



(21730) DUODOPA, AbbVie AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2025

1 Zulassung Swissmedic

DUODOPA wurde von Swissmedic per 21. Dezember 2006 mit folgender Indikation zugelassen:

„Behandlung der fortgeschrittenen, Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt haben.

Ein positiver Test der klinischen Reaktion auf DUODOPA, verabreicht über eine temporäre Nasoduodenalsonde, ist erforderlich, bevor eine Dauersonde gelegt wird.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Parkinson-Krankheit (idiopathisches Parkinsonsyndrom; ca. 75% aller Parkinson-Syndrome) ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der Dopamin-produzierende Nervenzellen in der Substantia nigra geschädigt werden. Der Dopamin-Mangel verursacht Bewegungsstörungen, die sich als Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), Tonuserhöhung (Rigor), Zittern (Ruhetremor) und/oder posturale Instabilität äussern. Im klinischen Alltag wird die Bradykinese oft auch als Akinesie (gestörte Bewegungsinitiation und Bewegungsblockade) oder Hypokinesie (verminderte Bewegungsamplitude und verminderte Spontanbewegungen) bezeichnet. Die Parkinson-Krankheit ist u.a. definiert durch das Vorliegen einer Akinesie und eines der weiteren Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität. Neben den für die Parkinson-Krankheit typischen Bewegungsstörungen können zusätzlich sensorische, vegetative, psychische (v.a. Depression, Schlafstörung) und kognitive Begleitsymptome auftreten durch die Schädigung von nicht Dopamin produzierenden Gehirnregionen.¹

Die Parkinson-Krankheit (Parkinson Disease, PD) ist eine unheilbare Krankheit. Sie verläuft progressiv in Stadien und kann anhand der Symptomatik nach der (modifizierten) Hoehn und Yahr (HY)-Skala² (vgl. nachstehende Tabelle) oder der Unified Parkinson's Disease Rating Scale³ bzw. der Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)⁴ in unterschiedliche Krankheitsstadien eingeteilt werden.

¹ DGN, 25.10.2023; S2k-Leitlinie: Parkinson-Krankheit.

² Neurology. 1967 May;17(5):427-42.

³ Fahn et al. Recent developments in Parkinson's disease, Vol. 2. Florham Park, 1987. p 153–163, 293–304.

⁴ Mov Disord. 2008 Nov 15;23(15):2129-70.

Grad	Hoehn-und-Yahr-Skala
I	Einseitige Symptomatik, fehlende oder nur geringe funktionelle Beeinträchtigung
II	Beidseitige Symptomatik, keine Haltungsinstabilität
III	Beidseitige Symptomatik, geringe bis mässige Beeinträchtigung mit leichter Haltungsinstabilität, körperlich noch selbstständig, Arbeitsfähigkeit zum Teil noch erhalten
IV	Starke Behinderung, Patient aber ohne Hilfe steh- und gehfähig
V	Ohne Hilfe auf Rollstuhl oder Bett angewiesen

Wirkmechanismus

DUODOPA ist eine Kombination aus Levodopa und Carbidopa (Verhältnis 4:1) in einem Gel. Es ist für die kontinuierliche intestinale Infusion bei der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit bestimmt, bei der es zu schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesie kommt. Levodopa, ein metabolischer Vorläufer von Dopamin, reduziert die Symptome der Parkinson-Krankheit nach Decarboxylierung zu Dopamin im Gehirn. Carbidopa, welches die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, hemmt die extrazerebrale Decarboxylierung von Levodopa, was bedeutet, dass eine grössere Menge Levodopa für den Transport in das Gehirn und die Umformung in Dopamin zur Verfügung steht. Ohne die gleichzeitige Gabe von Carbidopa würden sehr viel grössere Mengen Levodopa erforderlich sein, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Bei der intestinalen Infusion individuell eingestellter Dosen von DUODOPA werden die Plasmakonzentrationen von Levodopa innerhalb der individuellen therapeutischen Fenster auf gleichbleibendem Niveau gehalten.

Standard of Care

Die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit, welche primär auf den Dopamin-Mangel zurück zu führen sind, können nicht-medikamentös mit Physio- und Ergotherapie sowie medikamentös behandelt werden. In der Schweiz sind zahlreiche Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen.

Sie sind nachfolgend geordnet nach Wirkstoffgruppe aufgeführt (pharmavista.ch, Stand 12.12.2023). Die mit einem Stern (*) gekennzeichneten Präparate befinden sich nicht in der SL.

L-Dopa/DC-Hemmer/COMT-Hemmer	
L-Dopa/Benserazid	Madopar, Madopar DR, Madopar LIQ
L-Dopa/Carbidopa	Sinemet, Levacin*
L-Dopa/Carbidopa als Gel	DUODOPA*
L-Dopa/Carbidopa/Entacapon	Stalevo
L-Dopa/Carbidopa/Entacapon als Gel	Lecigon*
COMT-Hemmer	
Entacapon	Comtan
Tolcapon	Tasmar
Opicapon	Ongentys
Ergot- und Nicht-Ergot-Dopamin-Agonisten	
Apomorphin (nicht ergolin)	Apomorphin HCl Amino*, Apo-Go, Dacepton*
Pramipexol (nicht ergolin)	Sifrol, Sifrol ER
Ropinirol (nicht ergolin)	Requip, Requip MT
Rotigotin (nicht ergolin)	Neupro (Martripflaster)
Bromocriptin (ergolin)	Parlodel
Cabergolin (ergolin)	Cabaser
Anticholinergika und Amantadin	
Amantadin	PK-Merz, Symmetrel
Biperiden	Akineton, Akineton retard
Procyclidin	Kemadrin
Monoaminoxidase (MAO)-B-Inhibitoren	
Rasagilin	Azilect
Safinamid	Xadago

Im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Krankheit (APD) und unter einer langjährigen Levodopa-Therapie treten häufig motorische Fluktuationen auf. Diese korrelieren oft mit dem Levodopa-Plasmaspiegel und können grob in OFF-Phasen (schlechtere Wirkung der Parkinson-Medikation) sowie Dyskinesien (ON-Phase mit Überbewegung) eingeteilt werden. Das Abklingen der Levodopa-Wirkung wird

als „wearing-off“ oder „end of dose“-Akinesie bezeichnet. Diese OFF-Phasen können durch eine Erhöhung der dopaminergen Medikation behandelt werden. Dyskinesien hingegen sind schwieriger zu behandeln. Folgende Massnahmen können helfen, um die motorischen Fluktuationen zu reduzieren:

- Intervalle zwischen den Levodopa-Einnahmen verkürzen,
- Levodopa-Dosis erhöhen,
- selektive MAO B-Inhibitoren und COMT-Inhibitoren oder orale bzw. transdermalen Dopamin-Agonisten dazugeben.

STALEVO Filmtabl. (Levodopa, Carbidopa-Monohydrat, Entacapone) ist wie folgt zugelassen:

Stalevo ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Parkinson-Krankheit bestimmt, welche fluktuierende motorische Symptome (so genannte Enddosis bzw. on-off Symptome) aufweisen, die unter Levodopa/Dopadecarboxylasehemmerbehandlung nicht stabilisiert sind.

STALEVO enthält dieselben Inhaltsstoffe wie LECIGON, aber in oraler Form. Es gibt verschiedene Dosierungen: 50/12.5/200, 75/18.75/200, 100/25/200, 125/31.25/200, 150/37.5/200, 200/50/200.

NEUPRO Pflaster (Rotigotin) ist wie folgt zugelassen:

Parkinson-Erkrankung: Neupro wird eingesetzt als Monotherapie (d.h. ohne Levodopa) zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa, d.h. während des Krankheitsverlaufs, einschliesslich der Spätstadien, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unbeständig ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls oder während «On-off»-Fluktuationen).

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte insbesondere im fortgeschrittenen Stadium durch einen Arzt erfolgen, der über Erfahrungen in der Diagnose und Behandlung der idiopathischen Parkinson-Erkrankung verfügt, gemäss aktuellen Richtlinien.

Lassen sich motorische Fluktuationen auch mit diesen Massnahmen nicht kontrollieren, bestehen folgende, invasive Therapiemöglichkeiten^{5,6}:

- Tiefe Hirnstimulation (THS)/deep brain stimulation (DBS): Die THS wird bevorzugt am Nucleus subthalamicus (STN) vorgenommen (DBS-STN). Die THS ist eine wirkungsvolle Therapie, um die störenden Wirkfluktuationen sowie das therapieresistente Zittern zu vermindern. Elektroden werden in bestimmte Hirnregionen implantiert. Diese geben hochfrequente elektrische Impulse ab und modulieren gezielt die Funktionen bestimmter Hirnregionen («Hirnschrittmacher»).
- Fokussierter Ultraschall (FUS): Der fokussierte Ultraschall ist eine jüngere Behandlungsmethode, bei der durch Bündelung von Ultraschallwellen auf einen Punkt gezielt winzige Hirnregionen durch Hitze verödet werden. Die MRI-gesteuerten FUS⁷ (MRgFUS) stellt eine hochpräzise Methode dar, bei der keine chirurgische Öffnung der Schädeldecke nötig ist.
- Subkutane Apomorphin-Infusion/continuous subcutaneous apomorphine infusion (CSAI)
Apo-Go und Dacepton (Apomorphinhydrochlorid-Hemihydrat) sind wie folgt zugelassen:
Zur Behandlung von Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen (ON-OFF-Phänomen), die trotz individuell eingestellter Behandlung mit Levodopa (und einem peripheren Decarboxylase-Hemmer) und/ oder Dopamin-Agonisten weiterbestehen.
Apo-Go ist erhältlich als Infusionslösung in einer Fertigspritze (50 mg/10 ml) oder als Fertigpen (30 mg/3 ml). Apo-Go ist seit dem 01.02.2020 in der SL gelistet.
- Jejunale DUODOPA (LCIG) oder LECIGON-Infusion (LCE): Bei dieser Methode wird der gelförmige Wirkstoff (Levodopa/Carbidopa) kontinuierlich von einer Pumpe über eine dünne Sonde direkt in den Dünndarm abgegeben. Am 02. Februar 2022 liess Swissmedic LECIGON mit den Wirkstoffen Levodopa, Carbidopa und Entacapon zur *Behandlung der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare orale Kombinationen von Parkinson-Arzneimitteln nicht zu zufriedenstellenden Behandlungsergebnissen geführt haben*, zu. LECIGON ist wie DUODOPA ein Gel zur intestinalen Anwendung und befindet sich nicht in der SL.

⁵ DGN, 25.10.2023; S2k-Leitlinie: Parkinson-Krankheit.

⁶ Invasive u. operative Massnahmen (parkinson.ch), Stand 10.01.2024

⁷ J Ther Ultrasound. 2014 May 31;2:11.

Studienlage

Dem BAG wurden eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von LCIG mit oralem L-Dopa-Carbidopa aus dem Jahr 2014, sowie eine 12-monatige Studie zur Anwendung von LCIG (2015) eingereicht. Zudem wurde ein systematischer Review für die Beurteilung der Langzeiteffekte von LCIG (2021) eingereicht.

Die klinische Wirksamkeit in der *DUODOPA* Fachinformation (Stand 10.2023) basiert auf einer Studie von Freire-Alvarez, Eric et al. 2021⁸, welche dem BAG nicht eingereicht wurde. Die crossover Studie DIREQT⁹ war die ursprüngliche pivotale Studie aus dem Jahr 2005.

Im 2023 wurden im Weiteren die Studien von Fasano, Alfonso et al. 2023¹⁰ und Chaudhuri, K. R. et al. 2023¹¹ zu Langzeitresultaten der COSMOS und DUOGLOBE Studien publiziert. Ebenfalls hat die Zulassungsinhaberin einen systematischen Review zur qualitativen Beurteilung der Langzeiteffekte einer LCIG-Therapie auf die OFF-Zeit im Vergleich zur oralen Therapie eingereicht (siehe Studie 3).

Studie 1 – Olanow, C. W. et al. *Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study*. The Lancet. Neurology 2014

Design

Prospektive multizenterische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, double-dummy Studie zum Vergleich von oralem Levodopa-Carbidopa mit LCIG bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, welche nicht zufriedenstellend medikamentös kontrolliert werden konnten.

Intervention

Behandlung mit entweder

- überkapseltem, sofort freisetzendem oralem Levodopa-Carbidopa (IR OLC, 25 mg Carbidopa, 100 mg Levodopa) plus Placebo-Darmgel-Infusion oder
- Levodopa-Carbidopa-Darmgel-Infusion (LCIG) plus überkapseltem oralem Placebo.

Die Infusion wurde über 16 Stunden mit einem initialen Morgen-Bolus verabreicht. Über Nacht wurde die Infusion gestoppt.

Die Patienten wurden über 12 Wochen beobachtet. Während der ersten 4 Wochen konnte die Dosierung der Infusion und der oralen Medikation angepasst werden. Danach wurde die Dosierung während 8 Wochen stabil gehalten. Oral verabreichtes Levodopa-Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung konnte bei Patienten in beiden Gruppen als Rettungstherapie für anhaltende OFF-Episoden eingesetzt werden.

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 30 Jahre
- Fortgeschrittener PD nach den UK Parkinson's Disease Society Brain Bank-Kriterien, die durch OFF-Zeiten erschwert wurden, die mit optimierter medizinischer Therapie (OMT)¹² nicht zufriedenstellend kontrolliert werden konnten.
- Die Teilnehmer mussten vor der Teilnahme an der Studie mindestens 4 Wochen lang stabile Levodopa-Dosen erhalten haben.
- Die Teilnehmer hatten erkennbare On- und Off-Phasen mit mindestens 3 Stunden OFF-Phase pro Tag, basierend auf Tagebuch-Daten.
- Komedikation mit gängigen Antiparkinson-Medikationen waren erlaubt, sofern diese min. seit 4 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosierung aufwiesen.

⁸ Freire-Alvarez, Eric et al. *Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel Reduces Dyskinesia in Parkinson's Disease in a Randomized Trial*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2021.

⁹ Nyholm, D. et al. *Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease*. Neurology 2005.

¹⁰ Fasano, Alfonso et al. *Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: long-term results from COSMOS*. Journal of neurology 2023.

¹¹ Chaudhuri, K. R. et al. *Levodopa Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease: DUOGLOBE Final 3-Year Results*. Journal of Parkinson's disease 2023.

¹² Eine optimierte Therapie wurde definiert als ein nach dem Urteil des Prüfers angemessener Versuch mit Levodopa-Carbidopa, einem Dopamin-Agonisten und mindestens einer anderen Klasse von Antiparkinsonmitteln (COMT-Hemmer oder MAO-B-Hemmer).

- Patienten unter Therapie mit langsam freisetzenden Levodopa-Formulierungen wurden nach Konversion auf eine äquivalente Dosis sofort-freisetzenden oraler Formulierungen und nachfolgend 4-wöchiger stabiler Dosis ebenfalls eingeschlossen.

Ausschlusskriterien

- Atypischer oder sekundärer PD
- Apomorphin-Therapie

Population

Es wurden 71 Patienten in 26 Zentren in Deutschland, Neuseeland und der USA eingeschlossen. Davon erhielten 37 das Levodopa-Carbidopa Intestinalgel und 34 das sofort-freisetzende orale Levodopa-Carbidopa.

Tabelle 1: Baseline-charakteristika der Studienpopulation, aus Olanow, C. W. et al. 2014

	Levodopa-carbidopa intestinal gel (n=37)	Immediate-release oral levodopa-carbidopa (n=34)
Age, years	63.7 (9.5)	65.1 (6.8)
Sex		
Men	24 (65%)	22 (65%)
Women	13 (35%)	12 (35%)
Ethnic group, white	35 (95%)	31 (91%)
Duration of Parkinson's disease, years	10.0 (4.6)	11.8 (5.6)
Off-time, h per day*	6.3 (1.7)	7.0 (2.1)
On-time without dyskinesia, h per day*	6.3 (2.7)	5.6 (3.2)
On-time with non-troublesome dyskinesia, h per day*	2.4 (1.8)	2.2 (2.2)
On-time without troublesome dyskinesia, h per day†	8.7 (2.0)	7.8 (2.5)
On-time with troublesome dyskinesia, h per day*	1.0 (1.6)	1.2 (1.7)
Unified Parkinson's Disease Rating Scale*		
Part I	1.8 (1.7)	1.8 (1.8)
Part II	11.6 (6.9)	11.8 (7.0)
Part III	18.1 (9.9)	22.5 (11.7)
Overall	31.5 (15.6)	35.8 (18.9)
Parkinson Disease Questionnaire-39*	35.1 (18.0)	38.6 (17.9)
Mini-Mental State Examination	28.7 (1.4)	28.9 (1.4)
Daily levodopa dose, mg	1005.4 (373.6)	1123.5 (477.9)
Antiparkinsonian medication use		
Dopamine agonist	22 (59%)	26 (76%)
COMT inhibitor	18 (49%)	15 (44%)
MAO-B inhibitor	15 (41%)	6 (18%)

Data are mean (SD) or n (%). COMT=catechol-O-methyl transferase. MAO-B=monoamine oxidase B. *36 patients in the intestinal gel group and 33 patients in the immediate-release group were included in the full-analysis set. †On-time without troublesome dyskinesia equals on-time without dyskinesia plus on-time with non-troublesome dyskinesia.

Primärer Endpunkt

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung zwischen dem Ausgangswert und dem letzten Besuch (Woche 12) in Bezug auf die durchschnittliche Anzahl der im häuslichen Tagebuch (PDHD) erfassten OFF-Phase-Stunden in den drei Tagen vor jeder Untersuchung, normiert auf einen 16-Stunden-Wachtag.

Tabelle 2: Primärer Endpunkt: Differenz der OFF-Zeit in h pro Tag

	LCIG (n=35)	IR OLC (n=31)
OFF-Zeit, h pro Tag (SE)	-4.04 (0.65)	-2.14 (0.66)
Differenz (95% KI)	-1.91 (-3.05; -0.76)	
p-Wert	0.0015	

Die Daten sind der kleinste quadratische Mittelwert der Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 12
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Sekundäre Endpunkte

Die Veränderung von der Ausgangssituation bis zum letzten Besuch in Bezug auf die Zeit ohne störende Dyskinesien war der vordefinierte sekundäre Endpunkt. Zu den weiteren sekundären Endpunkten in hierarchischer Reihenfolge der Analyse gehörten die Veränderung des Parkinson Disease Questionnaire (PDQ)-39-Zusammenfassungsindex, des Clinical Global Impression-Improvement

(CGI-I), der Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) Teil II (Unterpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens), des UPDRS Teil III (Unterpunkt Motorik), des Zarit Burden Interview (ZBI)-Scores und des EQ-5D-Zusammenfassungsindex gegenüber dem Ausgangswert.

Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte

	LCIG (n=35)	IR OLC (n=31)
ON-Zeit, ohne störende Dyskinesien, h pro Tag (SE)*	4.11 (0.75)	2.24 (0.76)
Differenz (95% KI)	1.86 (0.56; 3.17), p=0.0059	
ON -Zeit, ohne Dyskinesien, h pro Tag (SE)†	3.37 (1.04)	1.09 (1.05)
Differenz (95% KI)	2.28 (0.47; 4.09), p=0.0142	
ON -Zeit mit leichten Dyskinesien, h pro Tag (SE)†	0.81 (0.86)	1.54 (0.86)
Differenz (95% KI)	-0.73 (-2.22; 0.76), p=0.3294	
ON -Zeit mit störenden Dyskinesien, h pro Tag (SE)†	-0.11 (0.52)	-0.03 (0.52)
Differenz (95% KI)	-0.08 (-0.98; 0.82), p=0.8574	
PDQ-39 summary index (SE)	-10.9 (3.3)	-3.9 (3.2)
Differenz (95% KI)	-7.0 (-12.6; -1.4), p=0.0155	
Mittlere CGI-I score (SE)‡	2.3 (0.4)	3.0 (0.4)
Differenz (95% KI)	-0.7 (-1.4; -0.1), p=0.0258	
UPDRS part II (SE)§	-1.8 (1.3)	1.3 (1.3)
Differenz (95% KI)	-3.0 (-5.3; -0.8), p=0.0086	
UPDRS part III (SE)§	-1.5 (2.4)	-2.9 (2.4)
Differenz (95% KI)	1.4 (-2.8; 5.6), p=0.5020	
EQ-5D (SE)	0.05 (0.04)	-0.02 (0.04)
Differenz (95% KI)	0.07 (-0.01; 0.15), p=0.0670	
Zarit Burden Interview (SE)	-2.8 (3.7)	1.7 (3.3)
Differenz (95% KI)	-4.5 (-10.7; 1.7), p=0.1501	
Levodopa totale tägliche Dosis [mg (SE)]	91.7 (96.6)	249.7 (94.9)
Differenz (95% KI)	-158.0 (-324.5; 8.5), p=0.0625	
Totale mittlere levodopa rescue dose [mg (SD)]	139.8 (20.3)	180.6 (21.9)
Differenz (95% KI)	-40.8 (-100.4; 18.8), p=0.1762	

Die Daten sind der kleinste quadratische Mittelwert der Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 12

SE: Standardfehler, SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, PDQ: Parkinson Disease Questionnaire, CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement, UPDRS: =Unified Parkinson's Disease Rating Scale, EQ-5D: =EuroQoL (quality of life)-5 Dimensions

*On-Zeit ohne störende Dyskinesien ist gleich On-Zeit ohne Dyskinesien plus On-Zeit mit leichten Dyskinesien., †Die Massnahme ist nicht Teil der hierarchischen Analyse, ‡Für CGI-I bedeutet 1 eine sehr grosse Verbesserung, 2 eine grosse Verbesserung, 3 eine minimale verbessert, 4 ist keine Veränderung, 5 ist minimal schlechter, 6 ist viel schlechter und 7 ist sehr viel schlechter, §UPDRS wurde im On-State ausgefüllt

Studie 2 – Fernandez, Hubert H. et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. Movement disorders 2015; 30 (4): 500–509

Design

Open-label, multizenter Phase III Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von LCIG bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, welche nicht zufriedenstellend medikamentös kontrolliert werden konnten.

Intervention

Die Patienten wurden über 12 Monate beobachtet und gemäss Abbildung 1 behandelt:

A. Study Design

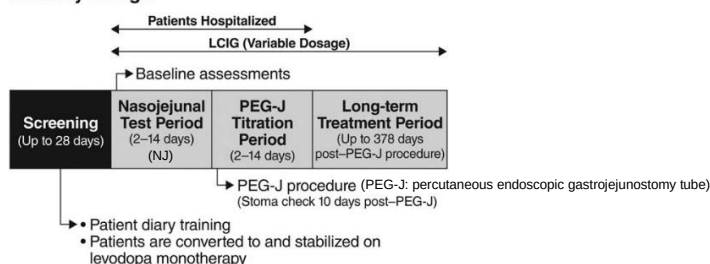


Abbildung 1: Studiendesign nach Fernandez, Hubert H. et al. 2015,

Die Infusion wurde über 16 Stunden mit einem initialen Morgen-Bolus verabreicht. Über Nacht wurde die Infusion gestoppt. Oral verabreichtes Levodopa-Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung

konnte als Rettungstherapie für anhaltende OFF-Episoden eingesetzt werden (dabei wurde die Pumpe ausgeschaltet).

Vor der LCIG-Behandlung wurden alle Parkinson-Medikamente abgesetzt. Die Einnahme anderer PD-Medikamente war nach 28 Tagen (Titrationsphase) nach Beginn der Behandlung mit LCIG nach Ermessen des Prüfarztes wieder erlaubt.

Einschlusskriterien

- Alter ≥ 30 Jahre
- L-Dopa responsiv
- Erfüllung der diagnostischen Kriterien der UK Parkinson's Disease Society Brain Bank und bei Studienbeginn Vorhandensein von schweren motorischen Fluktuationen, definiert als 3 Stunden täglicher OFF-Zeit (bestätigt durch das PD-Symptomtagebuch), trotz optimierter Behandlung mit verfügbaren PD-Medikamenten.

Ausschlusskriterien

- unklare Parkinson-Diagnose oder Verdacht auf ein Parkinson-plus-Syndrom oder eine andere neurodegenerative Erkrankung
- chirurgische PD Behandlungen in der Anamnese
- Mini-Mental State Examination Score < 24
- Vorhandensein von Schlafattacken und klinisch signifikanten impulsiven Verhaltensweisen in den 3 Monaten vor der Untersuchung

Population

Bei Studienbeginn waren die Patienten im Mittel 64 Jahre alt, hatten eine Parkinson-Dauer von 12,5 Jahren und eine OFF-Zeit von 6.75 Stunden pro Tag (Tabelle 4). 94 Patienten (26.6%) erhielten eine Monotherapie mit L-Dopa (oder einem L-Dopa-Derivat), während 259 (73.2%) zwei Parkinson-Medikamente (einschliesslich L-Dopa bei allen Patienten) in beliebiger Kombination erhielten, die alle vor der LCIG-Behandlung abgesetzt wurden.

Tabelle 4: Baseline-charakteristika der Studienpopulation, aus Fernandez, Hubert H. et al. 2015

Characteristic	Value		
Age, years		Amantadine	106 (29.9)
Mean ± SD	64.1 ± 9.1	MAO-B inhibitors	45 (12.7)
Sex, males, n (%)	202 (57.1)	Tertiary amines	11 (3.1)
Race, n (%)		Not recorded	1 (0.3)
White	328 (92.7)	Off time in hours/day, ^b	6.75 ± 2.35
Asian	22 (6.2)	mean ± SD	
Black	4 (1.1)	On time without troublesome	7.65 ± 2.45
Weight, kg		dyskinesia in hours/day, ^b	
Mean ± SD	70.8 ± 15.8	mean ± SD	
Median (range)	69.5 (39.7-123.0)	On time with troublesome	1.61 ± 2.03
PD duration in years,	12.5 ± 5.5	dyskinesia in hours/day, ^b	
mean ± SD		mean ± SD	
L-dopa dose at screening,	1,082.9 ± 582.1	CGI-S scale, ^{b,c} mean ± SD	4.85 ± 0.84
mg/day, mean ± SD		UPDRS scores, ^d mean ± SD	
PD medications, n (%) ^a		Total (sum of Parts I, II and III) ^e	48.4 ± 18.9
Number of PD medication classes received		Part II (activities of daily living) ^f	17.4 ± 6.6
One (all L-dopa or derivative alone)	94 (26.6)	Part III (motor symptoms) ^g	28.8 ± 13.7
Two	112 (31.6)	Part IV (dyskinesia items nos.	3.7 ± 2.4
Three	87 (24.6)	32, 33 and 34 only) ^g	
More than three	60 (16.9)	PDQ-39 Summary Index score, ^h	42.8 ± 15.1
Medication classes of those receiving ≥2		mean ± SD	
PD medications		EQ-5D Summary Index score, ⁱ	0.588 ± 0.195
L-dopa or derivatives	259 (73.2)	mean ± SD	
Dopamine agonists	196 (55.4)	EQ-VAS score, ⁱ mean ± SD	50.2 ± 21.0
COMT inhibitors	100 (28.2)		

^aSome patients' medications were tapered and discontinued before baseline; listed drug categories are those used by ≥3.0% of all patients.

^bn = 316.

^cThe CGI-S is a 7-point Likert scale ranging from 1 (normal) to 7 (most ill).

^dHigher UPDRS scores are associated with more disability.

^en = 292.

^fn = 293.

^gn = 291.

^hn = 320; Higher PDQ-39 scores are associated with more severe symptoms.

ⁱn = 318; Higher EQ scores are associated with better health.

Allgemeine Resultate

82 Patienten (23.2%) brachen die Studie vorzeitig ab (Abbildung 2), davon 27 (7.6%) aufgrund einer AE. Weitere Gründe für den Abbruch waren administrative Gründe (4.0%; z. B. protokollbedingte Abbrüche zum rechtzeitigen Abschluss der Studie), schwerwiegende Verstösse gegen das Protokoll

(2.5%), mangelnde Wirksamkeit (2.0%) und Rücknahme der Einwilligung (7.1%; Gründe für die Rücknahme der Einwilligung wurden nicht erhoben).

B. Patient Disposition

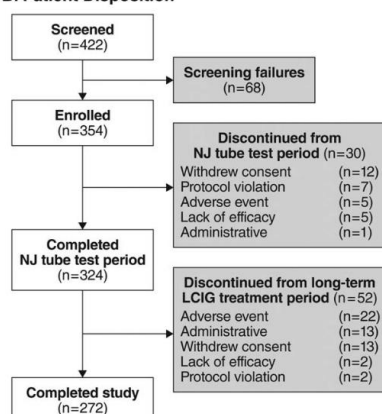


Abbildung 2: Patientenverteilung während der Studie nach Fernandez, Hubert H. et al. 2015

Totale tägliche L-Dopa-Dosis

Nach abgeschlossener Titrierung betrug die durchschnittliche L-Dopa-Gesamttagessdosis 1'547.4 mg, einschliesslich der durchschnittlichen LCIG-Dosis von 1'537.0 mg. 4.4% (15 von 338) der Patienten erhielten nachts orales L-Dopa-Carbidopa mit sofortiger Wirkstofffreisetzung in einer durchschnittlichen Dosis von 235 mg. Die mittlere LCIG-Dosis blieb während der gesamten Studie relativ konstant und lag je nach Zeitpunkt zwischen 1'551.0 und 1'630.5 mg und betrug beim letzten Besuch 1'572.4 mg.

In der Post-PEG-J-Phase erhielten 76.5% (n=248) der Patienten nur L-Dopa-Carbidopa, als LCIG mit oder ohne orales L-Dopa-Carbidopa, darunter 27.8% (n=90) mit LCIG-Monotherapie. Von den Patienten, die ergänzende Medikamente erhielten, bekamen 12.7% (n=41) Dopaminagonisten, 9.6% (n=31) Amantadin, 3.7% (n=12) COMT-Hemmer und 1.5% (n=5) Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer. Beim letzten Besuch erhielten 27.8% (n=88) der Patienten L-Dopa-Carbidopa in sofortiger Freisetzung (mittlere Gesamtdosis: 174.6 mg/Nacht).

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Beurteilung der Sicherheit von LCIG. Dazu wurden unerwünschte Wirkungen (AE, Tabelle 5), Komplikationen mit dem Infusionsgerät und die Verträglichkeit, die anhand der Anzahl der Patienten, die die Studie abschlossen, bewertet.

Während des NJ-Zeitraums traten bei 166 (46.9%) Patienten unerwünschte Wirkungen auf. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Schlaflosigkeit (7.9%), Komplikationen beim Einsetzen des Geräts (7.3%) und oropharyngeale Schmerzen (6.5%). In der Zeit nach der PEG-J-Behandlung traten bei 298 (92.0%) Patienten Nebenwirkungen auf (Tabelle 5). Die häufigsten waren Komplikationen beim Einsetzen des Geräts, Bauchschmerzen und Schmerzen bei der Behandlung.

Tabelle 5: Baseline-charakteristika der Studienpopulation, aus Fernandez, Hubert H. et al. 2015

AEs and SAEs in the percutaneous endoscopic gastrojejunostomy treatment period (n = 324)			
MedDRA Preferred Term ^a	No. of Patients (%)		
Any AE	298 (92.0)	Any SAE	105 (32.4)
AEs reported in ≥10%		SAEs reported in ≥1%	
Complication of device insertion ^b	113 (34.9)	Complication of device insertion ^b	21 (6.5)
Abdominal pain	101 (31.2)	Abdominal pain	10 (3.1)
Procedural pain	67 (20.7)	Peritonitis	9 (2.8)
Nausea	54 (16.7)	Polymyopathy	9 (2.8)
Excessive granulation tissue	52 (16.0)	PD ^c	8 (2.5)
Postoperative wound infection	50 (15.4)	Pneumoperitoneum	8 (2.5)
Fall	49 (15.1)	Hip fracture	6 (1.9)
Constipation	47 (14.5)	Pneumonia	6 (1.9)
Insomnia	44 (13.6)	Device dislocation	5 (1.5)
Incision site erythema	42 (13.0)	Depression	4 (1.2)
Urinary tract infection	37 (11.4)		

^aA single event could be coded to >1 preferred term.

^bEvents with this term were most often additionally coded to abdominal pain, abdominal discomfort, abdominal distension, flatulence, and pneumoperitoneum.

^cPatients requiring hospitalization or extended hospitalization resulting from PD.

Bei der Mehrheit der Studienteilnehmer waren die Nebenwirkungen leicht (18.5%) oder mässig (43.8%) und vorübergehend, wobei die höchste Inzidenz in Woche 1 nach PEG-J auftrat. SAEs wurden bei 105 (32.4%) Patienten gemeldet; zu den häufigsten gehörten Komplikationen beim Einsetzen des Geräts, Bauchschmerzen sowie Peritonitis und Polyneuropathie. Es gab keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Laborwerte, der Vitalparameter oder des EKGs.

27 (7.6%) Patienten hatten eine AE, die zum Studienabbruch führte, 5 während der NJ-Phase und 22 Patienten nach der PEG-J. Abbrüche während der NJ-Phase waren aufgrund von Dysphagie, Erbrechen und Komplikationen beim Einsetzen des Geräts bei einem Patienten sowie Lungenentzündung, QT-Verlängerung, Angst und Halluzinationen (jeweils 1 Patient). In der Zeit nach der PEG-J-Behandlung waren die häufigsten Gründe Komplikationen beim Einsetzen des Geräts, Bauchschmerzen, Dyskinesien, Tod unbekannter Ursache und Selbstmord (beide Patienten hatten eine Vorgeschichte mit Depressionen). Bei 8 Probanden traten verfahrens- bzw. gerätebedingte AEs auf, die zum Abbruch der Behandlung führten. Es wurden insgesamt 8 Todesfälle (2.3%) gemeldet, von denen keiner als behandlungsbedingt angesehen wurde.

Sekundärer Endpunkt

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung der täglichen motorischen Zustände der Patienten. Die Patienten wurden geschult, ihre motorischen Zustände während des gesamten Tages alle 30 Minuten mit Hilfe eines 24-Stunden-Tagebuchs (Hauser-Tagebuch, PDHD) an den drei aufeinanderfolgenden Tagen vor der Baseline und jedem geplanten Besuch aufzuzeichnen. Die PD-Tagebuchvariablen wurden auf einen 16-Stunden-Wachtag normiert und über die drei aufeinanderfolgenden Tage gemittelt.

Die OFF-Zeit verringerte sich vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch signifikant um 4.4 ± 2.9 Stunden pro Tag (65.6%, $p < 0.001$, Abbildung 3). Diese Verbesserung hielt während aller Besuche nach der PEG-J-Behandlung an (Wochen 4-54, $p < 0.001$). In ähnlicher Weise stieg die Zeit ohne störende Dyskinesien um 4.8 ± 3.4 Stunden pro Tag oder 62.9% ($p < 0.001$), und die Zeit mit störenden Dyskinesien sank um 0.4 ± 2.8 Stunden pro Tag oder 22.5% ($p = 0.023$). Diese Verbesserungen hielten bei allen Besuchen an ($p < 0.05$).

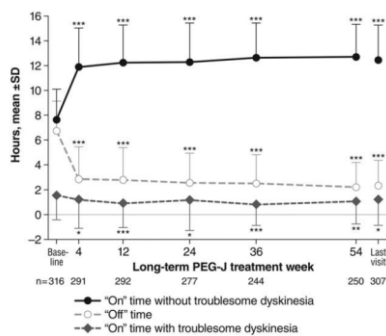


Abbildung 3: Mittlere ($\pm$ SD) tägliche OFF- und ON-Zeit nach dem PD-Tagebuch.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ versus Baseline

Bei Studienbeginn bewerteten die Ärzte den Schweregrad der Patientensymptome anhand der Skala Clinical Global Impression-Severity (CGI-S). Während der Behandlung verwendeten die Kliniker die CGI-I-Skala. Auf der CGI-I-Skala am Ende der Behandlung waren 22,4% der Patienten "sehr stark verbessert", 55,5% "stark verbessert" und 13,7% "minimal verbessert". Bei 3,1% der Patienten gab es keine Veränderung, 2,8% waren "minimal schlechter", 1,0% "viel schlechter" und keiner war "sehr viel schlechter".

Weiter wurden folgende gesundheitsbezogenen Lebensqualitäts-(HRQoL)-Endpunkte gemessen und sind in Abbildung 4 dargestellt:

- die vom Prüfarzt bewertete CGI-I-Skala (Clinical Global Impression-Improvement),
- die UPDRS Teile II, III, Gesamtscore (Teile I-III) und die Dyskinesie-Items aus Teil IV (Fragen 32-34), durchgeführt während der besten ON-Phase (in der Regel 2-4 Stunden nach der morgendlichen Dosis),
- der 39 Punkte umfassende PD-Fragebogen (PDQ-39),

- der EQ-5D-Zusammenfassungsindex und
- die visuelle EuroQoL-Analogskala (EQ-VAS)

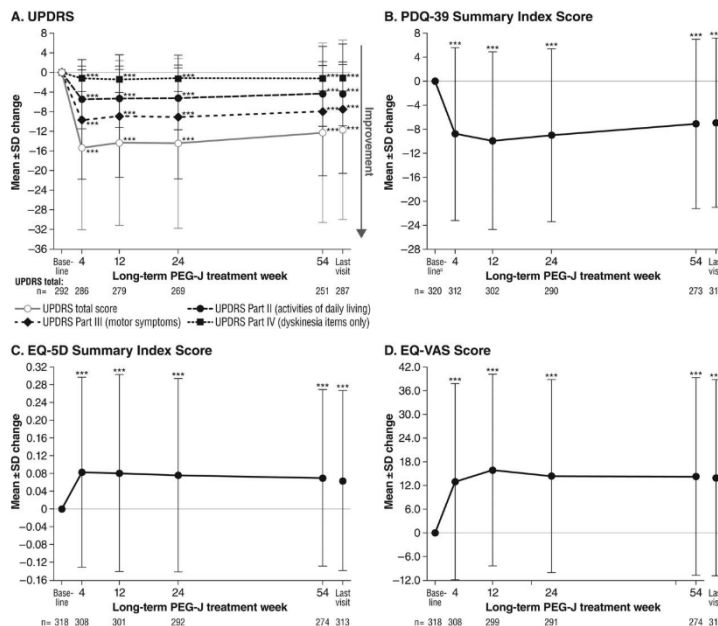


Abbildung 4: Mittlere ($\pm$ SD) Veränderung von Baseline von Lebensqualität-bezogenen Endpunkten
*** $p < 0.001$ vers. baseline, one-sample t test.

Studie 3 – Antonini, Angelo et al. *The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review.* Advances in therapy 2021; 38 (6): 2854–2890

Design

Systematischer Review zur qualitativen Beurteilung der Langzeiteffekte einer LCIG-Therapie auf die OFF-Zeit im Vergleich zur oralen Therapie

Der Review schloss 27 Studien ein mit insgesamt 1'875 PD-Patienten und LCIG als aktive Intervention. Die Behandlungsdauer betrug jeweils mehr als 12 Monate (12-120 Monate, 56% der Studien mit einem Follow-up von >24 Monaten).

Resultate

Die LCIG-Behandlung führte innerhalb von 3 Monaten zu einer Reduktion der OFF-Zeit.

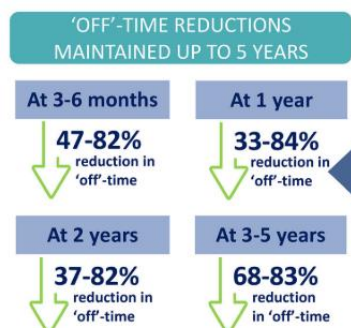


Abbildung 5: Reduktion der OFF-Zeit nach Therapiedauer (Antonini, Angelo et al. 2021)

Antonini et al. zeigten zudem eine mögliche Assoziation zwischen dem Endpunkt der OFF-Zeit-Reduktion und der Lebensqualität (Abbildung 6):

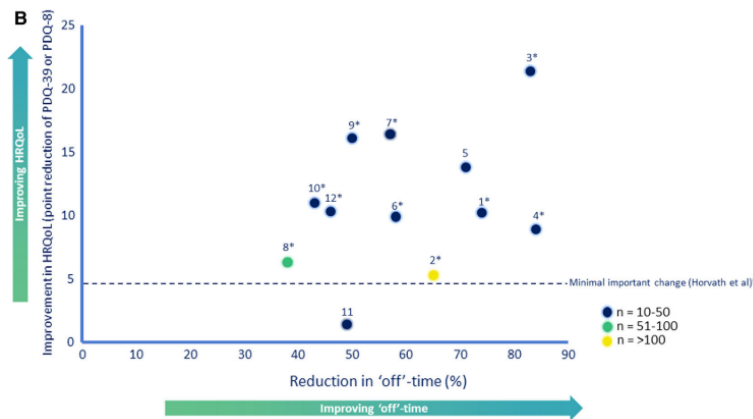


Abbildung 6: Prozentuale Verringerung der OFF-Zeit gegenüber Baseline, aufgetragen gegen die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL gemäß PDQ-39 oder PDQ-8) in den Studien, die beide Endpunkte am Ende der Nachbeobachtung aufwiesen.

* $p < 0.05$, Nummer entsprechen den verschiedenen Studien, siehe dazu Publikation.

Die Häufigkeit von LCIG-bezogenen AEs variierte stark in den ausgewählten Studien aufgrund der Art und Weise, wie die Daten erhoben oder berichtet wurden. In vielen Studien standen die häufigsten AE im Zusammenhang mit dem PEG-Verfahren oder der Pumpe, wie z. B. Wund-/Stoma-Infektionen, Bauch-/Verfahresschmerzen oder Probleme mit den Schläuchen, wie z. B. Dislokation. Zu den Nebenwirkungen, die als Levodopa-bedingt angesehen wurden, gehörten Gewichtsverlust, Halluzinationen und Neuropathie.

Sicherheit / Verträglichkeit

Gemäss DUODOPA Fachinformation (Stand 10.2023) sind häufige AE solche, welche auf die zentrale neuropharmakologische Aktivität des Dopamins zurückzuführen sind. Diese Reaktionen können gewöhnlich durch eine Dosisreduzierung von L-Dopa verringert werden.

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die häufig mit DUODOPA auftreten, zählen Übelkeit und Dyskinesie.

Zu den unerwünschten geräte- und verfahrensbedingten Wirkungen, die häufig bei Anwendung des DUODOPA-Systems auftreten, zählen Schmerzen im Abdomen, Komplikationen beim Einsetzen der Sonde, überschüssiges Granulationsgewebe, Erythem an der Inzisionsstelle, postoperative Wundinfektion, Absonderung von Flüssigkeit nach dem Eingriff, Schmerzen während des Eingriffs und Reaktionen am Applikationsort.

Die meisten dieser unerwünschten Wirkungen wurden zu einem frühen Zeitpunkt der Studien im Anschluss an die perkutane endoskopische Gastrostomie gemeldet und traten innerhalb der ersten 28 Tage auf [...].

Sehr häufige ($>1/10$) AEs sind Harnwegsinfektionen, Dyskinesien, Übelkeit, Postoperative Wundinfektionen (Geräte- oder Verfahrensbedingt), Schmerzen im Abdomen und überschüssiges Granulationsgewebe. Komplikationen beim Einsetzen des Geräts war sowohl für die NJ- als auch für die PEG-J-Sonde eine häufig gemeldete unerwünschte Wirkung.

Weiter werden u.A. folgende Punkte spezifisch erwähnt:

- *Unter der Behandlung mit Levodopa/Carbidopa-haltigen Gelen zur kontinuierlichen intestinalen Anwendung werden Fälle akut oder subakut auftretender Polyneuropathien mit sensorischer und motorischer Beteiligung, teilweise mit schwerem Verlauf, beobachtet. Vor Therapiebeginn mit DUODOPA sollten Patienten bezüglich ihrer Vorgeschichte oder Anzeichen einer vorliegenden Neuropathie sowie bekannter Risikofaktoren untersucht werden. Führen Sie diese Untersuchung auch nach Start der Therapie in regelmässigen Abständen durch (siehe auch Kapitel «Präklinische Daten»).*
- *Berichte über Komplikationen in den klinischen Studien und nach Markteinführung umfassen Abszess, Bezoarbildung, Ileus, Erosion/Ulzeration an der Implantatstelle, intestinale Blutungen, intestinale Ischämie, intestinale Obstruktion, intestinale Perforation, Intussuszeption, Pankreatitis, Peritonitis, Pneumonie (inkl. Aspirationspneumonie), Pneumoperitoneum, postoperative Wundinfektion*

und Sepsis. Bezoare sind Konkreme aus unverdaulichen Pflanzen- oder Fruchtfasern im Magen-Darm-Trakt. Die meisten Bezoare befinden sich im Magen, können aber auch an anderen Stellen des Magen-Darm-Trakts auftreten. Ein Bezoar um die Spitze der Jejunalsonde kann Ausgangspunkt für einen Darmverschluss oder die Bildung einer Intussuszeption sein. Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen können Symptome der obigen Komplikationen sein. Manche Ereignisse können einen schwerwiegenden Verlauf nehmen (z.B. operative Eingriffe und/oder Tod). Die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt zu benachrichtigen, falls bei ihnen eines der mit den obigen Ereignissen assoziierten Symptome auftritt. Ein Risikofaktor für die Bildung eines Bezoars kann der Verzehr von faserförmiger Nahrung (z.B. Spargel) sein.

- Eine eingeschränkte Fähigkeit, das System zu bedienen (Pumpe, Sondenanschlüsse) kann zu Komplikationen führen. Bei solchen Patienten sollte ein Pfleger (z.B. Pflegepersonal, Hilfschwester oder Betreuer), der Erfahrung mit der Bedienung der Pumpe hat, den Patienten unterstützen. Eine plötzliche oder allmähliche Verschlechterung der Bradykinesie kann auf eine Verstopfung der Vorrichtung, aus welchem Grund auch immer, hinweisen und muss untersucht werden.

DUODOPA gilt als natriumreich. Dies sollte insbesondere bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

Medizinische Leitlinien

DGN, 25.10.2023; S2k-Leitlinie: Parkinson-Krankheit

LCIG

Die Leitlinie erachtet die LCIG-Therapie aufgrund der Datenlage grundsätzlich als wirksam und verhältnismässig sicher:

Empfehlung	Neu Stand (2023)
▪ LCIG kann die Dauer von On-Zeiten ohne störende Dyskinesien signifikant erhöhen und die Off-Zeiten signifikant reduzieren und sollte daher zur Behandlung oral nicht befriedigend zu behandelnder motorischer Fluktuationen angewandt werden. ▪ Die Behandlung ist verhältnismässig sicher, die häufigsten Komplikationen sind PEG-J-assoziert. ▪ Vor Behandlungsbeginn sollten ein elektrophysiologisches Neuropathie-Screening und die Bestimmung von Vitaminen B6, B12 und Folsäure sowie des Körpergewichts erfolgen und unter Behandlung monitort bzw. bei erniedrigten Werten substituiert werden. ▪ Wegen der komplexen Handhabung dieses Verfahrens und der Häufigkeit von Komplikationen ist eine engmaschige Pat.-Begleitung empfohlen und es sollte nur von in dieser Therapieform erfahrenen Ärzten/Ärztinnen begonnen und begleitet werden.	
Konsensstärke: 100%, starker Konsens	

Zudem wird der Einsatz von LCIG unter Berücksichtigung nicht-motorischer Symptome (Schlafstörungen, Apathie, gastrointestinale Dysfunktion, kardiovaskuläre Symptome, Aufmerksamkeit/Gedächtnis, urologische Symptome) empfohlen. Ebenfalls wird eine dauerhafte Behandlung empfohlen:

Randomisierte kontrollierte Langzeitstudien existieren nicht. Offene Studien mit kumulativ > 600 Pat. über mindestens 12–24 Monate berichten einen stabilen Effekt in Bezug auf Reduktion von Off-Zeit und On-Zeit mit behindernden Dyskinesien ohne deutliche Zunahme von motorischen Fluktuationen über diesen Zeitraum

Die häufigsten Gründe für das Beenden der Behandlung sind rezidivierende PEG-J-Dislokationen, die primär bei deliranten oder dementen Pat. auftreten. Etwa 35–50 % der Therapieabbrüche finden im ersten Jahr statt. In einer italienischen Studie von 905 Pat. mit einer mittleren Behandlungsdauer von 6 Jahren fand sich eine Gesamtabbruchrate von 25,7 %, von denen 9,5 % innerhalb des ersten Jahres abbrachen. Die Gründe für den Abbruch im ersten Jahr waren überwiegend fehlende Effektivität auf axiale Symptome (Gangstörung und Stürze); als weitere Faktoren für den frühen Abbruch wurden sozialmedizinische Faktoren (alleinstehendes Leben) identifiziert. Die häufigsten Gründe für spätes Therapieabbrechen waren PEG-J-assoziert (Stomaimfektionen/Sondendislokationen), Schwierigkeiten in der Bedienung des Systems durch alte Pat./Angehörige und kognitiver Abbau im Rahmen der PK.

Apomorphin

In der Open-label-Phase der TOLEDO-Studie, die einschließlich der verblindeten Phase einen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten umfasste, lag die mittlere Off-Zeit-Reduktion bei -3,66 Stunden (-45 %); störende Dyskinesien waren moderat reduziert, die orale Levodopa-Dosis konnte um etwa 1/4, die Levodopa-Äquivalenzdosis um etwa 1/3 reduziert werden. 30% haben die Studie nicht zu Ende geführt, 17% wegen unerwünschter Ereignisse (Hautreaktionen, Fatigue, Autoimmunhämolyse, Delir, Demenz, Aufmerksamkeitsdefizit, Lymphom, Übelkeit, Panikattacken und Somnolenz).

Empfehlung	Neu Stand (2023)
- Die Apomorphin-Pumpentherapie sollte für die Behandlung motorischer Fluktuationen zur Reduktion von Off-Phasen, Reduktion von Dyskinesien und Verlängerung der On-Zeit angewandt werden. - Wegen der komplexen Handhabung dieses Verfahrens und der Häufigkeit von Komplikationen ist eine engmaschige Pat.-Begleitung empfohlen und es sollte nur von in dieser Therapieform erfahrenen Ärzten/Ärztinnen begonnen und begleitet werden.	
Konsensstärke: 100%, starker Konsens	

Platz der Pumpentherapie

Empfehlung	Neu Stand (2023)
- Prinzipiell sollten invasive Verfahren insbesondere dann erwogen werden, wenn beeinträchtigende Levodopa-abhängige Wirkfluktuationen auftreten, die sich durch eine Optimierung der oralen/transdermalen Therapie nicht ausreichend verbessern lassen. - Die Entscheidung für ein bestimmtes Verfahren soll neben der Wirksamkeit auf die motorische Symptomatik insbesondere auch nicht motorischen Symptome und Pat.-Charakteristika sowie die individuelle Präferenz der Pat. mit einbeziehen (Tab. 23), wobei die Faktoren im Einzelfall zu gewichten sind und in einer interdisziplinären Fallkonferenz und zusammen mit den Pat. abgewogen werden sollen.	
Konsensstärke: 100%, starker Konsens	

Basierend auf 2 Konsensuspapieren und einer Kohortenstudie werden zu den Start-Kriterien für eine invasive PD-Therapie folgende Empfehlungen gemacht:

Empfehlung	Neu Stand (2023)
- Parkinson-Pat. sollten spätestens beim Auftreten erster Fluktuationen über die Möglichkeit invasiver Behandlungen informiert werden. - Bei Pat. mit einer Parkinson-Krankheit und mindestens einem der folgenden Kriterien soll die Indikation für ein invasives Verfahren geprüft werden: ≥ 5 Einnahmezeitpunkte Levodopa/Tag (entsprechend Einnahmeintervallen von < 3 h) ≥ 2h Off-Symptome/Tag ≥ 1h störende Dyskinesien/Tag - Scores zu den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) und zur Lebensqualität (QOL, z.B. PDQ-39) sollten in die Entscheidung für oder gegen eine invasive Therapie regelhaft mit einfließen. - Zuvor sollte ein adäquater Versuch mit Levodopa in Kombination mit einem Dopaminagonisten, MAO-B- und COMT-Hemmer ineffektiv gewesen sein. - Diese Kriterien sind weder notwendig noch hinreichend für die Indikationsstellung, sondern geben einen Hinweis.	
Konsensstärke: 95,2%, starker Konsens	

Deuschl, Günther et al. *European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European Section Guideline on the Treatment of Parkinson's Disease: I. Invasive Therapies*. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society 2022

Considerations of the GL Task Force

Given the fact that the controlled study duration was only 3 months, limited evidence is available on

longterm benefits and complications. Open-label, longer term (2 years) changes in UPDRS-IV items for OFF time and ON time have been assessed with a multinational national prospective registry. This registry also included assessments of nonmotor symptoms and QoL, showing continued improvement compared with baseline. SAEs have not only been reported in the controlled study but also in open-label studies, including even life-threatening complications.

The GL group concluded that the treatment can be considered for people with advanced PD and disabling fluctuations but knowledge about the treatment results beyond 3 months is limited. Its value for dyskinesia has not yet been established.

NICE, 07.2017; *Parkinson's disease in adults: diagnosis and management*

Recommendations

87. Offer people with advanced Parkinson's disease best medical therapy, which may include intermittent apomorphine injection and/or continuous subcutaneous apomorphine infusion. [2017]
88. Do not offer deep brain stimulation to people with Parkinson's disease whose symptoms are adequately controlled by best medical therapy. [2017]
89. Consider deep brain stimulation for people with advanced Parkinson's disease whose symptoms are not adequately controlled by best medical therapy. [2017]
90. Levodopa-carbidopa intestinal gel is currently available through an NHS England clinical commissioning policy. It is recommended that this policy is reviewed in light of this guideline. [2017]

Folgende indirekten Vergleiche mit DBS wurden erwähnt:

Indirect comparison [Symptom Severity]

Low- and very low-quality indirect comparisons based on 2 RCTs did not identify meaningful differences in activities of daily living (as measured by UPDRS part II) and mean daily 'off' time between people undergoing DBS and those receiving LCIG.

A moderate-quality indirect comparison based on 2 RCTs showed that motor function (as measured by UPDRS part III) is better in people undergoing DBS compared with those who receive LCIG (MD=-7.88; 95%CI: -13.63 to -2.14).

Indirect comparison [QoL]

Low-quality indirect comparisons based on 2 RCTs did not identify meaningful differences in PDQ-39 or EQ-5D between people undergoing DBS and those receiving LCIG.

Aufgrund des errechneten ICER wird die Anwendung von DUODOPA jedoch nicht empfohlen:

When LCIG was compared with BMT alone, the extra QALYs conferred by LCIG were found to come at a cost of £555,201 each. In sensitivity analysis, no plausible variations to parameters resulted in an ICER lower than £200,000 per QALY. Even when all effectiveness parameters are set to the favourable bound of their 95% confidence intervals and all effects are assumed to last indefinitely, LCIG is associated with an ICER in the region of £80,000 per QALY when compared with BMT. The conclusion of the Guideline Committee is that at its current list price, LCIG is not a cost effective use of NHS resources.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen dem BAG keine direkten Vergleichsdaten aus randomisierten, klinischen Studien für die medikamentösen Therapien (Apomorphin vs. LCIG) vor.

Als therapeutische Alternativen zu Apomorphin können im fortgeschrittenen Krankheitsstadium die THS, die FUS und die kontinuierliche LCIG-Infusion (DUODOPA) bzw. LECIGON-Infusion eingesetzt werden. Die kontinuierliche Apomorphin-Infusion gilt dabei als die am wenigsten invasive Therapie, da im Gegensatz zu den anderen Therapien keine Operation nötig ist.

Die S2k-Leitlinie und die EAN/MDS-ES Guideline publizierten folgende Vergleiche (Tabelle 6, Abbildung 7) basierend auf den vorhandenen Daten.

Tabelle 6: Der Einfluss verschiedener Interventionen auf wichtige dimensionsübergreifende Outcome-Parameter und auf motorische Symptome, adaptiert von DGN, 25.10.2023; S2k-Leitlinie: Parkinson-Krankheit.

Outcome	Domäne	CSAI	LCIG	LECIG	CSFLI	THS	MRgFUS ¹ (unilateral)
Lebensqualität (PDQ-39; PDQ-8)	QOL	-	+	?	?	++	++
Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II)	ADL	+	+	?	++	++	++
Motorische Funktion im Off; MED-Off; (UPDRS III); OFF-Zeit	MS	+ / ++	++	+	++	++	++
Dyskinesien und Fluktuationen (UPDRS IV)	MS	+ / ++	++	+	++	++	++
Kardiovaskulär (einschl. Stürze/Orthostase)	NMS ³	+ / -	+	?	?	-	?
Schlaf/Fatigue	NMS	+ / ++	+ / -	?	?	+	?
Stimmung/Kognition	NMS	+	+ / -	?	?	++	?
Wahrnehmungsprobleme / Halluzinationen ²	NMS	+	+ / -	?	?	+	?
Aufmerksamkeit / Gedächtnis	NMS	+	+ / -	?	?	+	?
Gastrointestinale Funktionen	NMS	+	+ / -	?	?	+	?
Urogenitale Funktionen	NMS	+	+ / -	?	?	+	?
Sexuelle Funktionen	NMS	-	+ / -	?	?	+	?
Sonstiges	NMS	+	+ / -	?	?	+	?

Legende:

- in offenen oder kontrollierten Studien keine Wirksamkeit oder Verschlechterung
- ? keine Studien oder keine positiver Expertenkonsens
- + nach Expertenmeinung oder offenen Studien gebessert
- ++ nach kontrollierten Studien gebessert

¹ Der MRgFUS im VIM kann aktuell eingeschränkt für ein einseitiges Parkinson-Syndrom mit Tremor-Dominanz empfohlen werden. Die Indikation zu einer VIM-Ablation bei der PK sollte allerdings zurückhaltend gestellt werden, da eine gute Tremor-Suppression auch mit einer DBS oder Läsion des STN erreichbar ist und weil initial Tremor-dominante Parkinson-Syndrome im Verlauf in einen Äquivalenztyp übergehen; in diesem Fall wäre aber eine Therapie der brady-/hypokinetischen Symptomatik bzw. im Verlauf hinzutretender Wirkfluktuationen durch die VIM-Ablation nicht gewährleistet. Ob ein MRgFUS des STN einen Parkinson-assozierten Tremor im Vergleich zur THS ausreichend und nachhaltig bessert, ist gegenwärtig unklar.

² Bei Halluzinationen sollte berücksichtigt werden, ob es sich dabei um eine L-Dopa-induzierte oder um eine unabhängige Symptomatik handelt.

³ Die nicht motorischen Symptome (NMS) geben die Kategorien der Non-Motor Symptom Scale (NMSS) wieder, die zur Bewertung nicht motorischer Symptome in Studien üblich ist

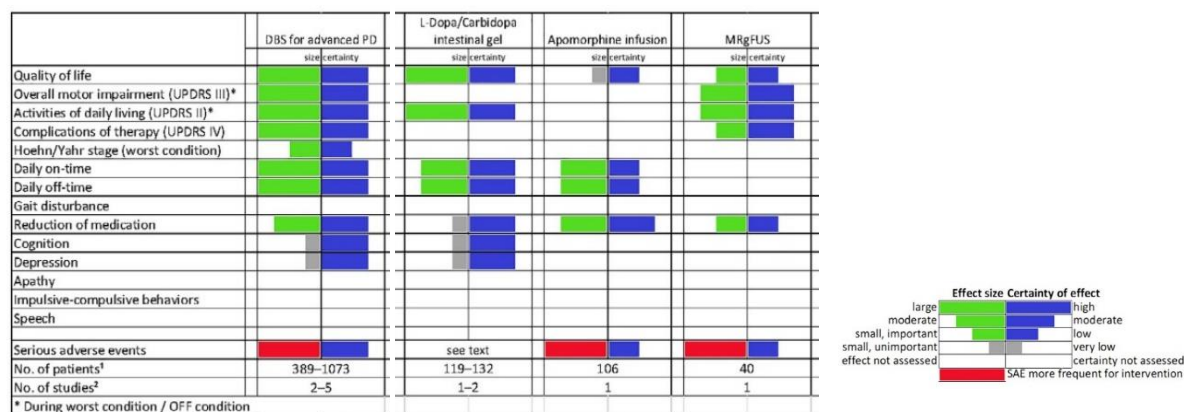


Abbildung 7: Übersicht über die Effekte und Datenlage der invasiven PD-Therapien, adaptiert nach Deuschl, Günther et al. 2022
DBS: Deep Brain Stimulation

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Beurteilung der Wirksamkeit basiert auf einer aktiv-kontrollierten Phase-III-DB-Dummy-Studie (Studie 1) zur Bewertung des Nutzens und der Sicherheit von LCIG im Vergleich zu IR-OLC sowie einer nicht kontrollierten, multizentrischen, offenen Langzeit-Sicherheitsstudie (Studie 2) für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener, auf Levodopa ansprechender Parkinson-Krankheit, bei denen die schweren, motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesien trotz optimierter Behandlung mit verfügbaren Kombinationen von Parkinson-Medikamenten nicht zufriedenstellend kontrolliert werden können.

Im Vergleich zu IR OLC war LCIG mit einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verringerung der täglichen normalisierten OFF-Zeit in Woche 12 verbunden. Insgesamt führte die Therapie mit LCIG auch zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der täglichen normalisierten "On"-Zeit

ohne störende Dyskinesien in Woche 12. Diese Ergebnisse werden durch die sekundären Endpunkte der Studie 2 in Woche 54 unterstützt.

Die Ergebnisse anderer sekundärer Lebensqualitäts-Endpunkte, unterstützten ebenfalls die primäre Analyse der Studie 1 und zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der Behandlung mit LCIG.

Im Allgemeinen handelte es sich bei den gemeldeten Nebenwirkungen um bekannte Nebenwirkungen von Levodopa/Carbidopa (z. B. Depression, Angstzustände, Verwirrtheit). Bei den meisten Patienten traten gerätebedingte Komplikationen auf.

Die Ergebnisse von Langzeitstudien (bis zu 60 Monate) deuten auf eine anhaltende Wirksamkeit und keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zum Ausgangswert hin (Studie 3).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die Behandlung mit DUODOPA besteht aus folgenden Teilen:

- medizinischen Leistungen (Nasen- und PEG-Sonde),
- einem Gerät (CADD-Legacy DUODOPA-Pumpe (CE 0473))
- Arzneimittel (kleinvolumige, stabile Gelsuspension der schwer wasserlöslichen Wirkstoffe Levodopa/Carbidopa) in Kassetten.

Dosierung gemäss DUODOPA Fachinformation (Stand 10.2023)

DUODOPA ist ein Gel zur kontinuierlichen intestinalen Anwendung.

Eine temporäre Nasoduodenalsonde sollte zunächst verwendet werden um herauszufinden, ob der Patient auf diese Art der Behandlung positiv reagiert und um die Dosis anzupassen, bevor die Behandlung mit einer Dauersonde begonnen wird.

DUODOPA sollte zu Beginn als Monotherapie angewendet werden. [...] Für die Verabreichung von DUODOPA sollte nur die CADD-Legacy 1400-Pumpe (CE markiert) verwendet werden.

Die gesamte Tagesdosis von DUODOPA besteht aus drei individuell eingestellten Dosen: Der morgendlichen Bolusdosis, der kontinuierlichen Erhaltungsdosis und den Extra-Bolusdosen, verabreicht über einen Zeitraum von etwa 16 Stunden. Die Anwendung erfolgt normalerweise während der Wachphase des Patienten. Wenn es medizinisch gerechtfertigt ist, kann DUODOPA während 24 Stunden verabreicht werden.

Morgendosis: Die morgendliche Bolusdosis wird mittels der Pumpe verabreicht, um schnell die therapeutische Dosishöhe zu erreichen (innerhalb von 10-30 Minuten). Die Dosis sollte auf der Grundlage der vorhergehenden morgendlichen Levodopa-Dosis des Patienten + des Volumens zum Befüllen der Sonde festgelegt werden. Die gesamte Morgendosis beträgt gewöhnlich 5-10 ml, was 100-200 mg Levodopa entspricht. Die gesamte Morgendosis sollte 15 ml (300 mg Levodopa) nicht übersteigen.

Kontinuierliche Erhaltungsdosis: Die Erhaltungsdosis kann in Schritten von 2 mg/Stunde (0,1 ml/Stunde) angepasst werden. [...] Sie sollte innerhalb eines Bereichs von 1-10 ml/Stunde (20-200 mg Levodopa/Stunde) liegen und beträgt gewöhnlich 2-6 ml/Stunde (40-120 mg Levodopa/Stunde). In Ausnahmefällen ist möglicherweise eine höhere Dosis erforderlich.

Extra-Bolusdosen: Falls erforderlich zu verabreichen, wenn der Patient im Verlaufe des Tages hypokinetisch wird. Die Extradosis sollte individuell eingestellt werden, sie liegt normalerweise zwischen 0,5-2,0 ml. In seltenen Fällen ist möglicherweise eine höhere Dosis erforderlich. Wenn es notwendig ist, mehr als 5-mal täglich eine Extra-Bolusdosis zu verabreichen, dann sollte die Erhaltungsdosis erhöht werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Die Arzneimittelskassetten sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Sobald das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen wurde, darf die Kassette nicht länger als 24 Stunden verwendet werden. Allfällige Restmengen sind zu verwerfen. DUODOPA Fachinformation (Stand 10.2023)

DUODOPA wird als Gel zur intestinalen Anwendung mit 20 mg L-Dopa + 4.63 mg/ml Carbidopa in Packungen zu 7 Kassetten à 100 ml angeboten. 1 Packung DUODOPA reicht je nach Dosierung entsprechend für eine Behandlung von ca. 7 Tagen.

Verwurf: Je nach Studie war die tägliche L-Dopa-Exposition zwischen 1'117.3 mg (SD: 473.7) bis 1'630.5mg (SD: NR)¹³. Dies bedeutet einen Verwurf von 18-44%.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Das erste EU-Land, in dem DUODOPA zugelassen wurde, war Schweden im Januar 2004. Am 18. November 2005 wurde DUODOPA von allen 25 EU-Mitgliedstaaten zugelassen. DUODOPA war das letzte Arzneimittel für seltene Leiden, das im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure, MRP) zugelassen wurde.

FDA, 28.03.2014; *Duopa Summary Review*

DUOPA wurde am 01.09.2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„DUOPA is a combination of carbidopa (an aromatic amino acid de-carboxylation inhibitor) and levodopa (an aromatic amino acid) indicated for the treatment of motor fluctuations in patients with advanced Parkinson's disease“

In einer ersten Ablehnung angesprochene Mängel im Zusammenhang mit der Leistung der Gerätekomponente des Kombinationsprodukts, dem Herstellungsprozess der Arzneimittelkomponente und der Notwendigkeit weiterer Bewertungen der menschlichen Faktoren wurden angegangen, so dass DUOPA im 2015 zugelassen wurde.

Im Risk Benefit Assessment werden die Datenlage und Aspekte der Sicherheit wie folgt beschrieben:

The applicant has provided substantial evidence of effectiveness from the combination of two identical trials analyzed and submitted for review as a single trial, as supported by the known benefits and effects of approved Sinemet, for the use of LCIG as a treatment for advanced PD.

[...]

The presence of high levels of hydrazine is of potential concern. Dr. Podskalny argues that patients with advanced PD have limited treatment options at this stage in the disease and may be contemplating invasive neurosurgical treatments in an attempt to gain relief from the severely debilitating nature of their symptoms. With appropriate surveillance, he feels that the potential increased risk of carcinogenicity is acceptable for this population and does not preclude approval.

Beurteilung ausländischer Institute

NHS England, 07.2024; *Clinical Commissioning Policy: Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (LCIG)*

NHS England have reviewed existing evidence and obtained policy working group (PWG) consensus to make the following treatments available for defined patients with advanced Parkinson's disease: LCIG or LECIG. We have concluded that there is enough evidence to make the treatment available.

The 2024 update to this clinical commissioning policy covering the use of LECIG is outside of the scope of the original independent evidence review conducted in 2015 and is based on PWG consensus.

Das NHS definiert zudem folgende Kriterien für die Anwendung von DUODOPA

Inclusion Criteria

LCIG/LECIG will be available for all adult patients who satisfy all of the following criteria:

¹³ CADTH, 09.2018; *Clinical Review Report for Duodopa*.

- Advanced levodopa-responsive PD with severe motor fluctuations, including significantly disabling off periods and/or dyskinesia that have not responded satisfactorily to available combinations of PD medications
- Have at least 50% 'off' periods
- The patient should not be disabled by symptoms unlikely to respond to levodopa
- Disease course of at least 5-years thereby reducing likelihood of atypical Parkinson's such as PSP or MSA
- Further reasonable drug therapeutic options are contraindicated due to comorbidities or late-PD disease complications
- Unable to tolerate or unsuitable for apomorphine
- Unsuitable for DBS, has refused to consent for DBS or DBS has failed)

Exclusion Criteria

The presence of one or more of the following would exclude both LCIG or LECIG therapy:

- Abnormal upper gastro-intestinal anatomy causing difficulty with device implantation
- Significant dementia
- Significant PD related non transitory psychotic symptoms
- Significant co-morbidities that are likely to compromise the potential benefit of LCIG/LECIG (severe low body weight, severe skeletal or postural deformities)
- The presence of any contraindication as detailed in the LCIG/LECIG summary of product characteristics (SPC)
- Lack of social support / appropriate carer to administer the LCIG/LECIG if appropriate

The following criterion excludes the use of LECIG therapy only:

- Previous intolerance (severe resistant diarrhoea, dyskinesias) to oral entacapone

Stopping Criteria

Patients will be treated as long as they continue to derive benefit as judged by discussions with patient, carers and after formal rating scale assessments or wearable sensor (if applicable). Patients who meet any of the following criteria must stop treatment with LCIG/LECIG:

- unacceptable adverse effects of the drug
- progressive loss of ambulation⁴
- development of significant dementia, psychosis or other PD-related complications should prompt careful review of clinical utility of on-going treatment and discussion with other members of MDT
- development of progressive symptomatic peripheral neuropathy unresponsive to metabolic replacement
- patient choice
- hardware problems that can include recurrent PEJ tube displacement especially if related to patient compliance
- Severe weight loss, not responsive to nutritional and vitamin supplementation

Patients who meet the following criterion must stop treatment with LECIG:

- severe gastrointestinal upset, specifically diarrhoea, or severe troublesome dyskinesia. A formal discussion should be had between the clinician and patient regarding the suitability of switching to LCIG therapy.
- progressive abnormal liver function tests

Treatment with LCIG/LECIG using a permanent tube can be discontinued at any time by withdrawing the tube and letting the wound heal

Zudem wird die Behandlung auf spezifische Ärzte eingeschränkt:

In the proposed pathway, patients must be assessed by a specialist clinician based at a designated PD MDT at a specialist neurosciences centre that is experienced in all potential advanced PD therapies, including apomorphine and deep brain stimulation.

SMC, 13.06.2016; Co-Careldopa Re-Submission Advice

DUODOPA wurde vom SMC als cost-effective beurteilt; allerdings nur mit einem vertraulichen Preismodell und mit einer Limitierung auf Patienten, die für eine DBS nicht in Frage kommen.

AWTTC, 10.2017; AWMSG Assessment report DUODOPA / AWMSG, 03.2018; DUODOPA Final Appraisal Recommendation

DUODOPA wurde von der AWMSG mit einem vertraulichen Preismodell und mit einer Limitierung auf Patienten, die für eine DBS nicht in Frage kommen, als Behandlungsoption im NHS Wales empfohlen.

NCPE, 06.2019; Cost-effectiveness of levodopa and carbidopa intestinal gel (DUODOPA®) for the treatment of advanced levodopa responsive Parkinson's disease.

6. Conclusion

Following assessment of the applicant's submission, the NCPE recommends that levodopa and carbidopa intestinal gel (DUODOPA®) not be considered for reimbursement unless costeffectiveness can be improved relative to existing treatments.

HAS, 26.04.2006; DUODOPA Avis favorable / HAS, 23.10.2019; DUODOPA Réévaluation

DUODOPA wurde initial 2006 für die Vergütung empfohlen. Darin wurde die Anwendung auf Patienten, für welche eine DBS nicht in Frage kommt und eine Kontraindikation zu Apomorphin aufweisen beschränkt:

Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des patients à un stade avancé de la maladie de Parkinson idiopathique avec fluctuations motrices et hyper-/dyskinésies sévères en situation d'échec malgré un traitement optimisé par les thérapeutiques médicamenteuses disponibles par voie orale repose sur l'utilisation de trois thérapeutiques : - stimulation cérébrale profonde, - administration sous-cutanée d'apomorphine, par injections ponctuelles (stylo-injecteur) ou par perfusion continue (pompe externe portable), - administration entérale par sonde duodénale permanente de lévodopa/carbidopa. Le traitement par DUODOPA pourra être envisagé : - chez des patients non éligibles à la stimulation cérébrale profonde, - en cas de contre-indication, d'intolérance, d'échec à l'apomorphine en perfusion souscutanée continue, voire en alternative.

L'instauration du traitement est réalisée à l'hôpital avec détermination de la posologie individuelle adaptée. Une éducation du patient à l'utilisation de la pompe est nécessaire.

Im 2019 wurde die Grösse der Zielpopulation reevaluiert und auf maximal 800 Patienten beschränkt.

TLV: LFN, 25.06.2008; DUODOPA Entscheid Aufnahme pharmazeutische Leistungen

Da die Parkinson-Krankheit im Spätstadium mit einer erheblichen Einschränkung der Funktion und der Lebensqualität verbunden sei, ist es wichtig, dass wirksame Arzneimittel für diese Patientengruppe zur Verfügung stehen.

LFN schätzte die Kosten pro QALY für DUODOPA auf zwischen 430.000 und 900.000 SEK. In Anbetracht der Schwere der Erkrankung in der fraglichen Patientengruppe kam das Medical Products Benefits Board zu dem Schluss, dass die Behandlung mit DUODOPA kosteneffektiv ist.

CADTH, 22.08.2018; DUODOPA Canadian Drug Expert Committee Recommendation

Recommendation:

The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that levodopa/carbidopa intestinal gel (LCIG) be reimbursed for the treatment of patients with advanced levodopa-responsive Parkinson's disease (PD) who do not have satisfactory control of motor fluctuations and hyper-/dyskinesia despite optimized treatment with available combinations of PD medicinal products, and for whom the benefits of this treatment may outweigh the risks associated with the insertion and long-term use of the percutaneous endoscopic gastrostomy-jejunostomy (PEG-J) tube required for administration, if the following conditions are met:

Conditions:

- Patients treated with LCIG should be under the care of a neurologist with experience in the treat-

ment of patients with PD who has completed the LCIG education program referenced in the product monograph.

- Reduced price.

Im Pharmaökonomischen Bericht (09.2018) wird auf die Kostenunterschiede zwischen LCIG und DBS und auf den Verwurf hingewiesen:

[...] CDR did not identify any appropriate head-to-head or indirect comparisons assessing the comparative clinical efficacy of LCIG and DBS, although there is some question as to whether the same patient populations are likely to receive treatment with LCIG or DBS. At the manufacturer's current marketed price of \$166 per cassette of LCIG, the daily drug cost is \$166, resulting in an annual drug acquisition cost of approximately \$61,000 (assuming a dose of one cassette per day). Additional costs may be attributable to the initial PEG-J tube insertion procedure along with physician consultations or medical testing requirements. The acquisition cost of LCIG over a one-year period appears to be greater than the procedural costs of DBS, ranging from C\$27,000 to \$35,000 (in 2018 dollars) while excluding other cost considerations. [...]

The clinical expert noted that the majority of patients take approximately 1,000 mg of LCIG per day. The product monograph states that the cassette is to be discarded after 16 hours; this results in approximately half of the cassette being discarded per day. This finding was consistent with the clinical trial results in the CDR clinical report. Further consideration is needed with regard to patient accessibility to treatment centres in rural or remote areas for the insertion of the PEG-J tube, pump, and any complications that may arise from the procedures. For patients who require a second LCIG cassette per day, the annual cost of LCIG could increase to approximately \$120,000 per patient.

Im Klinischen Bericht (09.2018) wird der potentielle Platz in der Therapie wie folgt definiert:

[...] The patient most likely to benefit from LCIG is one with moderately advanced levodoparesponsive PD (disabled, but ambulatory and at least semi-independent) whose waking hours are characterized by frequent fluctuations between the "on" and "off" states despite receiving optimized therapy with existing drugs. [...] The potential benefits of LCIG would need to be weighed against the inconvenience and potential complications of insertion and living with a jejunostomy tube and infusion pump. The jejunostomy tube insertion requires collaboration with an endoscopist (gastroenterologist or surgeon), implying added cost to the health care system; follow-up of patients requires some expertise with the maintenance of the infusion pump. Otherwise, the use of DUODOPA would not require any new or specific diagnostic testing. At follow-up visits, the patient's functional status would be assessed to ensure that LCIG is still providing benefit. If in doubt, the infusion rate could be reduced and the impact on function observed directly, usually during a day-long clinic visit.

Im CADTH, 02.2019; *Drug Implementation Advice for DUODOPA* wurden folgende Behandlungskriterien definiert:

Initiation Criteria
1. The patient experiences severe disability associated with at least 25% of the waking day in the off state and/or ongoing, bothersome levodopa-induced dyskinesias, despite having tried frequent dosing of levodopa (at least five doses per day). Time in the off state, frequency of motor fluctuations, and severity of associated disability should be assessed by a movement disorder subspecialist and be based on an adequate and reliable account from longitudinal specialist care, clinical interview of a patient and/or care partner, or motor symptom diary. 2. The patient has received an adequate trial of maximally tolerated doses of levodopa, with demonstrated clinical response. 3. The patient has failed adequate trials of each of the following adjunctive medications, if not contraindicated and/or contrary to the clinical judgment of the prescriber: a COMT inhibitor, a dopamine agonist, a MAO-B inhibitor, and amantadine. 4. The patient is able to administer the medication and care for the administration port and infusion pump. Alternatively, trained personnel or a care partner must be available to perform these tasks reliably. 5. The patient does not have a contraindication to the insertion of a PEG-J tube. 6. The patient does not have severe psychosis or dementia.
Renewal Criteria
1. The duration of approval is one year. 2. The patient continues to benefit from treatment. The patient should continue to demonstrate a significant reduction in the time spent in the off state and/or in ongoing, bothersome levodopa-induced dyskinesias, along with an improvement in the related disability.
Discontinuation Criteria
It is expected that physicians will continue to monitor their patients and discontinue Duodopa if the patient is no longer benefiting from treatment, as described for renewal criteria, or if Duodopa is no longer appropriate.
Administration Criteria
Requests for Duodopa initiation will be limited to movement disorder subspecialists who have appropriate training in the use of Duodopa and are practising in movement disorder clinics that provide ongoing management and support for patients receiving treatment with Duodopa.

Dem BAG liegen aktuell keine Beurteilungen von IQWiG/G-BA und Australien vor.

Expertengutachten

Dem BAG wurde ein Expertenstatement eingereicht. Darin werden folgende Aussagen zur Zielpopulation und Platz in der Therapie gemacht:

[...] Die Pumpentherapien werden vermehrt bei etwas älteren Parkinsonkranken in Betracht gezogen, welche nicht mehr für eine Tiefe Hirnstimulation (THS) in Betracht kommen. Grundsätzlich qualifizieren auch jüngere Parkinsonkranke für eine Pumpentherapie, falls eine THS nicht möglich oder nicht gewollt ist. [...]

[...] Die Substanzklasse (Dopaminagonisten) hat im Vergleich zu Levodopa ein erhöhtes Risiko für neuropsychologische und psychiatrische Nebenwirkungen, weshalb diese Therapie bei entsprechend vorbelasteten Patienten oder bei Patienten mit einer entsprechenden Risikokonstellation weniger empfohlen ist und im praktischen Alltag diesen Patienten auch nicht angeboten wird. Das Patientenprofil für eine Behandlung mit Apomorphin-Pumpe ist anders als das Profil für eine Behandlung mit DUODOPA-Pumpe. [...]

Medizinischer Bedarf

Morbus Parkinson ist eine fortschreitende Erkrankung bei welcher die Patienten mit der Zeit immer weniger auf orale Behandlungsoptionen ansprechen. Die subkutane Verabreichung von Apomorphin kann eine Option für die akute, intermittierende Behandlung von Hypomobilitäts-OFF-Episoden ("End-of-Dose Wearing-Off" und unvorhersehbare "On/Off"-Episoden) bei Patienten sein, die eine optimierte PD-Therapie erhalten. Für Patienten, die mit diesen Behandlungsoptionen nicht zufriedenstellend kontrolliert werden können, stellt das Krankheitsmanagement eine große Herausforderung dar, und die Therapieoptionen sind invasiv und komplex.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

DUODOPA wird in 100 ml Kassetten (entsprechend 2000 mg Levodopa / 463 mg Carbidopa) angeboten. Wird nicht der ganze Inhalt der Kassette verwendet, muss der restliche Teil verworfen werden, da sobald die Kassette aus dem Kühlschrank genommen wurde, diese nicht länger als 24 Stunden verwendet werden darf. Eine einheitliche Packung führt daher zwangsläufig bei gewissen Patienten zu einem gewissen Verwurf. Gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin benötigen etwa 8 % der Patienten zwei Kassetten pro Tag, während die übrigen Patienten mit einer Kassette pro Tag auskommen. Die Therapiekosten verdoppeln sich bei diesen Patienten. Das BAG ist der Ansicht, dass dieser Verwurf in der Wirtschaftlichkeit und somit bei den TQV-Berechnungen berücksichtigt werden muss.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für DUODOPA Gel, 20 mg + 4.63 mg/ml, 7 Kassette à 100 ml:

Das BAG berechnet für DUODOPA eine durchschnittliche Tagesdosierung von 1430 mg. Diese ergibt sich aus einer Morgendosis von 100–200 mg (durchschnittlich 150 mg) und einer kontinuierlichen Erhaltungsdosis von 40–120 mg Levodopa pro Stunde (durchschnittlich 80 mg/h). Bei einer Verabreichung der Erhaltungsdosis über 16 Stunden ergibt sich zusammen mit der Morgendosis eine Gesamttagesdosierung von 1430 mg.

Für APO-GO Inf Lösung ermittelt das BAG anhand der Fachliteratur eine durchschnittliche Dosierung von 2–8 mg/h (durchschnittlich 5 mg/h). Bei einer Applikationsdauer von 16 Stunden entspricht dies einer Tagesdosierung von 80 mg.

Da bei der Toledo Studie gezeigt wurde, dass eine höhere Dosierung von Apomorphin die OFF-Zeit im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert und bei der Aufnahme von DACEPTON Inf Lös aufgrund der Toledo Studie ebenfalls mit 80 mg gerechnet wurde, berücksichtigt das BAG für DACEPTON ebenfalls 80 mg/d.

Präparat, Form, Stärke, Packung	FAP ¹ [Fr.]	Dosierung ^{2,3,4}	mg / Kur	Anz. Pck	Kurkosten (1 J) FAP [Fr.]
DUODOPA Gel, 20mg + 4.63mg/ml, 7 Kassette à 100ml		1430mg / T, 1 J	742'000.00	53.00	0.00
Apo-GO Inf Lös, 5mg/ml, 5 Patr à 20ml	149.45	80mg / T, 1 J	29'500.00	59.00	8'817.55
DACEPTON Inf Lös, 5mg/ml, 5 Patrone à 20ml	173.78	80mg / T, 1 J	36'500.00	73.00	12'685.94
TQV Niveau [Fr.]					10'751.75
TQV Preis / mg [Fr.]					0.0144902
TQV Preis [Fr.]					202.86

¹ gelisteter FAP [Fr.] per 8.01.2024

² Mittlere Dosierung nach Fachinformation

³ Dosierung Apo go Inf Lös: 2-8mg/h = 5 mg/h*16h entspricht 80 mg/d -> Patrone ist nach Anbruch 2 Tage haltbar.

⁴ Dosierung Dacepton Inf Lös: Dosierung nicht nach Fachinformation da veraltet. 2-8mg/h = 5 mg/h*16h entspricht 80 mg/d. Nur für den einmaligen Gebrauch, nicht verwendeter Inhalt muss entsorgt werden.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 12. März 2025, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0833/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Gel zur intestinalen Anwendung, 20 mg + 4.63 mg/ml, 7 Kassetten à 100 ml	Fr. 607.85

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Gel zur intestinalen Anwendung, 20 mg + 4.63 mg/ml, 7 Kassetten à 100 ml	Fr. 405.36	Fr. 457.25

- mit einer Limitierung:

„Nach vorgängiger Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorheriger Konsultation des Vertrauensarztes zur Behandlung der fortgeschrittenen, Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit (definiert nach den 5-2-1 Kriterien: ≥ 5 orale Einnahmezeitpunkte von Levodopa pro Tag und/oder ≥ 2 Stunden pro Tag im Off und/oder ≥ 1 Stunde mit störenden Dyskinesien) mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyper-/Dyskinesien, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmittel (orales Levodopa, peripherer Decarboxylase-Hemmer und / oder Dopamin-Agonisten) nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt haben.

Zusätzlich ist folgender Punkt zu erfüllen:

- Der Patient/die Patientin ist ungeeignet für eine Tiefe Hirnstimulation (THS), verweigert eine THS oder eine THS hat nicht angeschlagen.

Die Verordnung und die stationäre Einstellung darf ausschliesslich durch einen auf die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit erfahrenen Facharzt der Neurologie in einer auf die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit spezialisierte Klinik erfolgen.

Die Überwachung der Therapie darf ausschliesslich durch einen in der Behandlung der Parkinson'schen Krankheit erfahrenen Facharzt der Neurologie erfolgen.

Ein Patientensupportprogramm steht allen DUODOPA PatientInnen zur Verfügung. Das Programm umfasst mindestens die Begleitung der Initiierung im stationären Setting, die Schulung von PatientInnen, Angehörigen und Pflegepersonen sowie eine Hotline. Wird das Patientensupportprogramm in diesem Rahmen in Anspruch genommen, sind die Kosten dafür von der AbbVie AG zu übernehmen.“,

- mit folgender Auflage:
- Ein Patientensupportprogramm steht allen DUODOPA PatientInnen zur Verfügung. Das Programm umfasst mindestens die Begleitung der Initiierung im stationären Setting, die Schulung von PatientInnen, Angehörigen und Pflegepersonen sowie eine Hotline. Wird das Patienten-supportprogramm in diesem Rahmen in Anspruch genommen, sind die Kosten dafür von der AbbVie AG zu übernehmen.