloria Hanke
- Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Safinamid, Parkinson Krankheit, Nutzenbewertung

Keywords: Safinamide, Parkinson Disease, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
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
2.3.1 Studienpool.....	7
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	15
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	15
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	16
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	16
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	16
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	16
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	18
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	19
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	19
2.7.2.3.2 Studienpool	21
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	22
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	23
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	23
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	23

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	23
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	23
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	23
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	24
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	24
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	24
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	24
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	24
3	Kosten der Therapie	25
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	25
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	25
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	25
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	27
3.2.1	Behandlungsdauer	27
3.2.2	Verbrauch	27
3.2.3	Kosten	28
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	28
3.2.5	Jahrestherapiekosten	29
3.2.6	Versorgungsanteile	29
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	30
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	31
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	31
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)	31
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung	32
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	32

5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	33
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
6	Literatur	38
	Anhang A – Charakteristika der relevanten Studien	42
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Safinamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 3: Übersicht über die vorliegenden Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon	14
Tabelle 4: Safinamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	15
Tabelle 5: Safinamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	32
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	34
Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon	42
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon	46
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon	50
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon.....	51

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Datenlage für den indirekten Vergleich zwischen Safinamid und Entacapon..... 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADaM	Analysis Data Model
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer
DDD	defined daily dose
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAO-B-Hemmer	Monoaminoxidase-B-Hemmer
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIS	Research Information System
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
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 Safinamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2015 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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 ggf. zusätzliche Informationen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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 ggf. 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ 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: ▪ 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: ▪ 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	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ 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 Safinamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2015 übermittelt.

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 G-BA hat für die vorliegende Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Die Zusatztherapie mit

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

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

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten 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.

Ergebnisse

Direkter Vergleich

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

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher von Safinamid gegenüber Entacapon mit Placebo als Brückenkompator durch und schließt hierfür insgesamt 6 Studien ein: 2 Studien auf der Safinamid-Seite (016 und SETTLE) und 4 Studien auf der Entacapon-Seite (CSG, NSG, PSG und UK-IESG). Alle vom pU eingeschlossenen Studien haben eine Dauer von 24 Wochen. Auf der Safinamid-Seite identifiziert der pU zu seiner Studie 016 außerdem die Extensionsstudie 018 (Gesamtdauer 016/018: 2 Jahre). Er schließt diese jedoch nicht in seinen indirekten Vergleich ein, da er keine Entacapon-Studien mit der gleichen Studiendauer identifiziert hat. Dabei entsprechen die vom pU identifizierten Safinamid- und Entacapon-Studien grundsätzlich der Fragestellung.

Studienpool für den indirekten Vergleich auf der Entacapon-Seite nicht vollständig

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde auf der Entacapon-Seite 1 zusätzliche relevante Studie BIA-91067-301 identifiziert. Mit einer Studiendauer von 1 Jahr erfüllt die Studie das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen für die vorliegende Bewertung. Dies weicht jedoch vom Vorgehen des pU ab, der zunächst für die Suche nach direkt vergleichenden Studien keine Mindeststudiendauer festgelegt hat. Für den indirekten Vergleich legte er hingegen bei seiner Suche nach Studien mit Entacapon eine Studiendauer von genau 24 beziehungsweise 102 Wochen fest, weil dies der Dauer der von ihm identifizierten Safinamid-Studien entsprach. Daher hat er auch die Studie BIA-91067-301 mit einer Dauer von 1 Jahr nicht in seinen indirekten Vergleich eingeschlossen. Dieses Vorgehen ist aber methodisch nicht adäquat, da es durchaus sinnvoll sein kann Studien mit unterschiedlicher Dauer in einen indirekten Vergleich einzuschließen. Darüber hinaus hätte der pU durch Analysen der Extensionsstudie 018 auch auf der Safinamid-Seite Studienergebnisse mit einer ähnlichen Studiendauer wie in der Studie BIA-91067-301 verfügbar machen können.

Relevanz der Studie BIA-91067-301 für den indirekten Vergleich

Der Einschluss der Studie BIA-91067-301 ist deswegen von großer Bedeutung, da er folgende zusätzliche inhaltliche Aspekte adressiert:

- **Ergebnisse für längeren Beobachtungszeitraum:** In Verbindung mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 wäre es möglich auch Daten aus der Extensionsphase der Studie 016/018 heranzuziehen, die der pU in seinem indirekten Vergleich nicht betrachtet hat. Hierfür hätte der pU Daten aus seiner Studie 016/018 zu ähnlichen Erhebungszeitpunkten (48, 60 oder 76 Wochen) auswerten und damit einen indirekten Vergleich mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 erstellen können. Zudem wäre auch eine Prüfung auf Homogenität der Studie BIA-91067-301 in einem gemeinsamen Studienpool mit den 24-Wochen-Entacapon-Studien möglich gewesen.
- **Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE):** Daten zu SUE liegen auf der Entacapon-Seite ausschließlich in der Studie BIA-91067-301, nicht aber in den übrigen vom pU eingeschlossenen Entacapon-Studien vor. Mit dem Einschluss würden daher Ergebnisse zu einem weiteren wichtigen Endpunkt vorliegen.

- **Zeitliche Nähe zu Safinamid-Studien:** Die vom pU eingeschlossenen 4 Entacapon-Studien mit Publikationsdaten zwischen 1996 und 2003 sind deutlich älter als die zwischen 2007 und 2012 durchgeführten Safinamid-Studien. Es ist davon auszugehen, dass sich die Behandlungsmodalitäten der Parkinson-Krankheit in den letzten 5 bis 15 Jahren verändert haben. Insofern weist die zwischen 2011 und 2013 durchgeführte Studie BIA-91067-301 möglicherweise eine größere Ähnlichkeit zu den Safinamid-Studien auf.

Die Nichtberücksichtigung der relevanten Studie BIA-91067-301 und damit verbunden der Langzeitdaten aus der Extensionsphase der Studie 016/018 führt zu einem erheblichen Informationsverlust, das heißt die vom pU vorgelegten Analysen enthalten nicht alle relevanten Angaben zur Untersuchung des Zusatznutzens von Safinamid. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich kann daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber Entacapon herangezogen werden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Safinamid.

Tabelle 2: 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: ▪ einem Non-Ergot Dopamin-agonisten oder ▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer^b) oder ▪ 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		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 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 G-BA hat für die vorliegende Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Die Zusatztherapie mit

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

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

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten 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. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der zunächst für die Suche nach direkt vergleichenden Studien keine Mindeststudiendauer festgelegt hat. Für den indirekten Vergleich legte er hingegen bei seiner Suche nach Studien mit Entacapon eine Studiendauer von genau 24 beziehungsweise 102 Wochen fest, weil dies der Dauer der von ihm identifizierten Safinamid-Studien entsprach. Dieses Vorgehen ist methodisch nicht adäquat (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Safinamid (Stand zum 01.05.2015)
- bibliografische Recherche zu Safinamid (letzte Suche am 25.02.2015)
- Suche in Studienregistern zu Safinamid (letzte Suche am 18.03.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.03.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.02.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Safinamid (letzte Suche am 03.06.2015)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.06.2015)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.06.2015)

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Safinamid gegenüber Entacapon vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Indirekter Vergleich

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] von Safinamid gegenüber Entacapon mit Placebo als Brückenkompator durch. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU für den indirekten Vergleich wurde 1 zusätzliche relevante Studie, BIA-91067-301 [4], identifiziert. Der Studienpool ist aufgrund des Fehlens dieser Studie im indirekten Vergleich nicht ausreichend informiert und der indirekte Vergleich wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid herangezogen.

Nachfolgend werden zunächst der Studienpool und dessen Unvollständigkeit mit seinen Konsequenzen beschrieben. Anschließend erfolgt eine ausführliche Darstellung der relevanten Studien, ihrer Ähnlichkeit sowie der inhaltlichen Aspekte des unvollständigen Studienpools.

2.3.1 Studienpool

Der pU schließt für seinen indirekten Vergleich insgesamt 6 Studien ein: 2 Studien auf der Safinamid-Seite (016 [5] und SETTLE [6], Zulassungsstudien des pU) und 4 Studien auf der Entacapon-Seite (CSG [7], NSG [8], PSG [9] und UK-IESG [10]). Alle vom pU eingeschlos-

senen Studien haben eine Dauer von 24 Wochen. Auf der Safinamid-Seite identifiziert der pU zu seiner Studie 016 außerdem die Extensionsstudie 018 [11] (Gesamtdauer 016/018: 2 Jahre). Er schließt diese aufgrund der Studiendauer jedoch nicht in seinen indirekten Vergleich ein, da er keine Entacapon-Studien mit der gleichen Studiendauer (102 Wochen) identifiziert hat.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde auf der Entacapon-Seite 1 zusätzliche relevante Studie BIA-91067-301 [4] identifiziert. Es handelt sich hierbei um eine randomisierte kontrollierte 5-armige Studie. 2 Behandlungsarme der Studie umfassen einen Vergleich von Entacapon gegenüber Placebo über eine Studiendauer von 1 Jahr. Damit erfüllt die Studie das Einschlusskriterium einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen für die vorliegende Bewertung. Der pU hat die Studie nicht eingeschlossen, da er abweichend nur Studien berücksichtigt, die exakt die gleiche Studiendauer haben wie seine Safinamid-Studien (24 Wochen oder 102 Wochen). Dieses Vorgehen ist methodisch nicht adäquat, da es durchaus sinnvoll sein kann Studien mit unterschiedlicher Dauer in einen indirekten Vergleich einzuschließen (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Darüber hinaus hätte der pU durch Analysen der Extensionsstudie 018 auch auf der Safinamid-Seite Studienergebnisse mit einer ähnlichen Studiendauer wie in der Studie BIA-91067-301 verfügbar machen können.

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die vollständige Datenlage für den indirekten Vergleich.

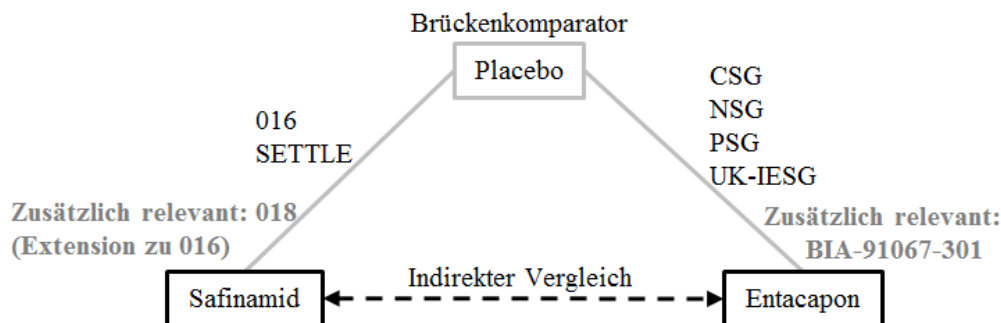


Abbildung 1: Datenlage für den indirekten Vergleich zwischen Safinamid und Entacapon.

Der Einschluss der Studie BIA-91067-301 ist mit folgenden inhaltlichen Vorteilen verbunden:

- In Verbindung mit der Extensionsphase der Studie 016/018 könnten Daten für einen längeren Zeitraum (1 Jahr statt 24 Wochen) betrachtet werden.
- Es lägen zusätzlich Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) vor. Diese fehlen in den übrigen 4 Entacapon-Studien.
- Die Studie BIA-91067-301 wurde in zeitlicher Nähe (2011 bis 2013) zu den eingeschlossenen Safinamid-Studien (2007 bis 2012) durchgeführt.

Durch das Fehlen der Studien BIA-91067-301 und damit verbunden der Extensionsphase der Studie 016/018 im indirekten Vergleich ist dieser nicht ausreichend informiert und wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

2.3.2 Studiencharakteristika

Ausführliche Informationen zu den Studien und Interventionen sind Tabelle 8 und Tabelle 9 in Anhang A zu entnehmen.

Safinamid-Studien

Bei den auf der Safinamid-Seite eingeschlossenen Studien 016/018 und SETTLE handelt es sich um vom pU gesponserte, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudien. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen, die bereits mit einer stabilen Levodopa-Dosis behandelt wurden. Die Dauer der täglichen „off“-Zeit sollte mindestens 1,5 Stunden betragen. Die Patienten wurden in beiden Studien randomisiert der Behandlung mit Safinamid oder Placebo zugeteilt. Die Interventionen erfolgten jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa in stabiler Dosis und eventuell vorhandenen weiteren Parkinson-Medikamenten.

Beide Studien umfassten eine 4-wöchige Levodopa-Stabilisierungsphase, eine Behandlungsphase von 24 Wochen und eine optionale Ausschleichphase, in der die Safinamid-Dosis schrittweise reduziert wurde (von 50 mg auf Placebo und von 100 mg auf 50 mg). Die Patienten der Studie 016 konnten nach Ablauf der 24 Wochen die Behandlung für weitere 78 Wochen in der Extensionsstudie 018 fortsetzen. Diese Option stand allen Patienten der Studie 016 offen, es erfolgte keine Entblindung beim Übergang in die Extensionsstudie. Es machten 81 % der Patienten von dieser Möglichkeit Gebrauch, wobei es hinsichtlich der weiteren Teilnahme keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Studienarmen gab.

Dosierung

In der Studie 016/018 wurden 2 fixe Safinamid-Dosierungen (50 mg und 100 mg) mit Placebo verglichen. Insgesamt wurden 669 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Behandlungsarme randomisiert. Die Studie SETTLE umfasste 2 Behandlungsarme, Safinamid und Placebo, in die insgesamt 549 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Im Safinamid-Arm betrug die Dosis zu Anfang 50 mg und sollte nach 2 Wochen auf die Erhaltungsdosis von 100 mg erhöht werden. Die Dosierungsvorgaben in beiden Studien entsprechen nicht in Gänze der Fachinformation. Hiernach sollte mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach klinischen Erfordernissen auf 100 mg pro Tag erhöht werden [12]. Weder die fixen Dosen in der Studie 016/018 noch die Zieldosis von 100 mg pro Tag in der Studie SETTLE entsprechen damit vollständig den Angaben der Fachinformation. Die in den Studien eingesetzten Dosen sind jedoch grundsätzlich von der Fachinformation abgedeckt. Zudem bestand in beiden Studien die Möglichkeit die Dosis in den 100 mg-Armen beim Auftreten von Nebenwirkungen zu reduzieren. Daher erscheint eine Berücksichtigung

der Safinamid-Arme für die vorliegende Bewertung als adäquat, die Einschränkungen bei der Dosierung beeinträchtigen jedoch die Ergebnissicherheit. Bei Vorliegen signifikanter Unterschiede gegenüber Entacapon müsste zudem geprüft werden, ob diese unabhängig von der eingesetzten Safinamid-Dosis sind.

Entacapon-Studien

Bei den auf der Entacapon-Seite eingeschlossen Studien, CSG, NSG, PSG und UK-IESG, handelt es sich um 4 randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien anderer Sponsoren, in die Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter einer stabilen Levodopa-Dosis eingeschlossen waren. In die Studien NSG und PSG waren ausschließlich Patienten mit motorischen Fluktuationen eingeschlossen. In die Studien CSG und UK-IESG konnten sowohl Patienten mit als auch ohne Fluktuationen eingeschlossen werden, wobei für die vorliegende Fragestellung ausschließlich die Patienten mit Fluktuationen relevant sind. In beiden Fällen waren motorische Fluktuationen durch eine „off“-Zeit von mindestens 4,5 Stunden in 3 Tagen und mindestens 0,5 Stunden pro 1 Tag definiert. In der Studie UK-IESG lagen separate Auswertungen für die relevante Teilpopulation Patienten mit Fluktuationen (57 % der Gesamtpopulation) vor. In der Studie CSG lag der Anteil Patienten mit Fluktuationen bei > 80 %, sodass gegebenenfalls auch die Auswertungen für die Gesamtpopulation herangezogen werden können.

Die Behandlungsphasen der Studien dauerten 24 Wochen (CSG und NSG), 6 Monate (UK-IESG) oder 24 beziehungsweise 26 Wochen bei gestaffeltem Absetzen der Studienmedikation (PSG). In den Studien NSG und PSG war der Behandlung mit Entacapon eine Levodopa-Stabilisierungsphase vorausgegangen.

Die 4 Studien umfassten je 2 Behandlungsarme, in denen entweder Placebo oder Entacapon zusätzlich zu einer stabilen Dosis Levodopa (allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten) verabreicht wurde. Die Einnahme von Placebo oder 200 mg Entacapon sollte zu jeder Dosis Levodopa erfolgen, die Patienten erhielten je nach Studie 2 bis 10 (CSG und UK-IESG) oder 4 bis 10 (NSG und PSG) Einheiten Levodopa pro Tag.

In die Studien NSG und PSG wurden 171 bzw. 205 Patienten eingeschlossen, in der Studie PSG erfolgte die Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die 2 Behandlungsarme. In die Studie CSG wurden 301 Patienten eingeschlossen, von denen 260 motorische Fluktuationen aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in den Entacapon- bzw. Placebo-Arm. Von den 300 in die Studie UK-IESG eingeschlossenen Patienten, die ebenfalls im Verhältnis 2:1 in den Entacapon- bzw. Placebo-Arm randomisiert wurden, hatten 172 Fluktuationen.

Zusätzliche Studie BIA-91067-301

Bei der zusätzlich identifizierten relevanten Studie BIA-91067-301 handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, placebo- und aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie, in die Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen unter einer stabilen Dosis Levodopa, gegebenenfalls zusammen mit anderen Parkinson-Medikamenten, einge-

geschlossen waren. Abzüglich der „off“-Zeit vor der ersten Levodopa-Gabe am Morgen, sollte die tägliche „off“-Zeit mindestens 1,5 Stunden betragen.

In der 5-armigen Studie wurden 3 verschiedene Dosierungen der Testsubstanz Opicapron (BIA 9-1067) mit Entacapon und Placebo als Zusatztherapie zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa über 1 Jahr verglichen. Es wurden insgesamt 600 Patienten in die 5 Behandlungsarme der Studie randomisiert. In den beiden für die vorliegende Bewertung relevanten Armen (Entacapon und Placebo) waren 243 Patienten eingeschlossen. Die Einzeldosis von Entacapon betrug wie in den anderen Entacapon-Studien 200 mg und sollte zusammen mit jeder Levodopa-Dosis eingenommen werden.

Anders als in den übrigen Studien, betrug die Behandlungsdauer 1 Jahr. Dies entspricht den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Ähnlichkeit der Studien

Die in einen indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien müssen die Ähnlichkeitsannahme erfüllen. Das heißt, dass sie bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sein sollten [13]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden, sondern wird mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien geprüft.

Die Patientencharakteristika der jeweiligen Studien sind Tabelle 10 und Tabelle 11 in Anhang A zu entnehmen.

Es waren in allen Studien Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit eingeschlossen, die unter einer stabilen Levodopa-Dosis Fluktuationen aufwiesen und basierend auf den vorliegenden Angaben zu Einschlusskriterien sowie der durchschnittlichen Erkrankungsdauer bereits seit mehreren Jahren erkrankt waren.

In allen Studien wurde die Intervention zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa und gegebenenfalls weiteren Parkinson-Medikamenten verabreicht. In den Safinamid-Studien konnten die Patienten begleitend auch mit Entacapon behandelt werden. Dies war bei 38 % bzw. 47 % der Patienten (Studie 016/018 bzw. SETTLE) der Fall. Entacapon wird in diesen Studien jedoch als Teil der Basistherapie verstanden, sodass sich hieraus keine Konsequenzen ergeben. Hinsichtlich der weiteren erlaubten bzw. verbotenen Vor- und Begleitmedikationen zeigte sich kein wesentlicher Unterschied.

Aufgrund der begrenzten Informationen in den Publikationen der Entacapon-Studien lässt 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. Die Unterschiede werden nachfolgend beschrieben.

Unterschiede zwischen den Studien

Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich bei der Erkrankungsdauer und dem Anteil Männer bzw. Frauen in den Studien. In den Safinamid-Studien 016/018 und SETTLE waren die Patienten im Durchschnitt seit 8,1 bis 8,9 Jahren erkrankt. In den Studien Entacapon-Studien NSG und PSG waren es hingegen bereits 10,8 bis 11,0 Jahre. Dieser Unterschied wird jedoch nicht als so schwerwiegend eingeschätzt, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage zu stellen ist.

In der Mehrzahl der Studien war der Anteil Männer bei den eingeschlossenen Patienten mit 61 % bis 71 % etwas höher als der Anteil der Frauen (016/018, SETTLE, PSG und UK-IESG). Nur in der Studie CSG überwog der Anteil Frauen (57 %). Dies sollte bei eventueller Heterogenität der Ergebnisse mittels Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden.

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.

Zusätzliche relevante Entacapon-Studie BIA-91067-301

Auch die Studie BIA-91067-301 ist basierend auf den vorliegenden Informationen in ihren Patientencharakteristika sowie den Ein- und Ausschlusskriterien grundsätzlich als vergleichbar zu den vorliegenden Studien einzustufen. Wie in den übrigen Studien wurden Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit eingeschlossen, die unter einer stabilen Levodopa-Dosis Fluktuationen aufwiesen und bereits seit mindestens 3 Jahren erkrankt waren.

Dabei fehlen für BIA-91067-301 zwar die Angaben zur durchschnittlichen Erkrankungsdauer und dem Alter der Patienten, dafür liegen jedoch die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie vor. Die Mindesterkrankungsdauer von 3 Jahren liegt dabei zwar niedriger als beispielsweise in der Studie 016/018 (5 Jahre), ist aber vergleichbar zur Studie SETTLE (ebenfalls 3 Jahre). In der Studie BIA-91067-301 waren zudem circa zwei Drittel der Patienten jünger als 70 Jahre (69 % im Entacapon- bzw. 66 % im Placebo-Arm). Damit sind die Patienten etwas älter als beispielsweise in der Studie 016/018, in der circa zwei Drittel der Patienten jünger als 65 Jahre waren (68 %, 65 % und 67 % im Placebo-, 50 mg und 100 mg Safinamid-Arm). Der durchschnittliche Schweregrad der Erkrankung zum Studienbeginn – erfasst als Teilscore I bis III der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) – lag vergleichbar zu den anderen Entacapon- wie auch den Safinamid-Studien. Die zu Studienbeginn erlaubte Anzahl an Levodopa-Tagesdosen (3 bis 8 Dosen) war in der Studie BIA-91067-301 etwas niedriger als in den übrigen Studien, die eine bis zu 10-mal tägliche Gabe umfassten.

Insgesamt wird die Studie BIA-91067-301 als hinreichend ähnlich zu den vom pU identifizierten Studien eingeschätzt. Die abweichende Studiendauer von 1 Jahr gegenüber 24

Wochen bzw. 2 Jahren der vom pU ebenfalls nicht eingeschlossenen Extensionsstudie 018 führt nicht dazu, dass die Ergebnisse der Studie nicht verwertbar wären, sondern ermöglicht vielmehr auch die Berücksichtigung längerer Beobachtungszeiträume. Dies wird nachfolgend erläutert.

Relevanz der Studie BIA-91067-301 für den indirekten Vergleich

Der Einschluss der Studie BIA-91067-301 ist deswegen von großer Bedeutung, da er folgende zusätzliche inhaltliche Aspekte adressiert:

- **Ergebnisse für längeren Beobachtungszeitraum:** In Verbindung mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 wäre es möglich auch Daten aus der Extensionsphase der Studie 016/018 heranzuziehen, die der pU in seinem indirekten Vergleich nicht betrachtet hat. Hierfür hätte der pU Daten aus seiner Studie 016/018 zu ähnlichen Erhebungszeitpunkten (48, 60 oder 76 Wochen) auswerten können und damit einen indirekten Vergleich mit der 1-Jahres-Studie BIA-91067-301 erstellen können. Zudem wäre auch eine Prüfung auf Homogenität der Studie BIA-91067-301 in einem gemeinsamen Studienpool mit den 24-Wochen-Entacapon-Studien möglich gewesen.
- **Daten zu SUE:** Daten zu SUE liegen auf der Entacapon-Seite ausschließlich in der Studie BIA-91067-301, nicht aber in den übrigen vom pU eingeschlossenen Entacapon-Studien vor. Mit dem Einschluss würden daher Ergebnisse zu einem weiteren wichtigen Endpunkt vorliegen (siehe Tabelle 3).
- **Zeitliche Nähe zu Safinamid-Studien:** Die vom pU eingeschlossenen 4 Entacapon-Studien mit Publikationsdaten zwischen 1996 und 2003 sind deutlich älter als die zwischen 2007 und 2012 durchgeführten Safinamid-Studien (siehe Tabelle 8 in Anhang A). Es ist davon auszugehen, dass sich die Behandlungsmodalitäten der Parkinson-Krankheit in den letzten 5 bis 15 Jahren verändert haben. Insofern weist die zwischen 2011 und 2013 durchgeführte Studie BIA-91067-301 möglicherweise eine größere Ähnlichkeit zu den Safinamid-Studien auf.

Tabelle 3: Übersicht über die vorliegenden 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 bis III	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	spezifische UE
Studien mit Safinamid											
016/018	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
SETTLE	•	•	•		•	•		•	•	•	•
Studien mit Entacapon											
CSG	•	•	•		•	•				•	•
NSG		•	•	•	•	•	•			•	•
PSG				•	•	•	•			•	•
UK-IESG	•	•	•	•	•	•	•			•	•
Zusätzliche relevante Studie mit Entacapon											
BIA-91067-301			•				•		•		•
a: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung b: Aktivitäten des täglichen Lebens c: Motorik RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; vs.: versus											

Zusammenfassung

Die vom pU eingeschlossenen Studien wie auch die zusätzlich identifizierte Studie BIA-91067-301 entsprechen grundsätzlich der Fragestellung der Bewertung und werden als weitgehend ähnlich eingeschätzt.

Die Nichtberücksichtigung der relevanten Studie BIA-91067-301 und damit verbunden der Langzeitdaten aus der Extensionsphase der Studie 016/018 führt jedoch zu einem erheblichen Informationsverlust, das heißt die vom pU vorgelegten Analysen enthalten nicht alle relevanten Angaben zur Untersuchung des Zusatznutzens von Safinamid. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich kann daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber Entacapon herangezogen werden.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs einen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4: 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: ▪ einem Non-Ergot Dopamin-agonisten oder ▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer^b) oder ▪ 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		

Diese Bewertung weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber Entacapon ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für die vorliegende Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Die Zusatztherapie mit

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

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

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA an und benennt den COMT-Hemmer Entacapon als Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Safinamid im Vergleich mit Entacapon als Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) bei erwachsenen Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis späten Stadium mit Fluktuationen zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mittels Methoden der evidenzbasierten Medizin erfolgen.

Der pU deckt mit seinen Ein- und Ausschlusskriterien sowohl Studien für einen direkten Vergleich von Safinamid gegenüber Entacapon als auch für einen indirekten Vergleich ab.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Intervention

Der pU gibt an, Studien mit Safinamid-Dosierungen zwischen 50 mg und 100 mg pro Tag einzuschließen, ohne jedoch auf die exakten Dosierungsvorgaben bezüglich Anfangsdosis und individueller Anpassung einzugehen.

Gemäß den Angaben in der Fachinformation sollte die Behandlung mit Safinamid mit einer Dosis von 50 mg täglich begonnen werden. Diese Tagesdosis kann je nach den individuellen klinischen Erfordernissen auf 100 mg/Tag erhöht werden [12].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, in denen die Safinamid-Dosierung gemäß der Zulassung erfolgte.

Studiendauer

Für die Suche nach Safinamid-Studien trifft der pU sowohl für direkt vergleichende Studien als auch für Studien für den indirekten Vergleich keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer. Für die Suche nach Studien mit Entacapon für den indirekten Vergleich legt er hingegen, basierend auf der Dauer der von ihm identifizierten Safinamid-Studien, eine Studiendauer von exakt 24 beziehungsweise 102 Wochen fest.

Dieses Vorgehen ist methodisch nicht adäquat. Um Studien in einem indirekten Vergleich gemeinsam betrachten zu können, müssen diese zwar ähnlich sein. Dies bedeutet aber nicht, dass die Studien exakt die gleiche Beobachtungszeit vorweisen müssen. In einer homogenen Situation ist es durchaus sinnvoll, Studien unterschiedlicher Dauer miteinander zu vergleichen. Statt nach exakt gleichlangen Studien zu suchen, ist daher abweichend vom Vorgehen des pU die Festlegung einer für die Indikation angemessenen Mindeststudiendauer erforderlich.

Gemäß einer Guideline der European Medicines Agency zu klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Krankheit kann zur Ermittlung einer unmittelbaren symptomatischen Verbesserung eine Studiendauer von 3 Monaten ausreichend sein. Um hingegen Aussagen zur längerfristigen Wirkung einer Intervention treffen zu können, wären Studien mit mehrjähriger Dauer notwendig [14]. Auch in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse (UE) ist eine längere Studiendauer sinnvoll, da beispielsweise die unter Entacapon häufigen Diarrhöen gemäß Beschreibung in der Behandlungsleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie meist erst 2 bis 4 Monate nach Behandlungsbeginn auftreten [15,16].

Aus diesen Gründen erscheint eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen in der vorliegenden Situation angemessen und wird abweichend vom pU für die Bewertung herangezogen.

Konsequenzen für die Bewertung

Die Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertungen weichen hinsichtlich der Intervention und der Studiendauer von den Einschlusskriterien des pU ab. Dies hat Konsequenzen für die Bewertung der Relevanz der Studie BIA-91067-301 (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2).

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 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da keine direkt vergleichende Studie zwischen Safinamid und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid nicht herangezogen wird (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht umfassend, sondern lediglich hinsichtlich relevanter Teilaspekte kommentiert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Statistische Modelle, Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Nachfolgend finden sich Kommentare zu ausgewählten methodischen Aspekten.

Methodik des indirekten Vergleichs

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde. Die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher [3]. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich adäquat.

Abweichende Angaben zwischen Dossier und Studienberichten

Zur Berechnung des gepoolten Schätzers der Safinamid-Studien im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung verwendet der pU gleiche Analysemethoden in den Einzelstudien (ANCOVA-Modell in Verbindung mit LOCF basierend auf der ITT-Population). Der pU gibt an, die Patientendaten basierend auf den ADaM-Datenbanken (Analysis Data Model) neu ausgewertet zu haben, was jedoch nicht zu einer Diskrepanz zu den ursprünglichen im Studienbericht dargestellten Analysen und Ergebnissen führe. Bei der Studie 016/018 bestehen jedoch Unklarheiten bei den berücksichtigten Patienten in den Auswertungen im Dossier. Einerseits wird von der Durchführung einer LOCF-Analyse gesprochen, andererseits finden sich Angaben, dass nur Patienten mit vorhandenem Endwert in die Analyse eingehen (z. B. Endpunkt „off“-Zeit, Nichtberücksichtigungsanteil 5,1 %). Zudem zeigen sich Abweichungen zwischen den entsprechenden Analysen im Dossier und im Studienbericht hinsichtlich Ausgangswerten und Effektschätzern (z. B. Endpunkt „off“-Zeit, Ausgangswert im 50 mg Safinamid-Arm laut Modul 4 A $5,10 \pm 1,929$ Stunden, laut Studienbericht $5,2 \pm 2,08$ Stunden). Zudem zeigen sich auch Diskrepanzen zwischen in Modul 4 A dargestellten

Ausgangswerten der Studie 016 und der zugehörigen Extensionsstudie 018. Obwohl es sich um dieselbe Studie handelt, unterscheiden sich die Ausgangswerte.

Meta-Analyse

In der Meta-Analyse der Safinamid-Studien berücksichtigt 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 ist nicht adäquat, da die Daten des Placebo-Arms doppelt in die Auswertung eingehen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU führt Sensitivitätsanalyse für die Entacapon-Studien auf Basis der jeweiligen „ITT-Population“ durch. Im Rahmen dieser Analysen verwendet der pU für die Berechnung des Effektmaßes statt der Anzahl der Completer die Anzahl der Patienten in der ITT-Population ohne jedoch die fehlenden Werte in geeigneter Weise zu ersetzen. Dies führt dazu, dass sich in den Sensitivitätsanalysen trotz der größeren Unsicherheit aufgrund der fehlenden Daten die Präzision des Effektschätzers erhöht. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat.

Formeln

Die im Methodenteil angegebenen Formeln zu Meta-Analysen und indirekten Vergleichen (Abschnitte 4.2.5.3 und 4.2.5.6) sind teilweise unklar und inkorrekt (z. B. fehlerhafte Indizes, Division statt Subtraktion).

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 (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

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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.

Dabei wurden keine relevanten direkt vergleichenden Studien zu Entacapon identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit. Da der pU nicht Zulassungsinhaber von Entacapon ist, enthält seine Studienliste nur Studien zu Safinamid.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Entacapon durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Entacapon durchgeführt.

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

Studienselektion

Der pU beschränkt die Auswahl von Entacapon-Studien auf solche, deren Studiendauer exakt der Dauer der relevanten Safinamid-Studien entspricht (24 beziehungsweise 102 Wochen).

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung wird hingegen eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen zugrunde gelegt (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.1). Die Studienselektion des pU war aufgrund der Beschränkung der Studiendauer auf 24 beziehungsweise 102 Wochen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Die Selektion des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund seiner Beschränkungen bei der Studiendauer nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Vor diesem Hintergrund wurde die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools überprüft. Hierfür wurden zum einen die Ergebnisse des Cochrane Reviews von Stowe 2010 [17] mit der Vergleichstherapie Entacapon ausgewertet, dessen Recherche den Zeitraum bis Ende 2008 umfasst. Darauf aufbauend erfolgte eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen. Weiterhin wurde aufbauend auf Stowe 2010 mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „similar articles“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Dabei wurde in dem Studienregister ClinicalTrials.gov 1 für die vorliegende Fragestellung potenziell relevante Studie (BIA-91067-301, NCT01568073) zum Vergleich von Entacapon gegenüber Placebo mit einer Studiendauer von 1 Jahr identifiziert, die der pU aufgrund der Studiendauer aus seinem Studienpool ausgeschlossen hatte. Da den Kriterien des pU bezüglich der Studiendauer nicht gefolgt wird (siehe Abschnitt 2.3 und Abschnitt 2.7.2.1), wird die Studie abweichend vom pU als relevant eingeschätzt. Dabei liegt für die Studie BIA-91067-301 im Studienregister ClinicalTrials.gov auch ein ausführlicher Ergebnisbericht vor.

2.7.2.3.2 Studienpool

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

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine Studie zum direkten Vergleich von Safinamid mit der Vergleichstherapie Entacapon. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich zwischen Safinamid und der Vergleichstherapie Entacapon über den Brückenkompator Placebo schließt der pU die beiden Safinamid-Studien 016 und SETTLE sowie die 4 Entacapon-Studien CSG, NSG, PSG und UK-IESG ein. Damit beschränkt er seine Auswahl ausschließlich auf Studien mit einer Dauer von 24 Wochen. Die

von ihm zunächst als relevant identifizierte Extensionsstudie 018 zur Safinamid-Studie 016 mit einer Gesamtdauer von 2 Jahren zieht er gemäß seiner Angaben in Modul 4 A in Abschnitt 4.4.1 aufgrund der nicht vergleichbaren Dauer nicht weiter heran. Damit wird die vorliegende Evidenz zu Langzeitergebnissen von Safinamid vom pU zur Bewertung des Zusatznutzens nicht betrachtet.

Zusätzlich relevante Studie BIA-91067-301

Bei der Überprüfung der Registerrecherche wurde zusätzlich zu den vom pU eingeschlossenen Studien die Studie BIA-91067-301 identifiziert. In dieser 52-Wochen-Studie lagen ebenfalls Daten für einen Vergleich von Entacapon mit Placebo vor.

Der pU hatte die Studie zwar auch identifiziert, jedoch aufgrund der Studiendauer ausgeschlossen, da sie nicht seinem Einschlusskriterium „24 oder 102 Wochen“ entsprach. Der Festlegung dieses Einschlusskriteriums und dem daraus folgenden Ausschluss der Studie wird jedoch nicht gefolgt und eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Der Einschluss der Studie BIA-91067-301 ist mit folgenden inhaltlichen Vorteilen verbunden:

- In Verbindung mit der Extensionsphase der Studie 016/018 könnten Daten für einen längeren Zeitraum (1 Jahr statt 24 Wochen) betrachtet werden.
- Es lägen zusätzlich Daten zu SUE vor. Diese fehlen in den übrigen 4 Entacapon-Studien.
- Zeitliche Nähe der Durchführung der Studie BIA-91067-301 (2011 bis 2013) zu den eingeschlossenen Safinamid-Studien (2007 bis 2012).

Durch das Fehlen der Studien BIA-91067-301 und damit verbunden der Extensionsstudie 018 im indirekten Vergleich ist dieser nicht ausreichend informiert und wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Eine ausführliche Beschreibung des Studienpools, der Studiencharakteristika sowie der inhaltlichen Konsequenzen der Unvollständigkeit des Studienpools finden sich in Abschnitt 2.3.

Die Charakteristika der Studien, der Interventionen sowie der Studienpopulationen sind in Anhang A dargestellt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen des pU in Modul 4 A zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

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

Der vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegte indirekte Vergleich von Safinamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht im Detail kommentiert. Es wird lediglich auf den folgenden Aspekt hingewiesen.

Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE

Der pU hat die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE dem Patientenflussdiagramm seiner Studienberichte entnommen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind regelhaft der Erfassung unerwünschter Ereignisse zu entnehmen. Hieraus ergeben sich für die Safinamid-Studien abweichende Ergebnisse für diesen Endpunkt.

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 Safinamid 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 Safinamid 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 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

In seinen Ausführungen zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise bezieht sich der pU auf den von ihm vorgelegten indirekten Vergleich. Dieser wird jedoch nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen, sodass die Kommentierung der Angaben des pU entfällt.

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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Basierend auf dem von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Safinamid gegenüber der Vergleichstherapie Entacapon ab.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Aufgrund der Nichtberücksichtigung der Studie BIA-91067-301 ist der indirekte Vergleich nicht ausreichend informiert und wird daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Zur eingehenden Begründung siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Safinamid und der Vergleichstherapie Entacapon mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien. Diese Begründung ist nachvollziehbar. Die Wahl des Brückenkomparators Placebo ergibt sich laut Angaben des pU im Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.6 des Dossiers aus der Tatsache, dass keine weiteren möglichen Brückenkomparatoren vorliegen. Auch diese Begründung ist nachvollziehbar.

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 Safinamid 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. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte erfolgt nicht, da der vorgelegte indirekte Vergleich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, 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

Die idiopathische Parkinson-Krankheit stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen, die bereits mit einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) therapiert werden [12].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut Angabe des pU in der besseren Kontrolle motorischer Fluktuationen und einer Verringerung sogenannter „off“-Zeiten.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Ermittlung der Zielpopulation zieht der pU zunächst Daten einer Analyse der Firma Decision Resources (Cognos Study) [18] heran. Im Rahmen der Cognos Study wurde eine systematische Literaturrecherche zur Prävalenz der idiopathischen Parkinson-Krankheit durchgeführt. Dabei wurden 7 Studien identifiziert, wovon sich 6 auf Regionen in Europa (ohne Deutschland) und 1 auf Regionen in Japan beziehen. Eine Studie mit Angaben zur Prävalenz in Deutschland wurde nicht gefunden. Aus diesem Grund schätzten die Autoren der Cognos Study die Prävalenz für Deutschland auf Grundlage der internationalen Studien. Dazu zogen sie die Prävalenzangaben der 7 identifizierten Studien heran und berechneten für verschiedene Altersgruppen einen gewichteten Durchschnitt. Die Altersgruppen wurden dabei in Schritten von 10 Jahren gebildet. Die Übertragbarkeit und Aktualität der Daten jeder einzelnen Studie wurden bewertet und eine entsprechende Gewichtung der Studien wurde vorgenommen. Anschließend wurden die ermittelten Prävalenzangaben auf die entsprechende Anzahl von Personen der jeweiligen Altersgruppe in Deutschland übertragen. Für das Jahr 2015 übernimmt der pU aus der Cognos Study die Schätzung, dass 352 000 Personen in Deutschland an einer diagnostizierten oder undiagnostizierten idiopathischen Parkinson-Krankheit leiden.

Des Weiteren übernimmt der pU aus der Cognos Study, dass bei 87,3 % (n = 307 000) dieser Patienten die Diagnose der idiopathischen Parkinson-Krankheit bestätigt ist. Von den diagnostizierten Patienten werden 92 % (n = 282 000) medikamentös behandelt; diese Angaben basieren auf Aussagen von Experten [18].

Im nächsten Schritt schließt der pU 5300 Patienten von einer Behandlung mit Safinamid aus, da diese gemäß der Cognos Study [18] in einem Hoehn und Yahr Stadium 5 sind. Anschließend gibt der pU an, dass 40 % der ermittelten Patienten an Fluktuationen leiden. Diese Angabe entnimmt er ebenfalls der Cognos Study [18], welche den Anteil der Patienten mit „wearing-off“ auf Grundlage aller diagnostizierten Patienten ausweist.

In einem weiteren Schritt nimmt der pU an, dass 91 % der Patienten mit „wearing-off“ unter einer Behandlung mit Levodopa stehen. Die Daten basieren auf einer Publikation von Stacy et al. (2007) [19], die in ihrer Studie einen Patientenfragebogen zur Ermittlung von Wirkungsfluktuationen entwickelten. Dabei wurden 300 Patienten aus den Niederlanden eingeschlossen.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,7 % und einem Unsicherheitsbereich von ± 15 % weist der pU 86 945 (73 903 bis 99 987) gesetzlich versicherte Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Autoren der Cognos Study [18] weisen zwar darauf hin, dass sie zur Prävalenzschätzung grundsätzlich nur Daten aus vergleichbaren Ländern heranziehen. Die 7 eingeschlossenen Studien beziehen sich jedoch jeweils auf eine bestimmte Region (z. B. Sizilien) und werden aus diesem Grund von den Autoren selbst als eingeschränkt repräsentativ bewertet. Die Repräsentativität der herangezogenen Daten für Deutschland ist somit unsicher. Des Weiteren ist es nicht möglich, auf Grundlage der Publikation die genaue Vorgehensweise zur Berechnung der Anzahl der Personen mit Parkinson-Krankheit in Deutschland nachzuvollziehen. So bleibt unklar, ob Daten aus Japan ebenfalls in die Berechnung einfließen. Der pU entnimmt der Cognos Study eine Anzahl von 282 000 diagnostizierten Patienten, die medikamentös behandelt werden. Zieht man vergleichsweise die durch das Bundesversicherungsamt veröffentlichten Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) heran, ergeben sich für das Jahr 2015 rund 146 000 Patienten mit Morbus Parkinson mit Dauermedikation (hierarchisierte Morbiditätsgruppe [HMG] 235) [20]. Für die Zuordnung zur HMG235 greift der Sonderfall der Arzneimitteldifferenzierung über 183 Behandlungstage [21], wodurch die Angabe geringfügig unterschätzt sein kann. Des Weiteren werden alle Patienten mit Morbus Parkinson mit Dauermedikation berücksichtigt, weshalb neben Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit auch Patienten mit einer der ICD-10-Diagnosen G21.1, G21.2, G21.3, G21.4, G21.8, G21.9 und G22 in die Berechnung einfließen [22]. Dabei handelt es sich um einen geringfügigen Anteil, der in der weiteren Berechnung vernachlässigt wird [23]. Die vom pU angegebene Prävalenz wird als Überschätzung bewertet.

Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, wieso der pU Patienten in einem Hoehn und Yahr Stadium 5 ausschließt. Laut Fachinformation ist Safinamid auch für Patienten im Spätstadium mit Fluktuationen indiziert. Die Unterschätzung ist als geringfügig einzustufen, da die ausgeschlossenen 5300 Patienten rund 2 % der 282 000 diagnostizierten und medikamentös behandelten Patienten entsprechen.

Der pU gibt außerdem an, dass 40 % der Patienten an Fluktuationen leiden. Dieser Wert ergibt sich aus der Cognos Study, in der jedoch nur Patienten mit „wearing-off“ betrachtet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass neben „wearing-off“ weitere Formen von Fluktuationen (z. B. „on/off“, Freezing) auftreten können [16]. Da „wearing-off“ die häufigste Form von Wirkungsfluktuationen darstellt, ist die mögliche Unterschätzung jedoch als geringfügig einzustufen.

Aufgrund der überschätzten Prävalenz ist die vom pU ausgewiesene Größe der GKV-Zielpopulation insgesamt überschätzt. Wird die vom pU genannte Anzahl diagnostizierter Patienten, die medikamentös behandelt werden, durch die Angabe des Morbi-RSA ersetzt und werden die Patienten in Hoehn und Yahr Stadium 5 berücksichtigt, resultiert eine geringere GKV-Zielpopulation in Höhe von 53 100 (45 200 bis 61 100).

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in den nächsten Jahren zunimmt. Dies ist aufgrund des demografischen Wandels und der hohen Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten der Krankheit nachvollziehbar und plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, 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.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [12,24-37].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch bei Anwendung von Safinamid entsprechen der Fachinformation [12].

Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der pU den Verbrauch nicht im Rahmen einer Spanne aus. Er gibt ausschließlich die defined daily dose (DDD) an. Mit Ausnahme von Rasagilin [32] und Tolcapon [29] geben die Fachinformationen die zu verabreichende Dosis jedoch in einer Spanne an, sodass die Dosierung patientenindividuell angepasst werden kann [12,24-28,30,31,33-35,37,38].

Für Pramipexol wählt der pU ein Präparat mit der Darreichungsform Filmtablette und nimmt einen täglichen Verbrauch von 2,5 Tabletten an. Dabei berücksichtigt er nicht, dass die Tagesdosis gemäß Fachinformation [36] in 3 gleich große Dosen aufgeteilt werden soll.

Für Ropinirol wählt der pU ein Präparat mit der Darreichungsform Retardtablette und nimmt einen täglichen Verbrauch von 1,5 Retardtabletten an. Dabei berücksichtigt er nicht, dass Retardtabletten im Ganzen eingenommen werden müssen [28].

Bei Ermittlung des Verbrauchs von Apomorphin berücksichtigt der pU nicht die Angaben der Fachinformation [26] zur Haltbarkeit und einen dadurch entstehenden Verwurf.

Für Tolcapon nimmt der pU einen täglichen Verbrauch von 450 mg an. Die Fachinformation [29] hingegen empfiehlt eine Einnahme von 100 mg 3-mal täglich.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Safinamid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2015 wieder. Neben den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten zieht der pU Kosten für eine Zuzahlung durch den Patienten in Höhe von 10 € ab. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Levodopa/Benserazid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2015 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die übrigen zweckmäßigen Vergleichstherapien sind fehlerhaft. Für die Festbetragsarzneimittel Levodopa/Carbidopa, Pramipexol, Ropinirol und Selegilin werden die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte falsch berechnet. Für Piribedil, Rotigotin, Tolcapon und Rasagilin berechnet der pU die Kosten von Importarzneimitteln; diese sollten grundsätzlich nicht berücksichtigt werden. Bei der Kostenermittlung von Levodopa/Carbidopa/Entacapon, Pramipexol, Rotigotin, Apomorphin, Rasagilin, Piribedil, Entacapon und Tolcapon zieht der pU ebenfalls Kosten für eine Zuzahlung durch den Patienten in Höhe von 10 € ab. Dies ist nicht nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von Tolcapon an. Zum einen sind die ausgewiesenen Kosten überschätzt. Zum anderen entsprechen die Angaben dem ersten Behandlungsjahr, in dem die Leberfunktion alle 2 Wochen überprüft wird [29]. Im Rahmen der Folgebehandlung fallen jährlich Kosten in Höhe von 3,25 € an.

Des Weiteren sehen die Fachinformationen von Levodopa/Benserazid [24], Levodopa/Carbidopa [38] und von Levodopa/Carbidopa/Entacapon [25] eine regelmäßige Kontrolle der Leber-, Nieren- und Herz-Kreislauffunktion sowie des Blutbildes vor. Anfallende Kosten in Höhe von 11,10 € werden vom pU nicht berücksichtigt.

Während der Behandlung mit Rotigotin und Pramipexol wird eine regelmäßige augenärztliche Überwachung empfohlen [35,36]. Die Kosten der augenärztlichen Grundpauschale in Höhe von insgesamt 61,64 € berücksichtigt der pU nicht.

Bei Anwendung von Apomorphin muss dem Patienten zusätzlich Domperidon verabreicht werden. Anfallende Kosten in Höhe von 585,50 € werden vom pU nicht berücksichtigt. Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für die Applikation von Apomorphin (z. B. Einmalnadeln, Spritzen, Pens) veranschlagt werden.

Für Safinamid, Ropinirol, Piribedil, Entacapon, Selegelin und Rasagilin fallen laut Fachinformationen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an [27,30,32,34,37].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 2372,50 € bis 2525,80 € für Safinamid. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

Bei einigen Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich Abweichungen zwischen den Angaben des pU und den eigenen Berechnungen, die im Wesentlichen durch die Berücksichtigung von Dosis-Spannen gemäß der jeweiligen Fachinformation begründet sind. Im Folgenden sind die Ergebnisse der eigenen Berechnungen jeweils in Klammern angeführt:

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer mit 240,90 € bis 350,40 € (als Filmtablette: 194,64 € bis 293,66 €; als Retardtablette: 220,14 € bis 1466,83 €), für Ropinirol mit 1533,00 € (709,85 € bis 5099,65 €), für Pramipexol mit 1770,25 € (227,10 € bis 1732,43 €), für Rotigotin mit 3204,70 € (3122,21 € bis 7814,50 €), für Piribedil mit 3606,20 € (3021,54 € bis 5035,91 €), für Entacapon mit 2372,50 € (495,44 € bis 4954,41 €), für Levodopa/Carbidopa/Entacapon mit 1686,30 € (921,20 € bis 3044,77 €) und für Selegelin mit 237,25 € (184,78 € bis 346,89 €).

Der pU macht keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient von Apomorphin.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 3155,75 € für Tolcapon. Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 2138,83 €. Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund des Verbrauchs.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 1565,85 € für Rasagilin. Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Safinamid im ersten Jahr nach Markteinführung bei ca. 3 % der Zielpopulation zur Anwendung kommen wird. Er nimmt einen Anstieg des Versorgungsanteils innerhalb der ersten 5 Jahre nach Markteinführung auf ca. 17 % an.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation werden als Überschätzung beurteilt. Wird die vom pU genannte Anzahl diagnostizierter Patienten, die medikamentös behandelt werden, durch die Angabe des Morbi-RSA ersetzt und werden die Patienten in Hoehn und Yahr Stadium 5 berücksichtigt, resultiert eine kleinere GKV-Zielpopulation.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Safinamid sind in der Größenordnung plausibel. Bei den vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde auf Grundlage der DDDs gerechnet, obwohl mit Ausnahme von Rasagilin [32] und Tolcapon [29] die Fachinformationen eine Dosis-Spanne angeben. Des Weiteren wurden Arzneimittelkosten teilweise falsch berechnet und Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen nicht oder nicht vollständig berücksichtigt. Aus diesem Grund wurden eigene Berechnungen für die Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dies trifft nicht für die Jahrestherapiekosten pro Patient für Rasagilin zu, diese Angaben des pU sind in der Größenordnung plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Safinamid und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.3 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Annex IIB des EPAR) vollständig. Der pU weist darauf hin, dass ein Annex IV zum EPAR nicht vorliegt. In Abschnitt 3.4.4 des Dossiers sollen die im Risk-Management-Plan vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung benannt werden. Diese Angaben fehlen vollständig. Damit ist das Vorgehen des pU nicht adäquat.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Safinamid ist indiziert für die 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 5: 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: ▪ einem Non-Ergot Dopamin-agonisten oder ▪ einem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer (COMT-Hemmer^b) oder ▪ 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		

Über den Zusatznutzen beschließt der G–BA.

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

Tabelle 6: 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
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen, die bereits mit einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Parkinson-Arzneimitteln) therapiert werden	86 945 (73 903 – 99 987)	Die vom pU ausgewiesene Größe der GKV-Zielpopulation wird als Überschätzung bewertet. Eigene Berechnungen auf Grundlage des Morbi-RSA ergeben eine GKV-Zielpopulation in Höhe von 53 100 (45 200 bis 61 100).
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Morbi-RSA: morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: 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
Safinamid	Erwachsene Patienten mit idiopathischer Par- kinson-Krankheit im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen, die bereits mit einer stabilen Dosis Levodopa (als Monotherapie oder in Kombination mit ande- ren Parkinson-Arznei- mitteln) therapiert wer- den	2372,50 – 2525,80	Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.
Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer (Kombinationspräparat)		240,90 – 350,40	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 194,64 € bis 293,66 € ^b für die Darreichungsform Filmtablette ^c sowie 220,14 € bis 1466,83 € für die Darreichungsform Retardtablette ^c . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung einer Dosis-Spanne.
Ropinirol		1533,00	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 709,85 € bis 5099,65 € ^b . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung einer Dosis-Spanne.
Pramipexol		1770,25	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 227,10 € bis 1732,43 € ^b . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung einer Dosis-Spanne sowie der Kosten der regelmäßigen augenärztlichen Überwachung.
Rotigotin		3204,70	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 3122,21 € bis 7814,50 € ^b . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung einer Dosis-Spanne sowie der Kosten der regelmäßigen augenärztlichen Überwachung.
Piribedil		3606,20	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 3021,54 € bis 5035,91 € ^b . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung einer Dosis-Spanne.
Apomorphin		k. A.	Der pU macht keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient von Apomorphin.
Entacapon		2372,50	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 495,44 € bis 4954,41 € ^b . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung einer Dosis-Spanne.

(Fortsetzung)

Tabelle 7: 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	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Levodopa/Carbidopa/ Entacapon		1686,30	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 921,20 € bis 3044,77 € ^b . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung einer Dosis-Spanne.
Tolcapon ^d		3155,75	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 2138,83 € ^b . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund des Verbrauchs.
Rasagilin		1565,85	Die Angabe ist in der Größenordnung plausibel.
Selegilin		237,25	Eigene Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 184,78 € bis 346,89 € ^b . Die Abweichung ergibt sich im Wesentlichen aufgrund der Berücksichtigung einer Dosis-Spanne.
a: Angaben des pU b: eigene Berechnungen auf Grundlage der Angaben in Modul 3 A c: Welche Therapiestrategie gewählt wird, richtet sich grundsätzlich nach der individuellen Situation des Patienten. Zur Vereinfachung werden die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Anwendung von Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer als Film- oder Retardtablette gesondert dargestellt. d: Aufgrund des Risikos möglicherweise letaler, akuter Leberschäden darf Tolcapon nicht als eine Zusatztherapie erster Wahl zu Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer betrachtet werden. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 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. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Gegenanzeigen

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

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

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeiner Warnhinweis

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

6 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]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. 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.
4. 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>.
5. Borgohain 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.
6. Newron. Safinamide in idiopathic Parkinson's disease (IPD) with motor fluctuations, as add-on to levodopa: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.03.2013 [Zugriff: 11.06.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627640>.
7. 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.
8. 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.
9. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Ann Neurol 1997; 42(5): 747-755.
10. 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.
11. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. Mov Disord 2014; 29(10): 1273-1280.

12. Zambon. Xadago 100 mg: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 02.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. 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.
14. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease [online]. 21.06.2012 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf.
15. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions: E1; current step 4 version [online]. 27.10.1994 [Zugriff: 13.07.2015]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf.
16. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie [online]. 09.2012 [Zugriff: 17.07.2015]. URL: http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_09_2012_parkinson-syndrome_diagnostik_und_therapie.pdf.
17. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, Van Hilten JJ, Wheatley K et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. Cochrane Database Syst Rev 2010; (7): CD007166.
18. Blutstein T, Hughes M. Parkinson's disease [online]. In: Decision Resources: Pharmacor. 08.04.2015. URL: <http://www.decisionresources.com>.
19. Stacy M, Hauser R. Development of a patient questionnaire to facilitate recognition of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease. J Neural Transm 2007; 114(2): 211-217.
20. Bundesversicherungsamt. Grundlagenbescheid II/2015: Risikogruppenanteile [online]. 31.03.2015 [Zugriff: 17.07.2015]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_II_2015.xlsx.
21. Bundesversicherungsamt. Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2015; Anlage 1: ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) für das Ausgleichsjahr 2015 [online]. 30.09.2014 [Zugriff: 21.07.2015]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2015/Festlegung_Klassifikationsmodell_2015.zip.

22. Bundesversicherungsamt. Festlegungen nach § 31 Absatz 4 RSAV für das Ausgleichsjahr 2015: Festlegungen [online]. 30.09.2014 [Zugriff: 21.07.2015]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2015/Festlegung_Klassifikationsmodell_2015.zip.
23. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2012 [online]. 16.12.2013 [Zugriff: 17.07.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301127015.xlsx?__blob=publicationFile.
24. AbZ Pharma. Levodopa/Benserazid-CT 200 mg/50 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. AbZ Pharma. Levodopa/Carbidopa/Entacapon AbZ Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Archimedes. Apomorphin-Archimedes 10 mg/ml Injektionslösung/Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2010 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Desitin. Clarium 50 mg: Fachinformation [online]. 04.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Hormosan Pharma. Ropinirol-Hormosan Retardtabletten: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. MEDA Pharma. Tasmar 100 mg Filttabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Orion Pharma. Comtess 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Ratiopharm. Pramipexol-ratiopharm Retardtabletten: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Ratiopharm. Rasagilin ratiopharm 1 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. TEVA. Levocarb-Teva 200 mg/50 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. TEVA. Selegilin-Teva 5 mg/- 10 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 02.2008 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. UCB. Neupro 4 mg/24 h//6 mg/24 h//8 mg/24 h: Fachinformation [online]. 02.2015 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Heumann. Pramipexol Heumann Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. AbZ Pharma. Ropinirol AbZ 0,25 mg/0,5 mg/1 mg/2 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

38. AbZ Pharma. Levodopa/Carbidopa-CT 100 mg/25 mg Retardtabletten, Levodopa/Carbidopa-CT 200 mg/50 mg Retardtabletten: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 18.06.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Charakteristika der relevanten Studien

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Safinamid						
016/018 (Extension)	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel	Erwachsene Patienten (30-80 Jahre) mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter einer stabilen Levodopa-Dosis ▪ Hoehn und Yahr Stadium 1–4 (in „off“-Zeit) ▪ motorische Fluktuationen mit > 1,5 Stunden „off“-Zeit pro Tag	Safinamid 50 mg (N = 223) Safinamid 100 mg (N = 224) Placebo (N = 222) Extensionsstudie: Safinamid 50 mg (n = 189) Safinamid 100 mg (n = 180) Placebo (n = 175)	Screening und Run-in: 10 Tage Levodopa-Stabilisierung: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen + 78 Wochen (Extensionsstudie) Ausschleichphase (optional): 1 Woche Sicherheits-Nachbeobachtung (SUE): 4 Wochen	52 Zentren in Indien, Italien, Rumänien 01/2007 – 10/2008 Extensionsstudie: 08/2007 – 04/2010	primär: „on“-Zeit (016), Dyskinesie-Schweregrad (DRS) während „on“-Zeit (018) sekundär: „off“-Zeit, Morbidität (UPDRS), gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
SETTLE	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel	Erwachsene Patienten (30-80 Jahre) mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter einer stabilen Levodopa-Dosis ▪ Hoehn und Yahr Stadium 1–4 (in „off“-Zeit) ▪ motorische Fluktuationen mit > 1,5 Stunden „off“-Zeit pro Tag	Safinamid 50-100 mg (N = 274) Placebo (N = 275)	Screening: 10 Tage Levodopa-Stabilisierung: 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen Ausschleichphase: 1 Woche Sicherheits-Nachbeobachtung: 4 Wochen	119 Zentren in 21 Ländern, in Europa, Nordamerika, Asien und Ozeanien 03/2009 – 02/2012	primär: „on“-Zeit sekundär: „off“-Zeit, Morbidität (UPDRS), gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Entacapon						
CSG	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel	Erwachsene Patienten (30-80 Jahre) mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter einer stabilen Levodopa-Dosis - mit motorischen Fluktuationen (> 4,5 Stunden „off“-Zeit über 3 Tagebuchtage und > 0,5 Stunden / Tag) <u>oder</u> - ohne motorische Fluktuationen (< 4,5 Stunden „off“-Zeit über 3 Tagebuchtage) - Stadium: k. A.	Entacapon (N = 197) Placebo (N = 104) Davon relevante Teilpopulation ^b : Safinamid (n = 172) Placebo (n = 88)	Screeningvisite Behandlung: 24 Wochen Post-Studienvsiste: ca. 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation	30 Zentren in Deutschland und Österreich Zeitraum: k. A. ^c	primär (Patienten mit Fluktuationen): Anteil der täglichen „on“-Zeit im Wachzustand sekundär: „on“-Zeit, „off“-Zeit, Morbidität (UPDRS), UE
NSG	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter einer stabilen Levodopa-Dosis - Hoehn und Yahr Stadium 1,5–4 (in „on“-Zeit) - motorische Fluktuationen mit einer durchschnittlichen „on“-Zeit nach jeder Einzeldosis Levodopa < 4h	Entacapon (N = 85) Placebo (N = 86)	Screeningvisite Levodopa-Stabilisierung: mindestens 4 Wochen Behandlung: 24 Wochen Post-Studienvsiste: ca. 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation	16 Zentren in Dänemark, Finnland, Norwegen und Schweden Zeitraum: k. A. ^d	primär: „on“-Zeit, „on“-Zeit nach morgendlicher Levodopa-Dosis sekundär: „off“-Zeit, Morbidität (UPDRS), UE

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PSG	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter stabiler Dosis Carbidopa/Levodopa ▪ Hoehn und Yahr Stadium 1,5–4 (in „off“-Zeit) ▪ motorische Fluktuationen	Entacapon (N = 103) Placebo (N = 102)	Screeningvisite Levodopa-Stabilisierung: 4 Wochen Behandlung: 28 Wochen (Entacapon-Arm: 24 oder 26 Wochen Aktivbehandlung, gefolgt von 4 oder 2 Wochen Placebo)	18 Zentren in Kanada, USA 04/1994 – 12/1994 ^e	primär: Anteil der täglichen „on“-Zeit im Wachzustand sekundär: Morbidität (UPDRS), UE
UK-IESG	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel	Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter stabiler Dosis Levodopa ▪ mit motorischen Fluktuationen ($\geq 4,5$ Stunden „off“-Zeit über 3 Tagebuchtage und $> 0,5$ Stunden/Tag) <u>oder</u> ▪ ohne motorische Fluktuationen ▪ Stadium: k. A.	Entacapon (N = 203) Placebo (N = 97) Davon relevante Teilpopulation ^b : Entacapon (n = 115) Placebo (n = 57)	Screening: 2-4 Wochen Behandlung: 6 Monate Post-Studienvsiten: 2 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation	29 Zentren im Vereinigten Königreich und Irland Zeitraum: k. A. ^f	primär (Patienten mit Fluktuationen): Anteil der täglichen „on“-Zeit im Wachzustand sekundär: „on“-Zeit, „off“-Zeit, Morbidität (UPDRS), UE
Zusätzliche relevante Studie mit Entacapon						
BIA-91067-301	RCT, doppelblind, placebo- und aktiv-kontrolliert, parallel	Patienten (30–83 Jahre) mit idiopathischer Parkinson-Krankheit unter stabiler Dosis Decarboxylase-Hemmer / Levodopa ▪ Hoehn und Yahr Stadium 1–3 (in „on“-Zeit) ▪ motorische Fluktuationen mit $> 1,5$ Stunden „off“-Zeit pro Tag (ohne die morgendliche „off“-Zeit vor der ersten Levodopa-Dosis)	Entacapon (N = 122) Placebo (N = 121) Opicapon 5 mg (N = 122) ^g Opicapon 25 mg (N = 119) ^g Opicapon 50 mg (N = 116) ^g	Screening: bis zu 14 Tage Behandlung: 1 Jahr	multizentrisch in Portugal 03/2011 – 11/2013	primär: „off“-Zeit sekundär: Morbidität (UPDRS), UE

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der relevanten Studien – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Patienten mit motorischen Fluktuationen
c: Publikationsjahr: 2002
d: Publikationsjahr: 1998
e: Einschlussdatum des letzten Patienten.
f: Publikationsjahr: 2003
g: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
DRS: Dyskinesia Rating Scale; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; vs.: versus

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Studien mit Safinamid		
016/018 (Extension)	Behandlung (24 Wochen):	
	Gruppe 1: Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich + Placebo, 1 Tablette täglich	Placebo, 2 Tabletten einmal täglich
	Gruppe 2: Safinamid 50 mg, 2 Tabletten einmal täglich	
	Ausschleichphase (optional, 1 Woche):	
	Gruppe 1: Placebo 2 Tabletten einmal täglich	Placebo, 2 Tabletten einmal täglich
	Gruppe 2: Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich + Placebo, 1 Tablette täglich	
	Vorbehandlung:	
	▪ Levodopa: 4-10 Einheiten täglich (mit kontrollierter oder sofortiger Freisetzung oder einer Kombination) + Benserazid / Carbidopa, mit oder ohne Zusatz eines COMT-Hemmers, stabile Dosis ▪ Stabile Dosis eines Dopaminagonisten, eines Anticholinergikums oder beidem, sowie COMT-Inhibitoren und Amantadin zum Zeitpunkt des Screenings war erlaubt	
	Begleitbehandlung:	
	▪ Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht. Eine Erhöhung der Levodopa-Dosis oder die Einnahme weiterer Parkinson-Präparate war bei Verschlechterung der motorischen Symptomatik, eine Senkung der Dosis war beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen erlaubt. ▪ Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in möglichst niedriger und stabiler Dosierung	
	Verbotene Vor- und Begleitbehandlung:	
	▪ Medikamente mit Einfluss auf Absorption, Metabolismus und Elimination von Safinamid (z. B. Barbiturate, Phenothiazin) ▪ Depot- und orale Neuroleptika, Opioide (z. B. Tramadol, Meperidinderivate), MAO-Hemmer ▪ Trizyklische Antidepressiva, SNRI (z. B. Venlafaxin, Duloxetin). ▪ Medikamente mit hepatotoxischem (z. B. Tamoxifen) oder zytotoxischem Potenzial, Radiotherapie	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
SETTLE	Behandlung (24 Wochen):	
	Safinamid 50 mg oder 100 mg ^a , 1 Tablette täglich	Placebo ^a
	Ausschleichphase (1 Woche):	
	Safinamid 50 mg, 1 Tablette täglich ^b oder Placebo, 1 Tablette täglich ^b	Placebo, 1 Tablette täglich
	Vorbehandlung:	
	▪ Levodopa: 3-10 Einheiten täglich (mit kontrollierter oder sofortiger Freisetzung oder einer Kombination), plus Benserazid / Carbidopa, mit oder ohne Zusatz eines COMT-Hemmers, stabile Dosis für 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Stabile Dosis eines Dopaminagonisten, eines Anticholinergikums und / oder Amantadin für mindestens 4 Wochen vor dem Screening war erlaubt	
	Begleitbehandlung:	
	▪ Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht. Eine Erhöhung der Levodopa-Dosis oder die Einnahme weiterer Parkinson-Präparate war bei Verschlechterung der motorischen Symptomatik, eine Senkung der Dosis war beim Auftreten von UE erlaubt. ▪ Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) in möglichst niedriger und stabiler Dosierung ▪ Weiterbehandlung mit Dopaminagonisten, Anticholinergika und/oder Amantadin bei stabiler Dosierung	
	Verbotene Vor- und Begleitbehandlung:	
	▪ Medikamente mit Einfluss auf Absorption, Metabolismus und Elimination von Safinamid (z. B. Barbiturate, Phenothiazin) ▪ Depot- und orale Neuroleptika, Opioide (z. B. Tramadol, Meperidinderivate), MAO-Hemmer ▪ Tri- oder Tetrazyklische Antidepressiva, SNRI (z. B. Venlafaxin, Duloxetin). ▪ Medikamente mit hepatotoxischem (z. B Tamoxifen) oder zytotoxischem Potenzial, Radiotherapie	
Studien mit Entacapon		
CSG	Behandlung (24 Wochen):	
	Entacapon 200 mg oral zu jeder Dosis Levodopa, maximal 10-mal täglich	Placebo oral zu jeder Dosis Levodopa, maximal 10-mal täglich
	Vorbehandlung:	
	▪ Levodopa: 2-10 Einheiten täglich (standard und/oder mit kontrollierter Freisetzung), plus Benserazid / Carbidopa, stabile Dosis für mindestens 4 Wochen vor Screening. ▪ Amantadin, Memantin, Anticholinergika, Selegilin oder Dopaminagonisten waren erlaubt, bei stabiler Dosierung mindestens 4 Wochen vor Screening	
	Begleitbehandlung:	
	▪ Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht. Die Levodopa-Dosierung (primär) oder das Dosisintervall (sekundär) konnten im Falle klinischer Notwendigkeit (z. B. bei dopaminergen UE wie zunehmenden Dyskinesien) angepasst werden.	
	Verbotene Vor- und Begleitbehandlung:	
	▪ Neuroleptika, neuroleptische Antiemetika, Medikamente mit Catechol-Struktur, MAO-A Hemmer oder nicht selektive MAO-Hemmer	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
NSG	Behandlung (24 Wochen): Entacapon 200 mg oral zu jeder Dosis Levodopa / DDC-Hemmer, maximal 10-mal täglich	Placebo oral zu jeder Dosis Levodopa / DDC-Hemmer, maximal 10-mal täglich
	Vorbehandlung: - Levodopa: 4-10 Einheiten täglich (standard) plus Benserazid /Carbidopa, stabile Dosis für mindestens 4 Wochen vor Screening. Präparate mit kontrollierter Freisetzung waren nicht erlaubt. - Amantadin, Anticholinergika, Selegilin oder Dopaminagonisten waren erlaubt Begleitbehandlung: - Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht. Die Levodopa-Dosierung (primär) oder das Dosisintervall (sekundär) konnten im Fall klinischer Notwendigkeit angepasst werden. Verbotene Vor- und Begleitbehandlung: - keine Angaben	
PSG	Behandlung (24 oder 26 Wochen): Entacapon 200 mg oral zu jeder Dosis Levodopa, maximal 10-mal täglich	Placebo oral zu jeder Dosis Carbidopa / Levodopa, maximal 10-mal täglich
	Vorbehandlung: - Levodopa: 4-10 Einheiten täglich (standard) plus Carbidopa, stabile Dosis für mindestens 4 Wochen vor Screening. Präparate mit kontrollierter Freisetzung waren nicht erlaubt. - Amantadin, Anticholinergika, Selegilin oder Dopaminagonisten waren erlaubt bei stabiler Dosierung Begleitbehandlung: - Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht. Die Levodopa-Dosis oder das Dosisintervall konnten in den ersten 8 Wochen angepasst werden, danach sollte die Dosierung möglichst stabil bleiben. Zusätzliche Gaben von Carbidopa / Levodopa erfolgten nur bei außergewöhnlichen Bedarf. - Amantadin, Anticholinergika, Selegilin oder Dopaminagonisten in stabiler Dosierung Verbotene Vor- und Begleitbehandlung: - Vorbehandlung mit Neuroleptika innerhalb 6 Monate vor Studienanfang bzw. mit α-Methyldopa oder Reserpin 1 Monat vor Studienanfang - Apomorphin, Medikamente mit Catechol-Struktur (Adrenalin, Dopamin, Dobutamin oder Isoprenalin)	

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
UK-IESG	Behandlung (24 Wochen): Entacapon 200 mg oral zu jeder Dosis Levodopa, maximal 10-mal täglich	Placebo oral zu jeder Dosis Levodopa, maximal 10-mal täglich
Vorbehandlung: - Levodopa: 2-10 Einheiten täglich (standard oder mit kontrollierter Freisetzung, allein oder in Kombination), stabile Dosis für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung. Gelegentliche Zusatzdosen von Levodopa waren möglich, um unvorhersehbare „off“-Zeiten bei Patienten mit Fluktuationen zu lindern, aber die Studienmedikation wurde nicht zu diesen Extradosen verabreicht. - Andere Parkinson-Medikamente wie Selegilin oder Dopaminagonisten waren bei stabiler Dosis für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung erlaubt. Begleitbehandlung: - Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht. Vor Studienanfang wurde die Parkinson-Behandlung optimiert. Verbotene Vor- und Begleitbehandlung: - nicht selektive MAO-Hemmer, Dopaminantagonisten - Apomorphin		
Zusätzliche relevante Studie mit Entacapon		
BIA-91067-301	Behandlung (52 Wochen): Entacapon 200 mg oral zu jeder Dosis Levodopa, maximal 8-mal täglich	Placebo oral zu jeder Dosis Levodopa, maximal 8-mal täglich
Vorbehandlung: - Levodopa: 3-8 Einheiten täglich (standard oder mit kontrollierter Freisetzung) plus Benserazid/Carbidopa, stabile Dosis für mindestens 4 Wochen vor Screening. Begleitbehandlung: - Studienbehandlung wurde als Zusatz zu einer stabilen Dosis Levodopa verabreicht - Andere Parkinson-Medikamente waren bei stabiler Dosis für mindestens 4 Wochen vor Randomisierung erlaubt Verbotene Vor- und Begleitbehandlung: - Tolcapon, Neuroleptika, Venlafaxin, MAO-Hemmer (außer Selegilin und Rasagilin), Antiemetika mit dopaminergem Wirkungsmechanismus, Apomorphin, Alpha-Methyldopa oder Reserpin waren innerhalb 1 Monat vor Screening nicht erlaubt		
a: Safinamid-Titrationsschema: Anfangsdosis (50 mg) für 2 Wochen, danach Erhöhung auf Zieldosis (100 mg), wenn die Anfangsdosis gut vertragen wurde. Bei signifikanter Unverträglichkeit der Zieldosis ab Woche 3, konnte diese wieder auf 50 mg reduziert werden. Traten bei einer erneuten Titration auf die Zieldosis abermals Unverträglichkeiten auf, konnte der Patient die Studie auf der reduzierten Dosis beenden. Wurde auch die reduzierte Dosis nicht vertragen, konnte der Prüfarzt den Abbruch der Studienmedikation in Betracht ziehen. b: Von 100 mg Safinamid erfolgt die Reduktion auf 50 mg Safinamid, von 50 mg Safinamid erfolgt die Reduktion auf Placebo. COMT-Hemmer: Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer; DDC-Hemmer: Dopa-Decarboxylase-Hemmer; MAO-Hemmer: Monoaminoxidase-Hemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Studienabbrecher n (%)
Studien mit Safinamid				
Studie 016				
Safinamid 50 mg	223	60 (10)	30 / 70	21 (9,4)
Safinamid 100 mg	224	60 (9)	27 / 73	29 (12,9)
Placebo	222	59 (9)	28 / 72	25 (11,3)
SETTLE				
Safinamid	274	62 (9)	38 / 62	29 (10,6)
Placebo	275	62 (9)	41 / 59	34 (12,4)
Studien mit Entacapon				
CSG (Gesamtpopulation) ^b				
Entacapon	197	61 (10)	60 / 40	48 (24)
Placebo	104	61 (10)	52 / 48	15 (14)
NSG				
Entacapon	85	63 (8)	45 / 55	8 (9,4) ^c
Placebo	86	63 (9)	45 / 55	11 (12,8) ^c
PSG				
Entacapon	103	64 (8)	33 / 67	13 (12,6) ^c
Placebo	102	63 (10)	37 / 63	10 (9,8) ^c
UK-IESG (Patienten mit Fluktuationen)				
Entacapon	115	66 (9)	40 / 60	k. A. ^d
Placebo	57	65 (9)	30 / 70	k. A. ^d
Zusätzliche relevante Studie mit Entacapon				
BIA-91067-301				
Entacapon	122	k. A. ^e	38 ^c / 62 ^c	15 (12,3) ^c
Placebo	121	k. A. ^e	41 ^c / 59 ^c	11 (9,1) ^c
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Für die Population mit Fluktuationen liegen keine Patientencharakteristika vor. Diese beträgt > 80 % der Gesamtpopulation. c: Prozentwerte selbst berechnet d: In der Gesamtpopulation hatten 24,1 % unter Entacapon und 16,5 % unter Placebo die Studie abgebrochen. e: Patientenaufteilung nach Altersgruppe (< 70 Jahre / ≥ 70 Jahre): Entacapon 69 % / 31 %, Placebo 66 % / 34 % (selbst berechnet) k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus				

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – RCT, indirekter Vergleich: Safinamid vs. Entacapon

Studie Gruppe	N ^a	Anteil Patienten mit Fluktua- tionen n (%)	Dauer der Erkran- kung [Jahre] MW (SD)	Hoehn und Yahr Stadium MW (SD)	UPDRS I-III MW (SD)	Dauer der Levodopa- Gabe [Jahre] MW (SD)	Levodopa- Dosierung [mg] MW (SD)
Studien mit Safinamid							
Studie 016							
Safinamid 50 mg	223	223 (100)	7,9 (3,9)	2,8 (0,6)	40,9 (18,0)	k. A.	622,9 (k. A.)
Safinamid 100 mg	224	224 (100)	8,2 (3,8)	2,8 (0,6)	42,5 (18,4)	k. A.	572,5 (k. A.)
Placebo	222	222 (100)	8,3 (3,8)	2,8 (0,7)	43,0 (16,8)	k. A.	619,2 (k. A.)
SETTLE							
Safinamid	274	274 (100)	8,9 (4,3)	2,5 (0,6)	33,6 ^b (k. A.)	k. A.	760,8 (445,9)
Placebo	275	275 (100)	9,0 (4,8)	2,5 (0,6)	35,0 ^b (k. A.)	k. A.	792,3 (400,7)
Studien mit Entacapon							
CSG (Gesamtpopulation)							
Entacapon	197	172 (87)	8,3 (4,5)	k. A.	38,6 (18,2)	7,6 (4,5)	570 (273)
Placebo	104	88 (85)	9,5 (4,9)	k. A.	37,7 (16,8)	8,2 (4,7)	572 (329)
NSG							
Entacapon	197	197 (100)	10,2 (4,8)	k. A.	38,5 (16,8)	7,9 (4,2)	701 (293)
Placebo	104	104 (100)	11,3 (4,8)	k. A.	37,4 (15,8)	9,0 (4,1)	705 (283)
PSG							
Entacapon	103	103 (100)	10,8 (4,9)	2,4 (0,6)	35,1 (15,9)	9,0 (4,7)	791,0 (374,7)
Placebo	102	102 (100)	11,3 (6,4)	2,4 (0,6)	35,6 (17,2)	8,9 (6,0)	752,1 (434,7)
UK-IESG (Patienten mit Fluktuationen)							
Entacapon	115	115 (100)	9,6 (5,1)	k. A.	38,4 (17,3)	8,1 (4,6)	682 (390)
Placebo	57	57 (100)	9,1 (5,3)	k. A.	38,7 (17,9)	7,7 (4,9)	712 (369)
Zusätzliche relevante Studie mit Entacapon							
BIA-91067-301							
Entacapon	122	122 (100)	k. A.	k. A.	35,4 (20,0) ^c	k. A.	k. A.
Placebo	121	121 (100)	k. A.	k. A.	37,6 (16,6) ^c	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: selbst berechnet aus separaten Angaben für jeden Subscore c: UPDRS Werte zum Studienanfang für 111 Entacapon bzw. 114 Placebo Patienten. k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossene) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; w: weiblich; vs.: versus							

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. 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 Medizinprodukte-industrie, 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
Mielke, Rüdiger Universität Köln	Nein	Nein/Nein	Nein/Nein	Nein/Nein	Nein	Ja

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Kaminski, Magdalene; Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.	Nein	Nein/Nein	Nein/Nein	Nein/Nein	Nein	Nein
Friedrich-Wilhelm, Mehrhoff; Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.	Ja	Nein/Nein	Nein/Nein	Nein/Nein	Nein	Nein

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 darüber hinaus 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 darüber hinaus 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, die Sie vertreten, 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 darüber hinaus 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, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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?