

IQWiG-Berichte – Nr. 489

**Opicapon
(Parkinsonkrankheit) –
Addendum zum Auftrag A16-61**

Addendum

Auftrag: A17-04
Version: 1.0
Stand: 22.02.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Opicapon (Parkinsonkrankheit) – Addendum zum Auftrag A16-61

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.02.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-04

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Moritz Felsch
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp

Schlagwörter: Opicapon, Parkinson-Krankheit, Nutzenbewertung

Keywords: Opicapone, Parkinson Disease, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie BIPARK-I.....	2
2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika.....	2
2.2 Patientencharakteristika	5
2.3 Ergebnisse	6
2.4 Subgruppen.....	13
2.5 Zusammenfassung.....	13
3 Literatur	15
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon	5
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon	8
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon.....	10
Tabelle 6: Häufige UE (in der SOC und im PT \geq 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DDCI	DOPA-Decarboxylase Inhibitor (DOPA-Decarboxylase-Hemmer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MID	Minimally important Difference
NMSS	Non-motor Symptom Scale
PDQ-39	Parkinson's Disease Questionnaire
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PGIC	Patient Global Impression of Change
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.02.2017 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-61 (Opicapon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pU hat in seinem Dossier [2] die Studie BIPARK-I vorgelegt. Diese Studie wurde in der Dossierbewertung A16-61 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Der Grund dafür war, dass die randomisierte Doppelblindphase der Studie mit einer Studiendauer von nur 14 bis 15 Wochen nicht ausreichend lang war, um die Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon zu beantworten. Dies hatte der G-BA bereits in einer vorherigen Bewertung im selben Anwendungsgebiet festgestellt [3].

Nach der mündlichen Anhörung zu Opicapon hat der G-BA das IQWiG mit der Bewertung der Studie BIPARK-I beauftragt.

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

2 Bewertung der Studie BIPARK-I

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die Studie BIPARK-I [4] bewertet. Der pU hat die Studie in seinem Dossier [2] zur Bestimmung des Zusatznutzens von Opicapon im Vergleich zu Entacapon, jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern(DDCI)-Kombinationen, bei Erwachsenen mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann, herangezogen.

2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Tabelle 1 und Tabelle 2 beschreiben die Studie BIPARK-I.

Tabelle 1: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BIPARK-I	RCT, parallel, doppelblind	Erwachsene (30-83 Jahre) mit idiopathischer Parkinsonkrankheit (diagnostiziert für mindestens 3 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheitsschwere: Stufe 1–3 auf der modifizierten Hoehn und Yahr-Skala in ON-Phasen^b ▪ Behandlung mit L-DOPA/DDCI für mindestens 1 Jahr ▪ End-of-Dose-Verschlechterung^c 	L-DOPA/DDCI + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Opicapon 5 mg (N = 122)^d ▪ Opicapon 25 mg (N = 119)^d ▪ Opicapon 50 mg (N = 116) ▪ Placebo (N = 121)^d ▪ Entacapon 200 mg (N = 122) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 1-2 Wochen ▪ Behandlung: 14-15 Wochen; danach Möglichkeit einer Teilnahme an einer offenen Extensionsstudie BIPARK-I-OL (Behandlung nur mit Opicapon) für 52 Wochen ▪ Beobachtung: 14 Tage nach der letzten Visite 	106 Studienzentren in 19 Ländern: Bosnien und Herzegowina, Bulgarien, Deutschland ^e , Frankreich, Italien, Kroatien, Lettland, Litauen, Montenegro ^e , Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn <ul style="list-style-type: none"> ▪ DB-Phase: 03/2011–11/2013 ▪ Extensionsphase: 07/2011–12/2014 	primär: Veränderung der absoluten OFF-Zeit zwischen Baseline und Ende der DB-Phase sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b: Ausschlusskriterium: Dyskinesie Invaliditäts Score > 3 auf der UPDRS-Subskala IV A, Item 33</p> <p>c: mindestens 4 Wochen vor dem Screening; mittlere tägliche totale OFF-Zeit im Wachzustand von mindestens 1,5 Stunden trotz optimaler Anti-Parkinson-Therapie, exklusive der morgendlichen OFF-Phase vor der ersten Dosierung; keine schwerwiegenden und / oder unvorhersehbaren OFF-Phasen</p> <p>d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. Der Placeboarm wird teilweise in den nachfolgenden Ergebnistabellen ergänzend dargestellt.</p> <p>e: keine Teilnahme an der offenen Extensionsstudie</p> <p>DB: doppelblind; DDCI: Dopa-Decarboxylase-Inhibitor; L-DOPA: Levodopa; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale; vs.: versus</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon

Studie	Intervention	Vergleich
BIPARK-I	<u>Behandlung 14–15 Wochen:</u> Opicapon 50 mg, oral, 1-mal täglich (am Abend, mindestens 1 Stunde nach letzter Dosis L-DOPA/DDCI) + Placebo für Entacapon, oral zu jeder Dosis L-DOPA/DDCI, 3–8 mal täglich (Tagesdosen)	<u>Behandlung 14–15 Wochen:</u> Entacapon 200 mg, oral zu jeder Dosis L-DOPA/DDCI, 3–8 mal täglich (Tagesdosen) + Placebo für Opicapon, oral, 1-mal täglich (am Abend, mindestens 1 Stunde nach letzter Dosis L-DOPA/DDCI)
	Vor –und Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ L-DOPA/DDCI: <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorherige Behandlung für mindestens 1 Jahr mit deutlicher klinischer Verbesserung (nach Prüfarzentscheidung) ▫ vorherige Behandlung mit 3–8 Einheiten täglich (inkl. retardierter Formulierungen) ▫ stabile Dosis für mindestens 4 Wochen vor dem Screening, während der Studienbehandlung wurden Patienten individuell mit bereits bestehender Dosis behandelt <u>Dosisanpassung L-DOPA/DDCI:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die Dosis durfte in den ersten 2–3 Wochen (V2–V4) der DB-Phase nach Ermessen des Prüfarztes verringert werden (bei gleicher Anzahl Tabletten pro Tag), und konnte maximal bis zum Baselinewert wieder erhöht werden. Nachfolgend sollte die Dosis bis zum Ende der DB-Phase stabil gehalten werden. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere Anti-PD-Medikamente waren bei stabiler Dosis für mindestens 4 Wochen vor dem Screening erlaubt, und sollten während der Studienbehandlung stabil gehalten werden. ▪ Neue Anti-PD-Medikation durfte nicht begonnen werden. 	
	Verbotene Vor- und Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolcapon, Neuroleptika, Venlafaxin, MAO-Hemmer (außer Selegilin und Rasagilin), Antiemetika mit dopaminergem Wirkmechanismus, Apomorphin, Alpha-Methyldopa oder Reserpin waren innerhalb einem Monat vor Screening nicht erlaubt 	
DB: doppelblind; DDCI: Dopa-Decarboxylase-Inhibitor; L-DOPA: Levodopa; MAO-Hemmer: Monoaminoxidase-Hemmer; PD: idiopathische Parkinsonkrankheit / idiopathisches Parkinsonsyndrom / Morbus Parkinson; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; V: Besuchszeitpunkt; vs.: versus		

Bei der Studie BIPARK-I handelt es sich um eine randomisierte, placebo- und aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie von Opicapon. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in europäischen Ländern durchgeführt. Es wurden Patienten mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen Fluktuationen unter einer stabilen Dosis Levodopa/DDCI-Kombination, gegebenenfalls zusammen mit anderen Parkinson-Medikamenten, eingeschlossen. Abzüglich der OFF-Zeit vor der ersten Levodopa/DDCI-Gabe am Morgen, sollte die tägliche OFF-Zeit mindestens 1,5 Stunden betragen. In der Studie wurde Opicapon mit Entacapon, jeweils als Zusatztherapie zu einer bestehenden Behandlung mit Levodopa/DDCI-Kombination, verglichen. In den Opicapon-Arm waren 116 und in den Entacapon-Arm waren 122 Patienten eingeschlossen.

Die Einschlusskriterien für die in der Studie BIPARK-I eingeschlossene Population entsprechen dem Anwendungsgebiet von Opicapon in der vorliegenden Fragestellung.

Die Behandlung der Patienten im Opicapon-Arm und im Entacapon-Arm entsprach jeweils der Beschreibung in der Fachinformation [5,6].

Die randomisierte doppelblinde Phase der Studie betrug 14 bis 15 Wochen. In einer anschließenden, optionalen offenen Extensionsphase konnten Patienten der Doppelblindphase über 1 Jahr hinweg mit Opicapon als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Präparaten behandelt werden. Einen Kontrollarm gab es während der Extensionsphase nicht. Die Extensionsphase ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.2 Patientencharakteristika

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika der Studienpopulation der Studie BIPARK-I.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon

Studie	Opicapon	Entacapon
Charakteristika		
Kategorie		
BIPARK-I	N ^a = 116	N ^a = 122
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (9)	64 (9)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	38 / 62
Ethnie, n (%)		
Kaukasier	115 (100)	122 (100)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Jahre], MW (SD)	7,0 (3,8)	7,1 (4,1)
Zeit seit Beginn der Motorfluktuationen [Jahre], MW (SD)	2,2 (2,3)	2,2 (2,1)
Inzidenz von Dyskinesien ^b , n (%)	51 (44,3)	51 (42,5)
Hoehn und Yahr Stadium ^c , MW (SD)	2,4 (0,5)	2,3 (0,6)
Jahre seit Beginn der L-DOPA/DDCI Behandlung [Jahre], MW (SD)	5,3 (3,8)	5,6 (4,1)
L-DOPA Dosierung (mg/Tag), MW (SD)	695 (337,5)	645 (329,7)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	9 (7,8)	15 (12,3)
a: Anzahl randomisierter Patienten; 1 Patient im Opicapon-Arm erhielt nach der Randomisierung keine Studienmedikation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: UPDRS Frage 32 „Vorliegen der Dyskinesien: ja/nein“ zum Besuchszeitpunkt 2, jeder Patient > 0		
c: während der ON-Phasen		
DDCI: Dopa-Decarboxylase-Inhibitor; L-DOPA: Levodopa; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; vs.: versus; w: weiblich		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen hinreichend vergleichbar.

Die Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt, überwiegend männlich und ausschließlich Kaukasier. Die mittlere Krankheitsdauer betrug in beiden Studienarmen etwa 7 Jahre, etwa die Hälfte der Patienten war von Dyskinesien betroffen. Die mittlere Krankheitsschwere war mit ca. 2,4 auf der Hoehn- und Yahr-Skala in beiden Studienarmen etwa gleich. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten im Durchschnitt seit etwas über 5 Jahren Levodopa/DDCI-Kombinationen.

Studienabbrüche waren unter den Patienten im Entacapon-Arm (12,3 %) häufiger als im Opicapon-Arm (7,8 %). Als Ursache für den Studienabbruch wurde in beiden Studienarmen überwiegend der Rückzug der Einwilligungserklärung sowie Nebenwirkungen genannt.

2.3 Ergebnisse

Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Veränderung der OFF-Zeit
 - Veränderung der ON-Zeit
 - Symptomatik: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - spezifische UE

Weitere in der BIPARK-I-Studie untersuchte und vom pU herangezogene Endpunkte

Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers Ergebnisse zu weiteren Endpunkten vor. Dies sind die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), die Non-motor Symptom Scale (NMSS), der Patient Global Impression of Change (PGIC) sowie der Clinician's Global Impression of Change (CGIC).

Zu dem Instrument PDSS legt der pU keine Referenzen vor, ein Nachweis für die Validität dieses Instruments fehlt.

Für den NMSS legt der pU zwar eine Referenz [7] vor, dabei handelt es jedoch nicht um eine Validierungsstudie sondern um eine Kopie des Erhebungsinstruments. Darüber hinaus werden beim NMSS krankheitsspezifische Symptome durch den Prüfarzt erhoben. Ein Nachweis für die Validität des NMSS fehlt.

Für den PGIC und CGIC legt der pU in seinem Dossier und mit seiner Stellungnahme [8] eine Reihe von Referenzen vor, um die Validität dieser Instrumente in der Indikation Parkinson zu belegen [9-16]. Keine dieser Referenzen zeigt die Validität des PGIC oder des CGIC in der Indikation Parkinsonkrankheit. Für den PGIC führt der pU zwar an, dass dieses Instrument in Studien zur Untersuchung einer Minimally important Difference (MID) der UPDRS-Skala herangezogen wurde und das Instrument bereits deshalb in der Indikation Parkinsonkrankheit relevant sei. Die Verwendung in Studien zur MID-Ermittlung allein ist jedoch kein ausreichendes Argument für die Relevanz des PGIC. Darüber hinaus zeigt sich in den vom pU vorgelegten Untersuchungen (z. B. Hauser 2014 [15]) keine Korrelation zwischen dem UPDRS und dem PGIC. Der PGIC wird davon unabhängig ergänzend dargestellt.

Mit dem CGIC wird der Gesundheitszustand des Patienten, unabhängig von der Einschätzung durch den Patienten selbst, durch den Prüfarzt erhoben. Der CGIC wird daher als nicht patientenrelevant eingeschätzt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene und für alle in der Bewertung berücksichtigten Endpunkte als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Bewertung des pU.

Für die Endpunkte ON-Zeit, UPDRS und PDQ-39 werden fehlende Werte mithilfe der Last-Observation-Carried-Forward(LOCF)-Methode fortgeschrieben. Für die Anwendung der Methode müssen die Werte vollständig zufällig fehlen (Missing Completely at Random). Dieser Punkt wird vom pU nicht diskutiert. Da die Ersetzung mittels LOCF weniger als 15 % der Patienten betrifft und keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen, bleibt das Verzerrungspotenzial davon unbeeinflusst.

Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Opicapon mit Entacapon bei Patienten mit idiopathischer Parkinsonkrankheit und motorischen Fluktuationen zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Neben den Ergebnissen aus dem Vergleich des Opicapon-Arms mit dem Entacapon-Arm wird zur besseren Einordnung dieser Ergebnisse ergänzend der Placeboarm dargestellt. In Anhang A sind die häufigen UE dargestellt. Auf eine Darstellung häufiger SUE und Abbrüche wegen UE wurde verzichtet, da jeweils nur wenige Ereignisse auftraten.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Placebo ergänzend dargestellt		Opicapon vs. Entacapon RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
BIPARK-I							
Mortalität							
Gesamtmortalität	115	0 (0)	122	0 (0)	121	0 (0)	–
Nebenwirkungen							
UE (ergänzend dargestellt)	115	62 (53,9)	122	69 (56,6)	121	60 (49,6)	–
SUE	115	4 (3,5)	122	8 (6,6)	121	6 (5,0)	0,53 [0,16; 1,71]; 0,293 ^a
Abbruch wegen UE	115	5 (4,3)	122	8 (6,6)	121	8 (6,6)	0,66 [0,22; 1,97]; 0,533 ^a
Dyskinesie (PT)	115	18 (15,7)	122	10 (8,2)	121	5 (4,1)	1,91 [0,92; 3,96]; 0,080 ^a
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	115	18 (15,7)	122	10 (8,2)	121	12 (9,9)	1,91 [0,92; 3,96] ^b ; 0,080 ^a

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Opicapon		Entacapon		Placebo ergänzend dargestellt		Opicapon vs. Entacapon RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^c	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^d	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Ergänzend dargestellter Endpunkt							
<i>Gesundheitszustand (PGIC)^e</i>							
(1) Sehr viel besser	115	2 (1,7)	120	2 (1,7)	120	2 (1,7)	
(2) Viel besser	115	33 (28,7)	120	22 (18,3)	120	21 (17,5)	
(3) Wenig besser	115	48 (41,7)	120	39 (32,5)	120	38 (31,7)	
(4) Keine Veränderung	115	22 (19,1)	120	43 (35,8)	120	43 (35,8)	
(5) Wenig schlechter	115	4 (3,5)	120	5 (4,2)	120	7 (5,8)	
(6) Viel schlechter	115	2 (1,7)	120	6 (5,0)	120	7 (5,8)	
(7) Sehr viel schlechter	115	2 (1,7)	120	0 (0)	120	2 (1,7)	
Verbesserung PGIC (1) bis (2)	115	35 (30,4) ^f	120	24 (20,0) ^f	120	23 (19,2) ^f	1,52 [0,97; 2,39] ^b ; 0,071 ^a
Verbesserung PGIC (1) bis (3)	115	83 (72,2)	120	63 (52,5)	120	61 (50,8)	1,38 [1,12; 1,69]; 0,002 ^a
a: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [17]) b: eigene Berechnung des RR und KI (asymptotisch) c: Zusätzlich gibt es 1 (0,9 %) Patienten, der nicht untersucht wurde, und 1 (0,9 %) Patienten mit fehlenden Angaben. d: Zusätzlich gibt es 2 (1,7 %) Patienten, die nicht untersucht wurden, und 1 (0,8 %) Patienten mit fehlenden Angaben. e: letzter erhobener Wert innerhalb der Doppelblindphase f: eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PGIC: Patient's Global Impression of Change RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Opicapon			Entacapon			Placebo <i>ergänzend dargestellt</i>			Opicapon vs. Entacapon MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	
BIPARK-I										
Morbidität										
OFF-Zeit [Minuten]	111	372,2 (106,95)	-118,1 ^c (13,85)	114	387,6 (130,47)	-99,2 ^c (13,44)	117	370,1 (106,72)	-57,0 ^c (13,31)	-18,9 [-55,9; 18,1]; 0,316
ON-Zeit [Minuten] ^d	115	591,6 (123,28)	119,0 (14,15)	120	574,7 (128,81)	99,7 (13,60)	120	601,3 (120,53)	47,1 (13,56)	19,3 [-17,6; 56,2]; 0,305
UPDRS ^{d,e}										
Teil I: kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung	109	1,8 (1,64)	-0,1 (0,11)	111	1,5 (1,75)	-0,3 (0,11)	114	1,8 (1,80)	-0,2 (0,11)	0,2 [-0,1; 0,5]; 0,204
Teil II: ADL im ON-Zustand	112	8,6 (5,24)	-1,6 (0,30)	118	8,1 (6,23)	-1,5 (0,29)	118	8,2 (5,06)	-1,4 (0,28)	-0,0 [-0,8; 0,7]; 0,937
Teil III Motorik	112	28,4 (13,74)	-4,5 (0,69)	118	25,8 (13,80)	-4,4 (0,67)	118	27,6 (11,68)	-3,7 (0,66)	-0,1 [-1,9; 1,7]; 0,920
Teil IV: Dyskinesien	112	1,0 (1,54)	0,0 (0,10)	118	1,0 (1,52)	0,1 (0,10)	118	1,0 (1,49)	-0,1 (0,10)	-0,0 [-0,3; 0,2]; 0,912
Summenscore: Teil I, II (ON) und III	109	38,8 (18,99)	-6,1 (0,94)	111	35,4 (19,98)	-6,1 (0,93)	114	37,6 (16,56)	-5,4 (0,90)	-0,0 [-2,5; 2,5]; 0,998
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
PDQ-39 ^{d,e}										
Summenscore	113	32,0 (13,81)	-2,8 (0,95)	117	30,5 (13,97)	-4,0 (0,92)	120	34,1 (15,80)	-2,6 (0,89)	1,2 [-1,3; 3,7]; 0,342

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon
(Fortsetzung)

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: ANCOVA-Auswertung der FAS-Population, adjustiert nach Region und Ausgangswert
c: MMRM-Auswertung der FAS-Population, adjustiert nach Region und Ausgangswert der OFF-Zeit
d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF fortgeschrieben.
e: Negative Änderungen bedeuten eine Verbesserung.
ADL: Activities of Daily Living; ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward;
MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PDQ-39: Parkinson's Disease Questionnaire; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale;
vs.: versus

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon.

Morbidität

Veränderung der OFF-Zeit und Veränderung der ON-Zeit

Für die Endpunkte Veränderung der OFF-Zeit und Veränderung der ON-Zeit zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon.

Symptomatik erhoben mit der UPDRS

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit dem UPDRS, zeigt sich weder in den einzelnen Teilskalen (Teil I [Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung]; Teil II [Aktivitäten des täglichen Lebens; ON]; Teil III [Motorik]; Teil IV [Dyskinesien]) noch in dem Summenscore der Teile I bis III ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39)

Für den Endpunkt PDQ-39 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Opicapon und Entacapon.

Dyskinesien und psychiatrische Erkrankungen

Dyskinesien und psychiatrische Erkrankungen traten numerisch häufiger unter Opicapon auf, der Unterschied war jedoch jeweils nicht statistisch signifikant (jeweils $p = 0,080$).

Zusätzlich dargestellte Ergebnisse

Endpunkt PGIC

Unter Opicapon gaben mehr Patienten als unter Entacapon eine Verbesserung an, und zwar bei den beiden Kategorien „wenig besser“ und „viel besser“ des PGIC, nicht jedoch bei der Kategorie „sehr viel besser“.

Für den PGIC sind verschiedene Responderanalysen gebräuchlich (z. B. Zusammenfassung der beiden Kategorien „sehr viel besser“ und „viel besser“ oder Zusammenfassung aller 3 Kategorien „sehr viel besser“, „viel besser“ und „wenig besser“ [18]). Die Responderanalyse, die die beiden Kategorien „sehr viel besser“ und „viel besser“ zusammenfasst, zeigt kein

statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,071$). Bei Hinzunahme der Kategorie „wenig besser“ ist das Ergebnis statistisch signifikant zugunsten von Opicapon ($p = 0,002$).

Interpretation der Ergebnisse im Vergleich mit Placebo

Bei Betrachtung der Ergebnisse aus dem Placeboarm fällt auf, dass sich nur für die Endpunkte Veränderung der OFF-Zeit und Veränderung der ON-Zeit ein Unterschied zugunsten der aktiven Therapie zeigt. Dies gilt sowohl für Opicapon als auch für Entacapon. Bei allen übrigen parkinsonspezifischen Endpunkten (insbesondere die oben dargestellten Auswertungen des UPDRS sowie des PDQ-39) zeigt sich kein auffälliger Unterschied zugunsten einer der aktiven Therapien. Die Veränderungen im ergänzend dargestellten Endpunkt PGIC entsprechen im Placeboarm in etwa den Veränderungen im Entacapon-Arm. Dies bedeutet zum einen, dass die PGIC-Ergebnisse nicht konsistent mit den Ergebnissen der parkinsonspezifischen Skalen (UPDRS und PDQ-39) sind, zum anderen, dass die PGIC-Ergebnisse nicht konsistent mit der Veränderung der ON- oder OFF-Zeit sind, da beide aktiven Therapien (Opicapon und Entacapon) hier einen deutlichen Vorteil gegenüber Placebo zeigen, jedoch nur unter Opicapon ein Unterschied im PGIC gegenüber Placebo vorliegt. Wodurch die PGIC-Ergebnisse bedingt sind, bleibt letztlich unklar.

2.4 Subgruppen

Für die Bewertung wurden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 70 Jahre / ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht
- Region (Westeuropa / Südeuropa / Nordosteuropa (Russland + Ukraine) / Südosteuropa)
- Krankheitsstadium (Hoehn und Yahr $< 2,5$ / $\geq 2,5$)

Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p -Wert $< 0,05$. Ein p -Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

In Modul 4 A des Dossiers liegen für die Teilskalen des UPDRS sowie für den spezifischen UE-Endpunkt psychiatrische Erkrankungen keine Subgruppenanalysen vor. Für die übrigen Endpunkte zeigen sich in den Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten und relevanten Effekte.

2.5 Zusammenfassung

In der Gesamtschau zeigen sich zu den parkinsonspezifischen Endpunkten sowie zu Nebenwirkungen weder positive noch negative Effekte von Opicapon im Vergleich zu Entacapon, jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Kombinationen, bei Erwachsenen

mit Parkinsonkrankheit und motorischen End-of-Dose-Fluktuationen. Die Ergebnisse des PGIC (ergänzend dargestellt) sind mit den Ergebnissen der parkinsonspezifischen Skalen (UPDRS und PDQ-39) und den Nebenwirkungen nicht konsistent. Wodurch die PGIC-Ergebnisse bedingt sind, bleibt letztlich unklar.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Opicapon (Parkinsonkrankheit): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-61 [online]. 22.12.2016 [Zugriff: 17.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 470). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-61_Opicapon_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bial-Portela. Opicapon (Ongentys): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Parkinson-Krankheit mit motorischen „End-of-Dose“-Fluktuationen, die mit L-DOPA/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und die für die tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe noch nicht in Frage kommen; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 28.09.2016 [Zugriff: 09.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1694/2016-09-28_Modul4A_Opicapon.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Safinamid [online]. 05.11.2015 [Zugriff: 23.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05_AM-RL-XII_Safinamid_2015-05-15-D-168_TrG.pdf.
4. *Portela B, Ca SA. Studienbericht: Efficacy and safety of BIA 9-1067 in idiopathic Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon treated with levodopa plus a dopa decarboxylase inhibitor (DDCI): A double-blind, randomised, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicentre clinical study. Studienbericht der Studie BIA-91067-301 DB (BIPARK-I): 2014.
5. Bial. Ongentys 50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 14.09.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Neuraxpharm. Entacapon-Neuraxpharm 200 mg Filmtabletten. 02.2013.
7. *International PDN-MG. Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease [online]. [Zugriff: 17.02.2016]. URL: <http://www.pdnmg.com/imagelib/pdf/nms-scale08.pdf>.
8. Bial-Portela. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 470: Opicapon (Parkinsonkrankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-61. 2017: [Demnächst verfügbar unter:<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/260/tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
9. *Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.
10. *Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry (Edgmont) 2007; 4(7): 28-37.

11. *Sign. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease [online]. [Zugriff: 01.02.2016]. URL: <http://www.sign.ac.uk>.
12. *Parkinson Society C. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Canadian Journal of Neurological Sciences 2012; 39(4): S4.
13. *Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 66(7): 983-995.
14. *Parkinson Study G. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. Arch Neurol 2005; 62(2): 241-248.
15. *Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH et al. Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. Parkinsons Dis 2014; 2014: 1-8.
16. *Hauser RA, Auinger P, Parkinson Study G. Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2011; 26(5): 813-818.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
18. European Medicines Agency. Ongentys: European public assessment report [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002790/WC500209538.pdf.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 6: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Opicapon vs. Entacapon

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Opicapon N = 115	Entacapon N = 122
BIPARK-I		
Gesamtrate UE	62 (53,9)	69 (56,6)
Herzerkrankungen	6 (5,2)	4 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^b	19 (16,5)	20 (16,4)
Obstipation	7 (6,1)	5 (4,1)
Uebelkeit	3 (2,6)	8 (6,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (4,3)	7 (5,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (6,1)	11 (9,0)
Untersuchungen	8 (7,0)	10 (8,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (5,2)	12 (9,8)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (23,5)	23 (18,9)
Dyskinesie	18 (15,7)	10 (8,2)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (15,7)	10 (8,2)
Schlaflosigkeit	7 (6,1)	7 (5,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ^c	4 (3,5)	8 (6,6)
Gefäßerkrankungen	4 (3,5)	9 (7,4)
a: MedDRA-Version 14.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Der PT Diarrhö trat im Opicapon-Arm bei 1 (0,9 %) und im Entacapon-Arm bei 3 (2,5 %) Patienten auf. c: Der PT Chromurie trat im Opicapon-Arm bei 0 (0 %) und im Entacapon-Arm bei 3 (2,5 %) Patienten auf. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		