

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Sagsnr. 2020122606 (LMST)  
Sagsnr. 2021010863 (MTN)  
Den 12. juli 2021

## Medicintilskudsnetts indstilling – Ongentys

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

Lægemiddelstyrelsen har anmodet om vores vurdering af ansøgningen.

Sagen blev behandlet på vores møde den 25. februar 2021, hvor også repræsentanter for NordicInfu Care AB havde foretræde.

NordicInfu Care AB har i sit hørings svar af den 23. april 2021 ændret sin ansøgning til en ansøgning om generelt klausuleret til Ongentys til følgende klausul:

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

Sagen blev behandlet på vores møder den 18. maj 2021 og 22. juni 2021.

Vi indstiller under henvisning til de kriterier, der gælder ved afgørelse af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, at lægemidlet:

Ongentys,  
hårde kapsler med indhold af opicapon i styrken 50 mg

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".*

### Godkendt indikation

Ongentys er ifølge produktresuméet<sup>1</sup> 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.

Ongentys kan udskrives af alle læger.

## Dosis

Den anbefalede dosis er 50 mg én gang dagligt ved sengetid mindst en time før eller efter levodopakombinationen.<sup>1</sup>

## Behandlingsvejledninger

### Dansk Neurologisk Selskab (DNS)

Ifølge DNS' nationale behandlingsvejledning *Parkinsons sygdom: Tidlig behandling af motoriske symptomer*<sup>2</sup> 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.

DNS<sup>2</sup> 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*<sup>3</sup> fra 2017 består den avancerede behandling af Deep Brain Stimulation (DBS), konstant subkutan infusion af dopamin agonisten apomorphin eller intra-duodenal infusion af carbidopa + levodopa.

Opicapon omtales ikke i DNS' behandlingsvejledninger.<sup>2,3</sup>

### The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee

The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee nævner i deres seneste anbefalinger<sup>4</sup> 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 (DANMODIS) 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 entacapon, er forbundet med en lavere risiko for udvikling af ubehagelige bivirkninger i form af diarré. Ifølge selskabet kan behandling med entacapon 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 entacapon, i dag ikke har et relevant behandlingsalternativ.

Herudover skriver selskabet, at Ongentys formentligt har en kraftigere klinisk effekt end entacapon 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 behandlende læge, sammenlignet med patienter i entacapon-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 ophobning, når entacapon gives hver 3. - 4. time, hvilket ifølge selskabet ofte er en realitet i klinikken.

## Studier af Ongentys

### BIPARK-1 studiet<sup>5</sup>

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*<sup>a</sup> 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 patientoplevelt 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.<sup>5</sup>

### Poolet analyse af data fra BIPARK-1 og BIPARK-2 studierne<sup>6</sup>

Studiet omfatter en *poolet* analyse af resultaterne fra BIPARK-1<sup>5</sup> og BIPARK-2<sup>7</sup> 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.

---

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

Studiet viste en gennemsnitlige reduktion i absolut *off-tid* fra baseline på -35,1 (95% KI -62,1 – 8,2) for opicapon 25 mg og -58,1 (95% KI -84,5 – (-)31,7) 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).<sup>6</sup>

## 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 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.<sup>8</sup> Tabletter med entacapon som enkeltstof har generelt tilskud.

Prisen for tabletter med entacapon som enkeltstof er 2,25 – 22,53 kr. per dag (200 mg – 2.000 mg).<sup>b</sup>

## Begrundelse

Vi indstiller, 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”.*

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.<sup>1</sup> 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 studiet<sup>5</sup> og den *poolede* analyse<sup>6</sup> 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 anbefalinger<sup>4</sup> 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 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.

---

<sup>b</sup> Tilskudspris i takstperioden 14. juni 2021 til 27. juni 2021.

# Medicintilskudsnet

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.

Med venlig hilsen



Palle Mark Christensen

## Referencer

---

<sup>1</sup> Produktresumé for Ongentys. European Medicines Agency. Offentliggjort 1. juli 2016. Opdateret 3. marts 2021. Besøgt 23. juni 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ongentys-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ongentys-epar-product-information_da.pdf)

<sup>2</sup> Dansk Neurologisk Selskab. Parkinsons sygdom: Tidlig behandling af motoriske symptomer. Opdateret 7. marts 2021. Besøgt 24. juni 2021. Tilgængelig fra: <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/pd-tidlig-behandling-af-motoriske-symptomer/>

<sup>3</sup> Dansk Neurologisk Selskab (DNS). Parkinsons sygdom: Behandling af motoriske symptomer i den sene fase af sygdommen. Opdateret 25. april 2017. Besøgt 24. juni 2021. Tilgængelig fra: <https://neuro.dk/wordpress/nnbv/pd-sen-behandling-af-motoriske-symptomer/>

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

---

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Produktresumé for Comtess. European Medicines Agency. Offentliggjort 23. september 2009. Opdateret 4. november 2020. Besøgt 24. juni 2021. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comtess-epar-product-information\\_da.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comtess-epar-product-information_da.pdf)