



NordicInfu Care AB, Filial af NordicInfu Care AB Sverige
Industrivej 21,
4000 Roskilde

5. august 2021
Sagsnr. 2020122606
Reference usk
T +45 44 88 93 50
E usk@dkma.dk

Att.: Svend Lorentz Killen, Country Manager

Ongentys får generelt klausuleret tilskud

Afgørelse

Ongentys, hårde kapsler med indhold af opicapon i styrken 50 mg får med virkning fra markedsføringstidspunktet generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med Parkinsons sygdom og motoriske fluktuationer trods optimeret behandling med levodopa og decarboxylasehæmmer, hvor behandling med entacapon har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres".

Sagsfremstilling

I har den 17. december 2020 ansøgt om generelt tilskud til Ongentys, hårde kapsler med indhold af opicapon i styrken 50 mg (herefter Ongentys).

I ændrede den 23. april 2021 jeres ansøgning til en ansøgning om generelt klausuleret til Ongentys til følgende klausul:

"Til Parkinson patienter som ikke kan behandles tilfredsstillende med Entacapon".

Godkendt indikation

Ongentys er ifølge produktresumeeet¹ indiceret som supplement til præparater med levodopa/DOPA-decarboxylasehæmmer til voksne patienter med Parkinsons sygdom og med motoriske fluktuationer ved aftagende medicinniveau (end-of-dose), som ikke kan stabiliseres på disse kombinationer.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis er ifølge produktresumeeet 50 mg én gang dagligt ved sengetid mindst en time før eller efter levodopakombinationen.¹

Udleveringsgruppe

Ongentys kan udskrives af alle læger.

Behandlingsvejledninger

Dansk Neurologisk Selskab (DNS)

Ifølge DNS' nationale behandlingsvejledning *Parkinsons sygdom: Tidlig behandling af motoriske symptomer*² opdateret i 2021 har monoaminoxidase (MAO)-B-hæmmere, dopamin agonist (DA) og levodopa alle dokumenteret effekt på motoriske symptomer ved idiopatisk Parkinsons sygdom og kan principielt alle anvendes som førstevalgsbehandling.

DNS² anbefaler følgende tidlige farmakologiske behandling af motoriske symptomer:

Patienter under 70 år:

- MAO-B-hæmmer ved lette symptomer

- Selegilin
- Rasagilin
- Ikke-ergolinderiveret DA ved lette til moderate symptomer
 - Pramipexol immediate release (IR) eller extended release (ER)
 - Ropinerol IR eller ER
 - Rotigotin ER
- Levodopa og decarboxylasehæmmer ved moderate til svære symptomer
 - Levodopa/benserazid
 - Levodopa/carbidopa
 - Levodopa/carbidopa/entecapon

Patienter over 70 år eller med kognitiv dysfunktion:

- Levodopa og decarboxylasehæmmer eventuelt i kombination med DA
 - Levodopa/benserazid
 - Levodopa/carbidopa
 - Levodopa/carbidopa/entecapon

Ifølge DNS' nationale behandlingsvejledning *Parkinsons sygdom: Behandling af motoriske symptomer i den sene fase af sygdommen*³ fra 2017 består den avancerede behandling af Deep Brain Stimulation (DBS), konstant subkutan infusion af dopaminagonisten apomorfin eller intra-duodenal infusion af carbidopa + levodopa.

Opicapon omtales ikke i DNS' behandlingsvejledninger.^{2,3}

The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee

The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee nævner i deres seneste anbefalinger⁴ fra 2018, at de fleste non-ergolinderiverede dopamin agonister, levodopa, entecapon, opicapon, rasagilin, DBS af både nucleus subthalamicus (STN) og globus pallidus pars interna (GPi) er effektive og klinisk relevante ved behandling af motoriske fluktuationer hos patienter med Parkinsons sygdom.

Udtalelse fra Dansk Selskab for Bevægeforstyrrelser

Vi har modtaget en udtalelse fra Dansk Selskab for Bevægeforstyrrelser (DAN-MODIS) angående selskabets anbefalinger for anvendelse af Ongentys til behandling af patienter med Parkinsons sygdom. Selskabet skriver, at behandling med Ongentys, i modsætning til lægemidler med indhold af entecapon, er forbundet med en lavere risiko for udvikling af ubehagelige bivirkninger i form af diarré. Ifølge selskabet kan behandling med entecapon resultere i svær diarré hos en relativ høj andel af behandlede patienter og som kan føre til, at behandlingen må afbrydes. Selskabet skriver, at patienter med behov for behandling med en COMT-hæmmer, og som oplever diarré ved behandling med entecapon, i dag ikke har et relevant behandlingsalternativ.

Herudover skriver selskabet, at Ongentys formentligt har en kraftigere klinisk effekt end entecapon og henviser til resultaterne fra BIPARK-1 studiet, som er gennemgået nedenfor. Selskabet nævner blandt andet, at signifikant flere patienter i opicapon-gruppen oplevede en effekt, vurderet af patienten selv og af behandlende læge, sammenlignet med patienter i entecapon-gruppen.

Endvidere skriver selskabet, at Ongentys doseres én gang dagligt, hvilket kan være en fordel for visse patienter, da Ongentys i forhold til lægemidler med indhold af levodopa + carbidopa + entacapon giver større mulighed for at kombinere en COMT-hæmmer med alle typer levodopa, inklusiv hurtigvirkende levodopa og levodopa indgivet duodenalt via pumpe. Herudover skriver selskabet med henvisning til behandling med entacapon, at der for denne behandling er en risiko for op-hobning, når entacapon gives hver 3. - 4. time, hvilket ifølge selskabet ofte er en realitet i klinikken.

Studier af Ongentys

BIPARK-1 studiet⁵

Studiet er et randomiseret, dobbelt-blindet klinisk forsøg, som undersøgte effekten og sikkerheden af opicapon i doserne 5 mg, 25 mg eller 50 mg dagligt i tillæg til levodopa + decarboxylasehæmmer (alene eller i kombination med andre antiparkinsonmidler) sammenlignet med entacapon 200 mg eller placebo hos 600 voksne patienter med Parkinsons sygdom og motoriske *end-of-dose* fluktuationer.

For det primære effektmål, ændring i absolut *off-tid*^a fra baseline til 15 ugers behandling, påviste studiet superioritet for opicapon 50 mg sammenlignet med placebo og non-inferioritet mellem opicapon 50 mg og entacapon.

For de sekundære endepunkter, ændring i andelen af patienter, som opnåede mindst en times reduktion i absolut *off-tid* fra baseline, samt ændring i andelen af patienter, som opnåede mindst en time længere i absolut *on-tid* fra baseline, viste studiet for begge endepunkter en signifikant forskel til fordel for patienterne i opicapon 50 mg-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Herudover påviste studiet for det sekundære endepunkt, ændring i patientoplevet effekt fra baseline målt som *Patient Global Impression of Change (PGI-C)* og *Clinician Global Impression of Change (CGI-C)*, at signifikant flere patienter i behandling med opicapon 50 mg oplevede en forbedret effekt sammenlignet med entacapon for både *PGI-C* og *CGI-C*. Et lignende resultat blev påvist for opicapon 50 mg sammenlignet med placebo.⁵

Poolet analyse af data fra BIPARK-1 og BIPARK-2 studierne⁶

Studiet omfatter en *poolet* analyse af resultaterne fra BIPARK-1⁵ og BIPARK-2⁷ studierne. BIPARK-2 studiet er et *open label* forlængelsesstudie, hvor forsøgspersonerne i behandling med opicapon 25 mg, opicapon 50 mg og placebo fra BIPARK-1 studiet blev fulgt i yderligere et år.

Studiet viste en gennemsnitlige reduktion i absolut *off-tid* fra baseline på -35,1 minutter for opicapon 25 mg og -58,1 minutter for opicapon 50 mg sammenlignet med placebo. Det åbne forlængelsesstudie viste en yderligere forbedring i *off-tid* på -19,4 minutter for opicapon 25 mg og -8,2 minutter for opicapon 50 mg. Et skift fra tidligere behandling med placebo til opicapon medførte en signifikant reduktion i *off-tid* (-51,1 minutter).⁶

Priser og behandlingsalternativer

Behandlingsprisen for Ongentys er █████ kr. per daglig dosis (50 mg).

Tabletter med indhold af entacapon i styrken 200 mg er aktuelt de eneste lægemidler med en COMT-hæmmer alene, som er markedsført i Danmark. Tabletter

^a Tidsperiode med utilstrækkelig eller ujævn medicinpåvirkning, som resulterer i motoriske og/eller non-motoriske symptomer.

med entacapon er godkendt som supplement til levodopa/benserazid eller levodopa/carbidopa hos voksne patienter med Parkinsons sygdom og end-of-dose fluktuationer, der ikke kan stabiliseres på disse kombinationer.⁸ Tabletter med entacapon som enkeltstof har generelt tilskud.

Behandlingsprisen for tabletter med entacapon som enkeltstof er 2,20 – 22,00 kr. per dag (200 mg – 2.000 mg).^b

Sagsforløb

I har den 17. december 2020 ansøgt om generelt tilskud til Ongentys.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 25. februar 2021. I deres indstilling af 17. marts 2021 anbefalede nettet, at Ongentys ikke får generelt eller generelt klausuleret tilskud.

I jeres høringssvar af den 23. april 2021 ændrede I jeres ansøgning til en ansøgning om generelt klausuleret til Ongentys til følgende klausul:

"Til Parkinson patienter som ikke kan behandles tilfredsstillende med Entacapon".

I skriver I jeres høringssvar, at I har anmodet Dansk Selskab for Bevægeforstyrrelser (DANMODIS) om en ekspertudtalelse til støtte for ansøgningen. Vi modtog udtalelsen fra DANMODIS den 17. juni 2021.

Jeres høringssvar blev forelagt for Medicintilskudsnettet på deres møder den 18. maj 2021 og den 22. juni 2021 vedlagt ekspertudtalelsen fra DANMODIS. Nettet anbefaler, at Ongentys får generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

"Patienter med Parkinsons sygdom og motoriske fluktuationer trods optimeret behandling med levodopa og decarboxylasehæmmer, hvor behandling med entacapon har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres".

I sin indstilling af den 12. juli 2021 udtaler nettet:

"Vi vurderer, at Ongentys har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og at den behandlingsmæssige værdi for Ongentys står i rimeligt forhold til prisen, når lægemidlet anvendes til behandling af svært syge patienter omfattet af ovennævnte klausul.

Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Ongentys er godkendt som supplement til præparater med levodopa/DOPA-decarboxylasehæmmer til voksne patienter med Parkinsons sygdom og med motoriske fluktuationer ved aftagende medicinniveau (end-of-dose), som ikke kan stabiliseres på disse kombinationer.¹ Vi lægger desuden vægt på, at behandling med opicapon 50 mg dagligt har påvist superioritet sammenlignet med placebo og non-inferioritet sammenlignet med entacapon ved reduktion i absolut off-tid hos patienter med Parkinsons sygdom og motoriske end-of-dose fluktuationer. Effektdokumentationen stammer fra BIPARK-1 studiet⁵ og den poolede analyse⁶ af resultaterne fra BIPARK-1 og BIPARK-2 studierne.

Vi lægger yderligere vægt på, at The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee i deres seneste anbefalinger⁴ fra 2018 skriver, at en række

^b Baseret på tilskudsprisen i medicinprisperioden 26 juli til 8. august 2021.

lægemidler, herunder opicapon er effektiv og klinisk relevant ved behandling af motoriske fluktuationer hos patienter med Parkinsons sygdom.

Vi mener dog, at behandlingsprisen på █████ kr. for Ongentys udelukkende står i rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til behandling af de patienter, der er omfattet af den ovennævnte klausul. Vi lægger ved denne vurdering vægt på, at behandlingsprisen for entacapon, som udgør 2,25 – 22,53 kr. per dag, er lavere end behandlingsprisen for opicapon.

Vi vurderer imidlertid med udgangspunkt i udtalelsen fra Dansk Selskab for Bevægeforstyrrelser, at Ongentys er en rationel behandling til patienter med Parkinsons sygdom, som ikke kan behandles med entacapon på grund af utilstrækkelig effekt og bivirkninger i form af svær diarré, der er særligt problematisk for denne gruppe af svært syge patienter.

På denne baggrund og i det vi forudsætter, at det er specialister, der varetager behandlingen med lægemidlet, som formodes at have kendskab til lægemidlets anvendelse, vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en lille velafgrænset gruppe af svært syge patienter, som må forventes at have en værdifuld effekt af Ongentys og hvor behandlingsprisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Med denne klausul understøttes det, at der alene ydes tilskud til patienter med Parkinsons sygdom og motoriske fluktuationer, som er i optimeret behandling med levodopa og decarboxylasehæmmer, og som har forsøgt behandling med entacapon, men hvor behandling med entacapon har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres på grund af bivirkninger i form af for eksempel svær diarré.

Vi vurderer, for patienter i behandling med levodopa og decarboxylasehæmmer indgivet duodenalt via pumpe, at det også for disse patienter ved behov for supplement med en COMT-hæmmer, som udgangspunkt er rationelt at behandle med entacapon.

Såfremt Lægemiddelstyrelsen beslutter at følge vores anbefaling, opfordrer vi til at følge forbruget af Ongentys.

Vi vurderer, at der ikke er andre forhold, der gør sig gældende for Ongentys, som betyder, at lægemidlet ikke kan få generelt klausuleret tilskud til ovennævnte klausul.

Vi har den 12. juli 2021 partshørt jer over Medicintilskudsnetts indstilling.

I oplyste den 12. juli 2021, at I ikke har bemærkninger til netts indstilling.

Begrundelse

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens^o § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi, jf. dog stk. 3 og 4.

^o Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,
- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi vurderer, at Ongentys har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation og at prisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi til patienter omfattet af klausulen:

"Patienter med Parkinsons sygdom og motoriske fluktuationer trods optimeret behandling med levodopa og decarboxylasehæmmer, hvor behandling med entacapon har vist sig utilstrækkelig eller ikke tolereres".

Vi har ved vores vurdering lagt vægt på Medicintilskudsnævnets anbefaling, som den kommer til udtryk i nævnets indstilling af den 12. juli 2021, og som citeret ovenfor.

Vi finder, at Ongentys har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul, og dermed opfylder kriterierne for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 1.

I vores vurdering lægger vi i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at Ongentys er godkendt som supplement til præparater med levodopa/DOPA-decarboxylasehæmmer til voksne patienter med Parkinsons sygdom og med motoriske fluktuationer ved aftagende medicinniveau (end-of-dose), som ikke kan stabiliseres på disse kombinationer.¹ Vi lægger desuden vægt på, at behandling med opicapon 50 mg dagligt har påvist superioritet sammenlignet med placebo og non-inferioritet sammenlignet med entacapon ved reduktion i absolut *off-tid* hos patienter med Parkinsons sygdom og motoriske *end-of-dose* fluktuationer. Effektdokumentationen stammer fra BIPARK-1 studiet⁵ og den *pooled* analyse⁶ af resultaterne fra BIPARK-1 og BIPARK-2 studierne.

Vi lægger yderligere i lighed med Medicintilskudsnævnet vægt på, at The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee i deres seneste anbefalinger⁴ fra 2018 skriver, at en række lægemidler, herunder opicapon er effektiv og

klinisk relevant ved behandling af motoriske fluktuationer hos patienter med Parkinsons sygdom.

Vi finder, at prisen på █████ kr. for Ongentys udelukkende står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, når lægemidlet ordineres til patienter omfattet af ovenstående klausul. Ongentys opfylder således kriteriet for generelt tilskud i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2.

Dette gælder, når vi stiller Ongentys overfor tabletter med entacapon som enkeltstof. Vi lægger ved denne vurdering i lighed med Medicintilskudsnevnet vægt på, at behandlingsprisen for entacapon som enkeltstof, er lavere end behandlingsprisen for opicapon.

Vi lægger endvidere vægt på, at Medicintilskudsnevnet, baseret på udtalelsen fra Dansk Selskab for Bevægeforyrrelser, vurderer, at Ongentys er en rationel behandling til patienter med Parkinsons sygdom, som ikke kan behandles med entacapon på grund af utilstrækkelig effekt eller bivirkninger i form af svær diarré, der er særligt problematisk for denne gruppe af svært syge patienter.

På denne baggrund og idet vi i lighed med Medicintilskudsnevnet forudsætter, at det er specialister, der varetager behandlingen med lægemidlet, som formodes at have kendskab til lægemidlets anvendelse, vurderer vi, at ovennævnte klausul udgør en lille velafgrænset gruppe af patienter med Parkinsons sygdom og motoriske fluktuationer, som må forventes at have en værdifuld effekt af Ongentys og hvor behandlingsprisen står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi.

Vi finder, at der ikke foreligger andre omstændigheder, der ifølge medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 3, medfører, at der ikke kan ydes generelt klausuleret tilskud til Ongentys til ovennævnte klausul.

Vi følger udviklingen i såvel priser som forbrug af lægemidler, der meddeles generelt tilskud, herunder generelt klausuleret tilskud.

Retsregler

Afgørelsen er truffet med hjemmel i § 1, stk. 2, sammenholdt med § 1, stk. 4, i medicintilskudsbekendtgørelsen^d.

Klagevejledning

I kan klage over denne afgørelse hos Sundhedsministeriet, Holbergsgade 6, 1057 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

* * *

Sagsforløb og tilskudsnotat

Vi eftersender et tilskudsnotat, hvoraf vores afgørelse samt sagsforløbet fremgår.

Revurdering

Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan vi revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for Ongentys bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

^d Bekendtgørelse nr. 1781 af 18. december 2018 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2018/1781>

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen
Sektionsleder

Referencer

¹ Produktresumé for Ongentys. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. juli 2016. Opdateret 3. marts 2021. Besøgt 14. juli 2021. Tilgængelig fra:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ongentys-epar-product-information_da.pdf

² Dansk Neurologisk Selskab. Parkinsons sygdom: Tidlig behandling af motoriske symptomer. Opdateret 7. marts 2021. Besøgt 14. juli 2021. Tilgængelig fra:

<https://neuro.dk/wordpress/nnbv/pd-tidlig-behandling-af-motoriske-symptomer/>

³ Dansk Neurologisk Selskab. Parkinsons sygdom: Behandling af motoriske symptomer i den sene fase af sygdommen. Opdateret 25. april 2017. Besøgt 14. juli 2021. Tilgængelig fra:

<https://neuro.dk/wordpress/nnbv/pd-sen-behandling-af-motoriske-symptomer/>

⁴ Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA et al. International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review: Update on Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2018 Aug;33(8):1248-1266.

⁵ Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O 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 Feb;15(2):154-165.

⁶ Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O et al. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions. *Eur J Neurol.* 2019 Jul;26(7):953-960.

⁷ Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF et al. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomised Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Feb 1;74(2):197-206.

⁸ Produktresumé for Comtess. European Medicines Agency. Offentliggjort 23. september 2009. Opdateret 4. november 2020. Besøgt 14. juli 2021. Tilgængelig fra:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comtess-epar-product-information_da.pdf