

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	23.01.2017
Stellungnahme zu	Opicapon, Nr. 470, A16-61, Version 1.0, Stand: 22. Dezember 2016
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung, die durch Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), Rigor, Tremor und Haltungsinstabilität gekennzeichnet ist. Die Prävalenz liegt bei 100 bis 200 pro 100.000 Einwohnern. Pathologisch spielt eine Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra eine wesentliche Rolle.</p> <p>Bis heute steht keine kurative Therapie der Parkinson-Krankheit zur Verfügung.</p> <p>Therapeutische Ziele sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Verbesserung der Lebensqualität• je nach Krankheitsphase die Besserung der motorischen, autonomen, kognitiven und psychiatrischen Symptome• Vermeidung sekundärer internistischer und orthopädischer Komplikationen und Nebenwirkungen der dopaminergen Therapie <p>Der Beginn der Erkrankung ist abgesehen von nicht-motorischen Prodromalsymptomen im Wesentlichen von den motorischen Kardinalsymptomen aufgrund des Dopamindefizits geprägt, sodass die erste Hauptsäule der Therapie die Gabe dopaminerg wirksamer Substanzen darstellt.</p> <p>Im Verlauf der Therapie ist in der Regel nach fünf Jahren mit dem Auftreten von motorischen Wirkungsfluktuationen zu rechnen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Man unterscheidet:</p> <ul style="list-style-type: none">• hypokinetische Wirkungsfluktuationen (Nachlassen der Medikationswirkung, „wearing off“, End-of-Dose-Effekt, „sudden off“, plötzliche Blockade des Gehens: „Freezing“)• hyperkinetische Wirkungsfluktuationen (Peak-dose-Dyskinesien, Plateau-Dyskinesien, Off-Dystonien, biphasische Dyskinesien) (1). <p>Die Behandlung sollte auf eine möglichst kontinuierliche dopaminerge Stimulation hinwirken. Dies kann durch Optimierung der Einnahmezeiten und Verkürzung der Dosisintervalle, die möglichst optimale Eindosierung von Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit oder Retardgalenik, die Hinzunahme von retardiertem Levodopa zur Nacht, von COMT-Hemmern sowie durch den Einsatz von Amantadin und MAO-B-Hemmern erfolgen.</p> <p>Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen, z. B. End-of-Dose-Hypokinesie eignet sich u. a. der Einsatz von Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren, die den Abbau von L-DOPA zu 3-O-Methyldopa hemmen. In Deutschland sind derzeit Entacapon und Tolcapon auf dem Markt.</p> <p>Die Wirksamkeit dieser Medikamente in der Behandlung von Fluktuationen ist durch randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien belegt. Allerdings existiert bislang kein Anhalt, dass eine frühzeitige Therapie mit COMT-Inhibitoren das Auftreten von Fluktuationen und Dyskinesien verzögert (2). Daher wird der Einsatz von COMT-Hemmern bei der Initialtherapie derzeit nicht als Standardtherapie empfohlen.</p> <p>Seit Ende 2003 ist die feste Kombination von Levodopa, Carbidopa und Entacapon auf dem deutschen Markt erhältlich. Diese feste Kombination</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vereinfacht die Medikamentengabe bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen gemäß Indikation zur Entacapon-Therapie.</p> <p>Der COMT-Hemmer Tolcapon war aufgrund von Hepatotoxizität für einige Jahre nicht auf dem deutschen Markt zugelassen, ist aber nach erneuter Prüfung im Jahre 2005 als COMT-Hemmer der zweiten Wahl für das fortgeschrittene Stadium wieder erhältlich (3).</p> <p>Mit Opicapon wurde ein weiterer COMT-Hemmer für die Indikation „Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen End-of-dose-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann“, in den Markt eingeführt (4).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 6	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Entsprechend dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 17. März 2016 wurde die ZVT wie folgt festgelegt:</p> <p>Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Inhibitor(DDCI)-Präparaten von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit und End-of-dose-Motorfluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Präparaten nicht stabilisiert werden können.</p> <p>Die Vergleichstherapien sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• ein Non-Ergot-Dopaminagonist oder• ein Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Hemmer oder• ein Monoaminoxidase(MAO)-B-Hemmer	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Tabelle: Fragestellung der Nutzenbewertung von Opicapon</p> <table border="1" data-bbox="320 443 1182 834"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 443 696 488">Indikation^a</th> <th data-bbox="696 443 1182 488">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="320 488 696 834"> Erwachsene mit Parkinson-Krankheit und motorischen End-of-dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann. </td> <td data-bbox="696 488 1182 834"> Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder • einem COMT-Hemmer oder • einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation^b in Erwägung zu ziehen. </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für Erwachsene mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und motorischen End-of-dose-Fluktuationen, die mit Levodopa/DDCI-Kombinationen nicht stabilisiert werden können und für die eine tiefe Hirnstimulation oder die Anwendung einer Arzneimittelpumpe infrage kommen, wählt der pU als ZVT die tiefe Hirnstimulation oder Apomorphin (verabreicht mittels Arzneimittelpumpe) oder LCIG. Zu diesen Patienten legt er aber keine Daten vor.</p> <p>COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DDCl: DOPA-Decarboxylase-Hemmer; LCIG: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel; MAO-B: Monoamin-Oxidase-B ; pU: pharmazeutische Unternehmer</p> <p>Die getroffene Auswahl der ZVT entspricht dem Stand der Wissenschaft und neueren nationalen und internationalen Leitlinien (z. B. (5-7)).</p>	Indikation ^a	ZVT ^a	Erwachsene mit Parkinson-Krankheit und motorischen End-of-dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.	Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder • einem COMT-Hemmer oder • einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation^b in Erwägung zu ziehen.	
Indikation ^a	ZVT ^a					
Erwachsene mit Parkinson-Krankheit und motorischen End-of-dose-Fluktuationen, bei denen unter Levodopa/DDCI-Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.	Zusatztherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • einem Non-Ergot-Dopaminagonisten oder • einem COMT-Hemmer oder • einem MAO-B-Hemmer Sollte unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen die Symptomkontrolle insuffizient sein, ist eine tiefe Hirnstimulation^b in Erwägung zu ziehen.					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es besteht allgemeine Übereinkunft, dass keiner der drei oben genannten Wirkmechanismen zu bevorzugen und die Auswahl individuell zu treffen ist.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wählt unter den drei Alternativen den COMT-Inhibitor Entacapon aus. Diese Auswahl ist nachvollziehbar und gerechtfertigt, denn auf diese Weise werden zwei Pharmaka mit gleichem Wirkmechanismus verglichen. Entacapon ist die klinisch häufiger verwendete Substanz; Tolcapon ist aufgrund potenzieller Lebertoxizität nur für Patienten zugelassen, die auf andere COMT-Inhibitoren nicht ansprechen bzw. diese nicht vertragen.</p>	
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 7</p>	<p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Studiendesign</p> <p>Die BIPARK-I-Studie (8) ist eine multizentrische, randomisierte, placebo- und aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit und End-of-dose-Fluktuationen unter Levodopa/DDCI eingeschlossen. In einer initialen Doppelblindphase wurde Opicapon mit Entacapon, jeweils als Zusatztherapie zu Levodopa/DDCI-Arzneimittel, verglichen. Durch den Wirkmechanismus, die COMT-Hemmung, ist eine erhöhte Verfügbarkeit von Levodopa zu erwarten. Dementsprechend wird eine Phase zur Dosisanpassung der Levodopa/DDCI-Kombination eingefügt. Darauf folgt eine Behandlungsphase von zwölf Wochen unter stabiler Dosierung der Medikationen. Aus Gründen der Interpretierbarkeit der Daten durfte die Dosis von Levodopa und anderer Anti-Parkinson(Anti-PD)-Medikationen in dieser Zeit auch bei Auftreten von Dyskinesien nicht reduziert werden. Unter klinischen Praxisbedingungen könnte durch Reduzierung der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Levodopa-Dosis angemessener reagiert werden. Insgesamt ist das Design adäquat und der Prüfung als Zusatzmedikation mit Interaktion mit der Basismedikation angemessen. Die Gesamtstudiendauer der Doppelblindphase beschränkt sich auf das in der EMA-Guideline (9) angegebene Minimum für die Indikation.</p> <p>In der BIPARK-II-Studie (10) wurden 25 mg und 50 mg Opicapon mit Placebo verglichen. Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungsdauer und Ergebnisse entsprechen der BIPARK-I-Studie. Da eine Vergleichsmedikation und eine Extension fehlten, wurde BIPARK-II im Dossier nicht berücksichtigt. Allerdings hätte sich eine Zusammenfassung der Daten zur Sicherheit angeboten.</p> <p>Metaanalysen oder indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.</p> <p><u>Ein-/Ausschlusskriterien</u></p> <p>Einschlusskriterien (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • idiopathische Parkinson-Krankheit nach den UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria seit mindestens drei Jahren • männliche und weibliche Personen zwischen 30 und 83 Jahren • Schweregrad 1–3 im On-Zustand (modifizierte Hoehn und Yahr-Kriterien) • Behandlung mit Levodopa/DDCI für mindestens ein Jahr mit deutlicher klinischer Verbesserung • Behandlung mit 3–8 täglichen Dosen Levodopa/DDCI einschließlich Retardarzneiformen 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • stabiles Behandlungsregime für Levodopa/DDCI und andere Anti-PD-Arzneimittel seit mindestens vier Wochen vor Screening • trotz optimaler Anti-PD-Therapie Anzeichen des Wearing-off-Phänomens (End-of-dose-Verschlechterung der Symptomatik) seit mindestens vier Wochen vor Screening mit einer mittleren täglichen Gesamt-Off-Zeit von mindestens 1,5 Stunden zur Wachzeit, abzüglich der Off-Zeit am frühen Morgen vor der ersten Dosis • Fähigkeit, ein verlässliches Tagebuch über die Motorfluktuationen zu führen • Selbsteinschätzungsfragebögen im Einklang mit der Tagebuchanleitung mit ≤ 3 Fehlern pro Tag • mindestens 1,5 Stunden Off-Zeit pro Tag, abzüglich der Off-Zeit vor der ersten Dosis am frühen Morgen <p>Ausschlusskriterien (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht-idiopathische Parkinson-Syndrome • Dyskinesie-Invaliditäts-Score > 3 • schwere und/oder unvorhersehbare Off-Perioden • Behandlung mit Tolcapon, Neuroleptika, Venlafaxin, MAO-Hemmer (abgesehen von Selegilin bis 10 mg oder Rasagilin bis zu 1 mg/Tag) • vorangegangene Behandlung mit Entacapon 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Apomorphin, Alpha-Methyldopa oder Reserpin innerhalb des letzten Monats • Änderung der Dosis der begleitenden Therapie mit Anti-PD-Medikation innerhalb der vier Wochen vor dem Screening • vorhergegangene oder geplante tiefe Hirnstimulation oder stereotaktischer Eingriff • jegliche Anomalität in Leberenzymen > 2 x der Normalwerte <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien sind dem Wirkmechanismus des Opicapon und der Anwendung als Begleitmedikation angemessen. Der Einschluss von Patienten mit einer Off-Zeit von mindestens 1,5 Stunden ist gerechtfertigt, um einen Behandlungseffekt der Begleitmedikation zeigen zu können. Die durchschnittliche Off-Zeit von ca. sechs Stunden bei Baseline erscheint ungewöhnlich lang. Patienten mit schweren unvorhersehbaren Off-Perioden oder schweren Dyskinesien wurden ausgeschlossen. Dieses ist für eine Studie, die auf Patienten mit Wearing-off-Motorfluktuationen zielt, nachvollziehbar. Ebenso ist der Ausschluss von Patienten mit erhöhten Leberwerten nachvollziehbar, führt allerdings dazu, dass die Sicherheit für diese Population nicht beurteilt werden kann.</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Die Studie wurde in 106 Zentren in 19 europäischen Ländern und in Russland durchgeführt. Die Studie wurde angelegt, die Nichtunterlegenheit zu Entacapon zu prüfen. Nach Randomisierung wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1:1:1 folgenden Gruppen zugeordnet: Placebo, Entacapon, Opicapon 5 mg, 25 mg, 50 mg. Die Gesamtstudiendauer der Doppelblindphase betrug 14 bis 15 Wochen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zwischen Baseline und dritter Woche konnte eine Dosisanpassung der Levodopa/DDCI-Kombination vorgenommen werden, danach waren weitere Dosisanpassungen nicht mehr erlaubt. Dieses Design ist zur Untersuchung einer Zusatzmedikation, die einen Einfluss auf die Verfügbarkeit der Basismedikation Levodopa hat, sinnvoll. Die einjährige offene Extensionsphase, in der allen Teilnehmern der Doppelblindphase Opicapon in Dosen von 25 mg/Tag und 50 mg/Tag angeboten wurde, ist zur Untersuchung der Sicherheit vertretbar. Zur Beurteilung der anhaltenden Wirksamkeit ist sie aber nur sehr bedingt geeignet, da eine Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Verblindung nicht auszuschließen und ein Vergleich mit Entacapon nicht mehr möglich ist.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Entsprechend der EMA-Guideline wird für Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen, die mit Levodopa behandelt werden, eine Studiendauer von drei Monaten ohne Titrationsphase empfohlen (9). Diese Empfehlung der EMA ist speziell für COMT-Inhibitoren gerechtfertigt, denn es handelt sich um eine Wirkung auf die Verfügbarkeit der Basismedikation Levodopa. Im Falle von Opicapon ist ein solcher Effekt auf Levodopa in Studien der Phase I und II gezeigt worden (11;12). Dementsprechend ist die Doppelblindphase der BI-PARK-I-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit ausreichend. Die unverblindete Extension für ein weiteres Jahr erlaubt die Beurteilung der Verträglichkeit, jedoch keinen Vergleich mehr zu Entacapon. Zur Feststellung, dass die Wirksamkeit in dieser Zeit nicht wesentlich abnimmt, ist das Studiendesign (offen, keine Vergleichsgruppe) nur bedingt geeignet. Eine verglichen mit anderen COMT-Inhibitoren verminderte Wirkung nach einjähriger Behandlung ist aber aufgrund</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des gleichen Wirkmechanismus nicht zu erwarten. Die Studiendauer und die relativ geringe Anzahl der über ein Jahr behandelten Patienten erlaubt zum jetzigen Zeitpunkt noch keine endgültige Beurteilung des langfristigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Vergleich zu Entacapon.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>In den beiden entscheidenden Phase-III-Studien (BIPARK I und BIPARK II) wurde Opicapon in Dosen von 5 mg, 25 mg, oder 50 mg einmal täglich untersucht. Aufgrund der Phase-II-Daten zu Dauer und Ausmaß der COMT-Hemmung, zur Wirkung auf die Verfügbarkeit von Levodopa und der Reduktion von Metanephrin ist diese Dosisauswahl gerechtfertigt. Es besteht keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung, jedoch erweist sich die Dosis von 50 mg in beiden Studien der Phase III als robust wirksam. Zwischen Visite 2 und Visite 4 der Doppelblindperiode (erste zwei bis drei Wochen) konnte die tägliche Dosis von Levodopa/DDCI individuell angepasst werden ohne das entsprechende Dosierungsintervall zu ändern.</p> <p><u>Messinstrumente</u></p> <p>Die primäre Variable der Wirksamkeit war die Veränderung der absoluten Off-Zeit von Baseline bis zum Ende der Doppelblindperiode. Die durchschnittliche Off-Zeit der jeweils letzten drei Tage vor einer Visite wurde aus Patiententagebüchern ermittelt. Zusätzliche sekundäre Endpunkte wurden mit folgenden Instrumenten erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) • Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) • Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQ-39) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 50	<ul style="list-style-type: none"> • Non-motor Symptoms Scale (NMSS). <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Die statistische Auswertung erscheint insgesamt angemessen.</p> <p><u>Weitere Anmerkungen</u></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde mit Patient's Global Impression of Change (PGI-C) und Clinician's Global Impression of Change (CGI-C) separat durch den Patienten und den behandelnden Prüfarzt ermittelt. Diese Instrumente sind für zahlreiche Indikationen (u. a. Schmerz, psychiatrische Erkrankungen) Standard und validiert. Für Untersuchungen bei motorischen Fluktuationen ist die Verwendung von Skalen zur globalen klinischen Beurteilung allseits akzeptierte Praxis (13). Diesbezügliche Ergebnisse werden in internationalen Leitlinien berichtet. Eine zumindest vorläufige Validierung von PGI-C wurde auf dem 67th Annual Meeting of the American Academy of Neurology berichtet (14-18). Laut Aussage des pU ist die Verwendung zumindest von PGI-C zur Beurteilung des Empfindens einer Verbesserung in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA akzeptiert worden. Dem steht entgegen, dass das IQWiG dieses Instrument als nicht validiert für die Parkinson-Krankheit ansieht.</p> <p>Die Studienpopulation bestand zu 100 % aus kaukasischen Teilnehmern mit einem Altersdurchschnitt von 64 Jahren, davon ca. 60 % Männer. Es sind ca. 7 Jahre seit Diagnosestellung vergangen, 2,2 Jahre mit Motorfluktuationen. Bei 41 % lagen Dyskinesien vor. Die durchschnittliche Off-Zeit war mit 6,2 Stunden relativ lang. UPDRS: Summenscore 35–38; Teil II 18–19, Teil III 25–29; Höhn und Jahr</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2,4. Diese Population ist für eine Prüfung einer Zusatzmedikation zur Behandlung von Motorfluktuationen angemessen und typisch. Der Anteil von Patienten, die außer Levodopa eine andere Parkinson-Medikation, überwiegend Dopaminagonisten, einnahmen, ist mit ca. 82 % recht hoch.</p> <p>In der Studie sind alle relevanten Subgruppen untersucht worden. Daraus ergeben sich keine neuen für die Beurteilung relevanten Aspekte.</p>	
	<p>Endpunkte</p> <p><u>bzgl. Nutzen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <p>Eine durch die Testmedikation auch nur gering erhöhte Mortalität wäre bei der hier vorliegenden Indikation nicht akzeptabel. Es wurden keine Todesfälle für Opicapon berichtet. Es sollte bekannt sein, ob in anderen Studien im Zusammenhang mit Opicapon Todesfälle vorgekommen sind.</p> • Morbidität <p>Der primäre Endpunkt in der BIPARK-I-Studie war die von den Patienten protokollierte Veränderung der Off-Zeit von Baseline bis zum Ende der Doppelblindphase.</p> • Weitere Endpunkte <p>Off- und On-Zeiten (On-Zeiten mit und ohne (beeinträchtigende) Dyskinesien), entsprechende Responderanalyse,</p> 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomatik und Krankheitsschwere mittels UPDRS, Schlafstörung mittels PDSS, nicht-motorische Symptome mittels NMSS.</p> <p>Alle Endpunkte sind adäquat und patientenrelevant.</p> <p>Die Reduzierung der absoluten Off-Zeit am Ende der Doppelblindphase durch Opicapon 50 mg (-116 min; 60,8 min Differenz zu Placebo; 95 % CI -97,2 bis 24,4; p = 0,0015) ist signifikant und tendenziell, aber nicht signifikant besser als durch Entacapon 200 mg (-96 min; 40,3 min Differenz zu Placebo; 95 % CI -76,2 bis -4,3; p = 0,0014) (8;19). Dem entspricht die signifikante prozentuale Reduktion der Off-Zeit und eine ebenfalls signifikant verlängerte On-Zeit – mit und ohne beeinträchtigende Dyskinesien. Im Gegensatz zu Entacapon liegen unter der Behandlung mit Opicapon signifikant mehr Off-Zeit-Responder als unter Placebo vor. Der direkte Vergleich der Anzahl von Off-Zeit-Respondern unter Opicapon- und Entacapon-Behandlung ergibt einen Trend zugunsten von Opicapon, aber keinen signifikanten Unterschied.</p> <p>Es wird demonstriert, dass Opicapon Entacapon nicht unterlegen ist; andererseits kann eine signifikante Überlegenheit nicht gezeigt werden, sondern nur ein Trend zu besserer Wirksamkeit.</p> <p>Weder Opicapon noch Entacapon haben einen signifikanten Einfluss auf Teil I, II, III, IV und V der UPDRS. Das gleiche trifft zu auf weitere sekundäre Endpunkte: PDSS und NMSS.</p> <p>Insgesamt wird eine moderate Wirksamkeit von Opicapon auf motorische Fluktuationen demonstriert, die sich allerdings nicht signifikant von Entacapon unterscheidet. Trends zugunsten von Opicapon</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>müssten in einer Studie mit größerer Power abgesichert werden. Insgesamt ist die Wirksamkeit von Opicapon als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens PDQ-39 gemessen, der physische, psychische und soziale Aspekte der PD-Patienten hinsichtlich des täglichen Lebens erfasst. Das Ergebnis am Ende der Doppelblindphase ist nahezu identisch mit dem Wert unter Placebo und unterscheidet sich nicht signifikant von dem unter Entacapon. Eine verbesserte Lebensqualität ist somit nicht gegeben.</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wurde aus Sicht der Patienten mit dem PGI-C und aus der Sicht des behandelnden Arztes mit dem CGI-C beurteilt. Unter Opicapon, nicht hingegen unter Entacapon, ergab sich am Ende der Doppelblindphase für beide Skalen ein signifikant positiver Effekt. Die Relevanz dieses isolierten Effektes bleibt unklar, da sich Opicapon und Entacapon bei allen anderen geprüften primären und sekundären Endpunkten, einschließlich der Lebensqualität, nicht unterscheiden.</p> <p><u>bzgl. des Schadens</u></p> <p>Opicapon ist hinsichtlich der Frequenz unerwünschter Ereignisse gut charakterisiert; schwerwiegende Sicherheitsbedenken sind bisher nicht zu verzeichnen. Die Verträglichkeit ist der Indikation angemessen. Es gibt keinen Hinweis auf erhöhte Lebertoxizität; allerdings wurden Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung ausgeschlossen. Bei der Inzidenz von Dyskinesien liegt eine Tendenz zu Ungunsten von Opicapon vor, jedoch ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Insgesamt sind die Erfahrungen mit Opicapon,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insbesondere bei langer Behandlungsdauer, verglichen mit Entacapon noch begrenzt, sodass ein endgültiger Vergleich der beiden Wirkstoffe bezüglich Sicherheit und Nebenwirkungen mit Unsicherheit behaftet ist und noch keine abschließende Bewertung zulässt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (UE) Bei den UE überwiegen diejenigen des Nervensystems, einschließlich Dyskinesien, und psychiatrische Erkrankungen. Aus Anzahl und Art der berichteten UE lässt sich kein Vorteil für Opicapon gegenüber Entacapon ableiten. • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Aus Anzahl und Art der berichteten SUE lässt sich kein Vorteil für Opicapon gegenüber Entacapon ableiten. • spezifische UE Dyskinesien waren das einzige Treatment Emergent Adverse Event (TEAE), das bei mehr als 10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftrat. In der Opicapon-Gruppe ist eine Tendenz zu mehr Dyskinesien als in der Entacapon-Gruppe festzustellen; dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,0662$). • Therapieabbruch aufgrund von UE Die mittlere Rate der UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, war vergleichbar zwischen Opicapon und Entacapon: Placebo 7 %, Entecapon 7 %, Opicapon 5 mg 6 %, Opicapon 25 mg 7 %, Opicapon 50 mg 4 %. 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle <p>Es wurden keine berichtet.</p>	
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 8</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Levodopa/DDCI-Kombinationen sind die wirksamste Medikation bei der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Motorische Fluktuationen, die nach mehrjähriger Levodopa-Therapie praktisch unvermeidlich sind, v. a. Wearing-off, können durch verbesserte zentrale Verfügbarkeit von Levodopa abgemildert werden. Alle COMT-Inhibitoren, die das Enzym ausreichend und lange genug hemmen, haben einen solchen Effekt. Opicapon ist aufgrund seiner langen Wirkungsdauer, die nicht pharmakokinetisch bedingt ist, sondern durch eine extrem langsame Dissoziation vom Enzym, für eine einmal tägliche Dosierung geeignet. Dieses mechanistische Verständnis der Wirkung ist u. a. wichtig für die Beurteilung der Studiendauer.</p> <p>Das IQWiG hält die BIPARK-I-Studie für die Beurteilung eines Zusatznutzens für ungeeignet, da die Behandlungsdauer nach Levodopa-Titration nur zwölf Wochen beträgt. Es wird eine mindestens 24-wöchige Behandlung gefordert und auf die IQWiG-Stellungnahme zu Safinamid verwiesen, die sich wiederum auf die aktuelle EMA-Guideline bezieht (9). In dieser EMA-Guideline wird jedoch für die hier zur Diskussion stehende Population („Patients on Levodopa + with motor fluctuations“) eindeutig eine Studiendauer von drei Monaten empfohlen („A benefit of the new treatment regime as compared to the standard treatment regime should be established. Study duration of 3 months is recommended.“). Eine Begleittherapie mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 25	<p>COMT-Inhibitor ist immer als langfristige Therapie angelegt; davon ist auch in der EMA-Guideline auszugehen.</p> <p>Längere Studiendauern werden lediglich für frühe, nicht behandelte Krankheitsfälle (24 Monate) und für krankheitsmodifizierende Therapien (2–5 Jahre) empfohlen. Beides trifft hier nicht zu. Aufgrund des identischen pharmakologischen Mechanismus von Entacapon und Opicapon ist davon auszugehen, dass sie vergleichbar langen therapeutischen Nutzen im Verlauf der fortschreitenden Erkrankung aufweisen.</p> <p>Der Argumentation des IQWiG, die Beurteilung aufgrund der zu kurzen Studiendauer zu unterlassen, kann nicht gefolgt werden. Auch in der Dossierbewertung von Safinamid, auf die in diesem Zusammenhang vom IQWiG verwiesen wird, finden sich ebenso wie in dem Beschluss und den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Safinamid keine Argumente für eine 24-monatige Studiendauer (20-23). In dem Methodenpaper 4.2 des IQWiG wird zwar auf die ICH Guideline E 1 verwiesen, in der eine 24-monatige Studiendauer für chronische Erkrankungen gefordert wird, aber bei dem COMT-Hemmer Opicapon handelt es sich nicht um eine krankheitsmodifizierende Therapieform (24-26).</p> <p>Der pU leitet einen beträchtlichen Zusatznutzen für Opicapon aus einem im Vergleich zu Entacapon signifikant verbesserten globalen Gesundheitszustand ab, berichtet sowohl durch den Patienten selbst (PGI-C) als auch durch den jeweiligen Prüfarzt (CGI-C). Das IQWiG bewertet diese Ergebnisse nicht, da für PGI-C keine Validierung vorgelegt wurde (14). Auf CGI-C wird nicht eingegangen. Eine Diskussion dieser Ergebnisse in der Dossierbewertung wäre aber durchaus relevant.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 7	<p>Die einjährige optionale offene Extensionsphase der BIPARK-I-Studie ist nicht verblindet und nicht durch Placebo oder Vergleichsmedikation kontrolliert. Dementsprechend liegt ein Verzerrungspotenzial vor, sodass die Aufrechterhaltung der Opicapon-Wirksamkeit zwar wahrscheinlich, formal aber nicht eindeutig belegt ist. Für die Beurteilung der Sicherheit ist die Extension durchaus von Wert. Insgesamt ist der kritischen Wertung des IQWiG in diesem Punkt zuzustimmen: „Die Extensionsphase der Studie ist ebenfalls nicht geeignet, da aufgrund des fehlenden Komparators keine Aussagen zur Abwägung von Nutzen und Schaden von Opicapon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können.“</p> <p>Die BIPARK-I-Studie, nicht hingegen die offene Extension, ist eine Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher qualitativer Ergebnissicherheit bezüglich des primären Endpunktes einer Verminderung der Off-Symptomatik. Eine vergleichbare Wirksamkeit von Opicapon gegenüber Placebo wurde auch in der BIPARK-II-Studie gezeigt, dort jedoch ohne einen Vergleich zu Entacapon.</p> <p>Die, verglichen mit Placebo, signifikante Wirksamkeit von Opicapon bei motorischen Fluktuationen ist anhand des primären und mehrerer sekundärer Endpunkte auch innerhalb von drei Monaten belegt. Trotz der Tendenz zu einer besseren Wirksamkeit als Entacapon gibt es keinen statistisch abgesicherten Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zu Entacapon. Die Power der Studie war hierzu nicht ausreichend. Der Vorteil von Opicapon gegenüber Entacapon bei der Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes (PGI-C und CGI-C) ist zwar signifikant, aber es handelt sich um einen isolierten Effekt, der mit Vorsicht zu bewerten ist, da sich keine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikanten Unterschiede zwischen beiden Wirkstoffen bei allen anderen primären und sekundären Endpunkten finden, auch nicht bei UPDRS und Lebensqualität (PDQ-39).</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit von Opicapon und Entacapon scheinen vergleichbar zu sein; allerdings ist zu berücksichtigen, dass mit Entacapon jahrelange klinische Erfahrungen vorliegen, während die Anzahl der mit Opicapon behandelten Patienten noch sehr begrenzt ist. Das darauf beruhende Nutzen-Risiko-Verhältnis kann noch nicht endgültig beurteilt werden.</p> <p>Zusammenfassend besteht daher aus Sicht der AkdÄ für Opicapon kein nachgewiesener Zusatznutzen.</p>	
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>Die Hemmung der COMT zur Behandlung von Fluktuationen, die typischerweise nach mehrjähriger Therapie mit Levodopa/DDCI auftreten, ist ein sinnvolles therapeutisches Prinzip, um die Plasmaspiegel von Levodopa länger in einem therapeutischen Bereich zu halten und damit On-Phasen zu verlängern – im Idealfall ohne relevante Dyskinesien. Neben Dopaminagonisten und Hemmstoffen der MAO-B haben COMT-Inhibitoren einen in neueren Leitlinien etablierten, evidenzbasierten Platz zur Behandlung von motorischen Fluktuationen (5-7).</p> <p>Angesichts der moderaten Wirksamkeit von Entacapon und der potenziell lebertoxischen Wirkung von Tolcapon ist ein COMT-Inhibitor mit optimierter und auf die üblichen Dosierungsintervalle von Levodopa/DDCI-Kombinationen abgestimmter Dosierung wünschenswert (27).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entacapon muss aufgrund seiner kurzen Plasmahalbwertszeit für eine optimale Einstellung vielfach täglich gegeben werden. Die Fixkombination mit Levodopa/Carbidopa vermeidet mehrfache zusätzliche Medikamenteneinnahme, kann jedoch zu einer möglichen Kumulation von Entacapon bei engen Dosierungsintervallen führen mit der möglichen Folge von vermehrten Dyskinesien (28;29). Opicapon hat zwar eine kurze Plasmahalbwertszeit, wegen der in Phase I und II nachgewiesenen langfristigen Hemmung der COMT aufgrund einer langsamen Dissoziation vom Enzym eignet es sich aber für eine einmal tägliche Dosierung. Eine weitere Abstimmung auf das Dosierungsintervall von Levodopa ist nicht notwendig (30;31).</p> <p>Die Wirksamkeit von Opicapon bei motorischen End-of-dose-Fluktuationen kann entsprechend der EMA-Guideline auch innerhalb von drei Monaten zuverlässig beurteilt werden. Die BIPARK-I-Studie ist eine Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher qualitativer Ergebnissicherheit bezüglich des primären Endpunktes einer Verminderung der Off-Symptomatik. Die gewählten Instrumente und Endpunkte erlauben die Beurteilung der Wirksamkeit im Vergleich zu Entacapon als Vergleichsmedikation. Die Wirkung ist als moderat einzustufen. Gegenüber Entacapon ergeben sich zwar Trends einer überlegenen Wirksamkeit, jedoch keine gesicherten signifikanten Unterschiede. Der Vorteil von Opicapon gegenüber Entacapon bei der Beurteilung des globalen Gesundheitszustandes (PGI-C und CGI-C) ist zwar signifikant, aber es handelt sich um einen isolierten Effekt, der mit Vorsicht zu bewerten ist, da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Medikationen bei allen anderen primären und sekundären Endpunkten finden, auch nicht bei UPDRS</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Lebensqualität (PDQ-39). Wie zu erwarten, gehören Dyskinesien zu den häufigsten Nebenwirkungen, sie scheinen aber überwiegend nicht schwerwiegend zu sein. Die offene Extensionsphase ist nur bedingt zu verwerten, da eine Verzerrung aufgrund fehlender Kontrollen nicht auszuschließen ist.</p> <p>Was die Sicherheit und unerwünschte Wirkungen anbetrifft, ergibt sich kein relevanter und signifikanter Unterschied zu Entacapon. Ein Vergleich der Nutzen-Risiko-Profile von Opicapon und Entacapon ist aufgrund der beschränkten Anzahl an Opicapon-Behandlungen nur vorläufig.</p> <p>Als geringer Zusatznutzen könnte die einmal tägliche Einnahme von Opicapon gesehen werden. Diese wird aber vom pU nicht beansprucht und im Dossier nicht untersucht. Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei derzeitiger Studienlage kein Zusatznutzen besteht.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Abweichend von dem Vorgehen des IQWiG bei der Dossierbewertung hält die AkdÄ trotz der begrenzten Studiendauer eine Bewertung der vorgelegten Ergebnisse hinsichtlich ihres Zusatznutzens für sinnvoll. Anhand der vom pU vorgelegten Daten zeigt Opicapon gegenüber der ZVT (Entacapon) lediglich eine Nichtunterlegenheit des primären Endpunkts. Unter den sekundären Endpunkten waren nur der CGI-C und der PGI-C gegenüber Entacapon besser. Demgegenüber zeigten spezifischere und wesentlich differenziertere Scores (UPDRS, parkinsonspezifischer Score zur Lebensqualität PDQ-39) keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ sieht daher anhand der vom pU vorgelegten Daten keinen Zusatznutzen für Opicapon.	

Literaturverzeichnis

1. Kalia LV, Lang AE: Parkinson's disease. Lancet 2015; 386: 896-912.
2. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et al.: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann Neurol 2010; 68: 18-27.
3. Wojtecki L. SM, Schnitzler A.: Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Dtsch Arztebl 2007; 104 (37): A 2513-2522.
4. European Medicines Agency (EMA): Ongentys® - Opicapon: European Public Assessment Report (EPAR) (Produktinformation): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002790/WC500209536.pdf (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). London, 1. Juli 2016.
5. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, Lim-Carter I: Canadian Guidelines on Parkinson's Disease Introduction. Can J Neurol Sci 2012; 39 (Suppl 4): S1-S30.
6. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al.: Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol 2013; 20: 5-15.
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010l_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Entwicklungsstufe: S3. Langversion. AWMF-Register-Nummer: 030-010. Stand: 1. Januar 2016.
8. European Medicines Agency (EMA): Ongentys® - Opicapon: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002790/WC500209538.pdf (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). London, 23. April 2016.

9. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of Parkinson's disease: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129601.pdf (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). London, 21. Juni 2012.
10. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O et al.: Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2016: Epub ahead of print.
11. Rocha JF, Sicard E, Fauchoux N et al.: Effect of opicapone multiple-dose regimens on levodopa pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2016: Epub ahead of print.
12. Rocha JF, Ferreira JJ, Falcao A et al.: Effect of 3 Single-Dose Regimens of Opicapone on Levodopa Pharmacokinetics, Catechol-O-Methyltransferase Activity and Motor Response in Patients With Parkinson Disease. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016; 5: 232-240.
13. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE 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: 983-995.
14. Dashtipour KC, J.; Dalaie, P.; Frei, K.; Kani, K.; Kani, C.: Correlation between Unified Parkinson's Disease Rating Scale and Global Impression of Change Scales (P1.198). *Neurology* 2015; 84.
15. Horvath K, Aschermann Z, Acs P et al.: Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21: 1421-1426.
16. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y et al.: Minimal clinically important difference in Parkinson's disease as assessed in pivotal trials of pramipexole extended release. *Parkinsons Dis* 2014; 2014: 467131.
17. Hauser RA, Auinger P, Parkinson Study G: Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26: 813-818.
18. Busner J, Targum SD: The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4: 28-37.
19. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF et al.: Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 154-165.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Safinamid: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?genericsearch_param.start_date%3A0=15&genericsearch_param.start_date%3A1=12&genericsearch_param.start_date%3A2=2015&genericsearch_param.stop_date%3A0=15&genericsearch_param.stop_date%3A1=12&genericsearch_param.stop_date%3A2=2015&%28page.navid%3Ddetailsearchlisttodetailsearchlistupdateresetpage%29=Dokumente+anzeigen&genericsearch_param.fulltext=BAanz+AT+15.12.2015+B1 (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 15. Dezember 2015.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3425/2015-11-05_AM-RL-XII_Safinamid_2015-05-15-D-168_TrG.pdf (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 5. November 2015.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 319 Safinamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A15-18 - Version 1.0: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-858/2015-08-13_A15-18_Safinamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Köln, 30. Mai 2016.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 332 Safinamid (Addendum zum Auftrag 15-18) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A15-41 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/A15-41_Safinamid_Addendum-zum-Auftrag-A15-18_V1-1.pdf (Letzter Zugriff: 13. Januar 2017). Köln, 29. Oktober 2016.
24. ICH Harmonised Tripartite Guideline: The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions E1: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf (Letzter Zugriff: 20.01.2017). Genf, Stand: 27. Oktober 1994.
25. Venuto CS, Potter NB, Ray Dorsey E, Kieburtz K: A review of disease progression models of Parkinson's disease and applications in clinical trials. *Mov Disord* 2016; 31: 947-956.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 4.2: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. Köln, 22. April 2015.
27. Devos D, Moreau C: Opicapone for motor fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2015.
28. Muller T: Pharmacokinetic considerations for the use of levodopa in the treatment of Parkinson disease: focus on levodopa/carbidopa/entacapone for treatment of levodopa-associated motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 84-91.
29. Ingman K, Naukkarinen T, Vahteristo M et al.: The effect of different dosing regimens of levodopa/carbidopa/entacapone on plasma levodopa concentrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 281-289.
30. Rocha JF, Falcao A, Santos A et al.: Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1059-1071.
31. Rocha JF, Almeida L, Falcao A et al.: Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 763-775.