

Refusjonsrapport – rasagilin (Azilect) til behandling av Parkinsons sykdom

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere Azilect for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt 16.

Indikasjon: Behandling av Parkinsons sykdom, som monoterapi (uten levodopa) eller som tilleggsbehandling (med levodopa) hos pasienter med doseavhengige fluktuasjoner.

Bakgrunn: Parkinsons sykdom er en kronisk hjernesykdom som fører til bevegelsesforstyrrelser, og årsaken er oftest ukjent. Sykdommen er degenerativ, og rammer særlig dopaminerge celler i substantia nigra. De viktigste symptomene er skjelving, muskelstivhet, langsomme bevegelser og vansker med å starte bevegelser. Gjennomsnittlig debutalder er 60-65 år. Man antar at det er mellom 6000 og 8000 Parkinsons-pasienter i Norge. Årlig insidensrate er estimert til 0,015 %. Dette tilsvarer om lag 700 nydiagnostiserte pasienter i året i Norge. Rasagilin (Azilect) er en potent, irreversibel MAO-B-hemmer som kan gi økt ekstracellulært nivå av dopamin i striatum.

Resultat: Refusjonssøker bruker effektresultater hentet fra LARGO-, TEMPO- og PRESTO-studien for å vise at rasagilin (Azilect) er et kostnadseffektivt legemiddel. LARGO-studien sammenlikner rasagilin, entakapon og placebo gitt som tilleggsbehandling til levodopa hos pasienter med doseavhengige fluktuasjoner. Studien viser at rasagilin har en signifikant effekt i forhold til placebo, og at effekten kan sammenlignes med effekten av entakapon. PRESTO-studien viser at rasagilin bedrer motoriske fluktuasjoner og Parkinson-symptomer hos pasienter behandlet med levodopa. Refusjonssøknaden foretar en kostnadsminimering der man sammenligner rasagilin med entakapon, og finner at rasagilin kan være et kostnadseffektivt alternativ til entakapon. TEMPO-studien tar for seg rasagilin som monoterapi, og gir resultater som tyder på at rasagilin hemmer utviklingen av Parkinsons sykdom. Sistnevnte studie er kun placebokontrollert, og det er et problem at det ikke finnes studier der rasagilin sammenlignes med annen behandling i tidlig fase av Parkinsons sykdom. Refusjonssøknaden inneholder heller ingen fullstendig legemiddeløkonomisk analyse for denne indikasjonen, og oppfyller ikke kravet om dokumentasjon av at effekt og kostnad skal stå i et rimelig forhold for indikasjonen monoterapi.

Vedtak: Statens Legemiddelverk har vedtatt at rasagilin innvilges refusjon etter § 9 pkt 16 for indikasjonen tilleggsbehandling (med levodopa/dekarboksylasehemmer) hos pasienter med fluktuerende Parkinsons sykdom og motoriske ”end-of-dose”-fluktuasjoner som ikke kan stabiliseres med levodopa/dekarboksylasehemmer. Det innvilges derimot ikke refusjon for rasagilin (Azilect) for indikasjonen monoterapi i et tidlig stadium av Parkinsons sykdom.

Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering.....	1
	Innholdsfortegnelse	2
2	Søknadslogg.....	3
3	Bakgrunn.....	3
3.1	Beskrivelse av det underliggende helseproblem	3
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter	4
3.2.1	Aktuelle legemidler	4
3.3	Effekt mål i kliniske studier av legemidler til behandling av Parkinsons sykdom	7
4	Behandling med rasagilin (Azilect)	8
4.1	Kliniske studier	8
4.2	Bivirkninger	10
5	En legemiddeløkonomisk analyse av rasagilin (Azilect).....	11
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat	11
5.1.1	Rasagilin i tidlig stadium (monoterapi).....	11
5.1.2	Rasagilin ved mer fremskreden sykdom (tilleggsterapi).....	12
5.2	Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ	13
5.2.1	Helseeffekt ved tilleggsterapi.....	13
5.2.2	Helseeffekt ved monoterapi	14
5.3	Søknadens kostnadsperspektiv	14
5.4	Sensitivitetsanalyse og diskontering	14
5.5	Oppsummering av de økonomiske nøkkeldata	14
5.6	Egen helseøkonomisk vurdering	16
6	Diskusjon	16
7	Konklusjon.....	17
8	Referanser	19

2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	H. Lundbeck AS	
Preparat:	Azilect	
Virkestoff:	Rasagilin	
Indikasjon:	Behandling av Parkinsons sykdom, som monoterapi (uten levodopa) eller som tilleggsbehandling (med levodopa) hos pasienter med doseavhengige fluktuasjoner.	
ATC-kode:	N04B D02	
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk:	2005-09-13
	Vedtatt fattet:	2006-03-03
	Saksbehandlingstid:	186 dager

3 Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Parkinsons sykdom (PD) er en kronisk hjernesykdom som fører til bevegelsesforstyrrelser. Årsaken er oftest ukjent. Sykdommen er degenerativ, og rammer særlig dopaminerge celler i substantia nigra (den svarte substans) i midthjernen. Fra disse cellene går det nervetråder til basalgangliene i storhjernen (corpus striatum), der dopaminet skilles ut. Når disse cellene går tapt, blir det mangel på signalstoffet dopamin. Dette er hovedårsaken til symptomene ved Parkinsons sykdom. De viktigste symptomene er skjelving (tremor), muskelstivhet (rigiditet), langsomme bevegelser og vansker med å starte bevegelser (hypokinesi; bradykinesi og akinesi). Symptomene oppstår først når 70 – 80 % av de dopaminerge nervecellene har forsvunnet, og forverres med økende celletap. Sykdommen er normalt ikke arvelig, men hos 15 % er det også andre i familien som har sykdommen.¹

Prevalens av sykdommen er ca 1 % for personer mellom 50 og 70 år, og noe høyere blant dem over 70 år.² Gjennomsnittlig debutalder er mellom 60 og 65 år. Det antas at det er mellom 6000 og 8000 parkinsonspasienter i Norge. Årlig insidensrate er estimert til 0,015 %³, noe som tilsvarer rundt 700 nydiagnostiserte pasienter i året.

Diagnosen stilles ved klinisk undersøkelse. Hvis minst to av de tre kardinalsymptomene (hviletremor, hypokinesi og rigiditet) er til stede, har pasienten ”parkinsonisme”. Noen regner også postural ustabilitet som et kardinalsymptom. De fleste pasienter med parkinsonisme har Parkinsons sykdom, men noen (20-25 %) har andre typer hjernesykdommer.²

Hviletremor er ofte det første tegnet på at pasienten har sykdommen. Den er til stede når pasienten ikke bruker hendene, og kan minne om ”pille-trilling”. Etter hvert vil ofte denne skjelvingen føre til vansker med viljestyrte bevegelser. Rigiditet og hypokinesi gjør at alle bevegelser skjer langsommere enn normalt. Pasientene går med små og subbende skritt, og med en fremoverlent holdning. De mister lett balansen, og det blir vanskelig å begynne å gå eller å starte andre bevegelser. Stemmen blir svakere og ansiktet blir uttrykksløst; sikling forekommer på grunn av sjelden svelging.

I tillegg til kardinalsymptomene får pasientene også autonome forstyrrelser. Dette vises vanligvis i form av blant annet forstoppelse, sterk og hyppig vannlatingstrang, ortostatisk hypotensjon og forstyrrelser i temperaturreguleringssystemet. Psykiske symptomer med

kognitiv svikt og emosjonelle forandringer er vanlig. Omlag 50 % rammes av depresjon, og omtrent 40 % utvikler demens^{4,5}.

Sykdommen kan ikke helbredes, med medikamentell behandling bedrer symptomene. Effekten avtar imidlertid etter noen års behandling, og kan føre til motoriske komplikasjoner relatert til medikamentdosering (se også avsnitt 3.2.).

Samfunnets samlede kostnad forbundet med sykdommen er høy, selv om antall pasienter er begrenset. Sykdommen reduserer både fysiske og psykiske funksjoner, og påvirker livskvaliteten. Yngre pasienter vil etter hvert ikke lenger kunne være i arbeid, og særlig i sykdommens slutfase er det et stort behov for hjelp og pleie. Lundbeck viser i sin refusjonssøknad⁶ til ulike europeiske cost-of-illness-studier. Der beregnes en samlet direkte kostnad av Parkinsons sykdom til omlag 13 500 US\$, dominert av kostnader til sykehusinnleggelser, legebesøk, legemidler og hjemmetjenester.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Tilgjengelig medisinsk behandling er kun symptomatisk, og det er ikke definitivt dokumentert at den hindrer sykdomsprogresjonen. Det finnes ingen internasjonal konsensus om når medikamentell behandling skal startes, og med hvilke legemidler. Det er imidlertid vanlig å starte behandling først når pasienten har behov for det, for eksempel når sykdommen begynner å gå ut over sosiale funksjoner og evne til å utføre daglige gjøremål. Behandlingen bør startes og følges opp av nevrolog.

Vanligvis avtar effekten av legemidlene etter noen års bruk. Det kan oppstå ulike langtidsbivirkninger, men det første som melder seg er ofte at hver dose varer for kort. Etter en tid får enkelte pasienter brå og ofte uforutsigelig endringer i sykdomsstatus. Dette fenomenet kalles ”on-off” (av-på), der pasientene svinger mellom å være symptomfri (på) eller ha betydelige symptomer på sykdommen (av).

3.2.1 Aktuelle legemidler

Levodopa: Dette er den mest effektive behandlingen, og er foretrukket initial behandling av eldre pasienter. Levodopa omdannes (dekarboksyleres) til dopamin både perifert og i sentralnervesystemet. Dopamin kan imidlertid ikke passere blod-hjerne-barrieren. Levodopa gis derfor alltid sammen med dekarboksyylasehemmer (benserazid eller karbidopa), som hemmer den perifere metabolismen.

Langtidsbehandling med levodopa kan imidlertid by på problemer, og blant yngre pasienter er det ofte ønskelig å utsette levodopa-behandlingen. I refusjonssøknaden angis det at 50 – 70 % av pasientene vil oppleve bivirkninger som hemmer motoriske funksjoner etter 2-5 år med god effekt, en såkalt ”honeymoon period”. ”On-off”-fenomenet utvikles hos 25-50 % etter 5 år selv ved lave doser.^{7,8} Årsaken er den korte halveringstiden til levodopa (90-120 min). Også dyskinesier opptrer etter noen år.

Dosering av levodopa må prøves ut individuelt. Det finnes ulike formuleringer og styrker på markedet, tabletter, depottabletter og en gel til kontinuerlig intestinal administrering. Dosering er flere ganger daglig. Følgende preparater er tilgjengelig i Norge:

Benserazid/levodopa (Madopar)

Finnes i kapsler, tabletter, oppløselige tabletter og depotkapsler i ulike doser, alle i forholdet 1:4. Gjennomsnittlig dosering er i følge SPC 1 kapsel á 25/100 4-6 ganger daglig, men dosering er svært individuell og avhengig av sykdomstilstand og eventuell tilleggsbehandling. Depotkapslene er indisert hos pasienter med motoriske fluktasjoner ("on-off"-fenomenet), særlig når disse er relatert til store forskjeller i plasmakonsentrasjonen av levodopa ("peak dose dyskinesia" og "end of dose deterioration") og for å få bedre symptomlindring ved nattlig akinesi.

Karbidopa/levodopa (Sinemet)

Finnes i ulike styrker av tabletter og depottabletter, i forholdet 1:4 og 1:10 (karbidopa:levodopa). For pasienter som trenger mindre enn 750 mg levodopa per dag, kan tablettene i forholdet 1:4 brukes for å sikre at karbidopa-dosen blir tilstrekkelig høy (minst 70-100 mg). Pasienter som trenger større mengde levodopa, kan benytte tablettene i forholdet 1:10. Ulike styrker kan kombineres for å tilpasse behandlingen til hver enkelt pasient, dosering er 3-4 ganger daglig. Depotpreparatene er indisert til pasienter med "on-off"-syndrom for å redusere "off"-tiden.

Karbidopa/levodopa (Duodopa)

Duodopa er en gel til kontinuerlig intestinal administrasjon via sonde. Indikasjonen er fremskreden levodopafølsom Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktasjoner og hyper-/dyskinesi når andre tilgjengelige kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.

Dopaminagonister (DA): Hos yngre pasienter (under 70 år) er dette førstevalget. Effekten er ikke like uttalt som av levodopa, men de kan gis i monoterapi, og dermed utsette behovet for levodopa. Ny dokumentasjon kan tyde på at risikoen for motoriske fluktasjoner reduseres ved å bruke dopaminagonist og senere gi tillegg av levodopa, sammenlignet med å bruke levodopa fra behandlingsstart. Eldre pasienter opplever ofte bivirkninger av dopaminagonister, disse brukes derfor ikke som monoterapi/førstevalg i denne aldersgruppen. De brukes også ofte i kombinasjon med levodopa, dosen levodopa kan da ofte reduseres. Dopaminagonister stimulerer dopaminreseptorene i striatum og kan gjenopprette den neurokjemiske balansen i hjernen. Noen har lang halveringstid, som kan redusere "off"-tid. Det er også gjort undersøkelser som kan tyde på en neuroprotektiv virkning, men dette er ikke tilstrekkelig dokumentert.

Nyere studier tyder på at de nyere agonistene (ropinirol, pramipexol og kabergolin) er mer effektive enn bromokriptin. Det er ikke utført sammenlignende studier mellom de ulike dopaminantagonistene.⁹

Preparater: Bromokriptin (Parlodel), ropinirol (Requip), pramipexol (Sifrol) og kabergolin (Cabaser).

COMT-hemmere: Disse preparatene brukes som tilleggsbehandling hos pasienter som ikke stabiliseres av levodopa/dekarboksylasehemmer. De reduserer metabolismen av levodopa ved reversibel, spesifikk hemming av enzymet Katekol-O-metyltransferase (COMT), hovedsakelig perifert. Dette gir økt AUC for levodopa, og økt mengde levodopa tilgjengelig i hjernen. Dermed forlenges den kliniske responsen av levodopa. Det er vist at entakapon øker

”on”-tid, reduserer ”off”-tid og bedrer motoritet. Levodopa-dosen kan ofte reduseres når en COMT-hemmer tas i tillegg.

Preparater: Entakapon (Comtess) og tolkapon (Tasmar). Tasmar er nå tilbake på markedet etter å ha vært midlertidig suspendert på grunn av levertoksisitet.

Det finnes også et kombinasjonspreparat (Stalevo), som inneholder entakapon, levodopa og karbidopa i samme tablett.

MAO-B hemmere: Den eneste MAO-B hemmeren på markedet, utenom rasagilin, er selegilin. Dette preparatet kan brukes som monoterapi i tidlig fase og som tillegg til levodopaterapi eller annen parkinsonbehandling. Virkningsmekanismen er selektiv og irreversibel hemming av enzymet MAO-B. Forsinker nedbrytningen og hemmer gjenopptak av dopamin i presynaptiske dopaminreseptorer. Øker derved dopaminerg transmisjon i hjernen. Forsterker og forlenger effekten av levodopa. Lindrer parkinsonsymptomer i tidlig fase av sykdommen og forlenger tiden til det er nødvendig å igangsette levodopabehandling. Behandlingen muliggjør dosereduksjon (gjennomsnittlig 30 %) av levodopa.

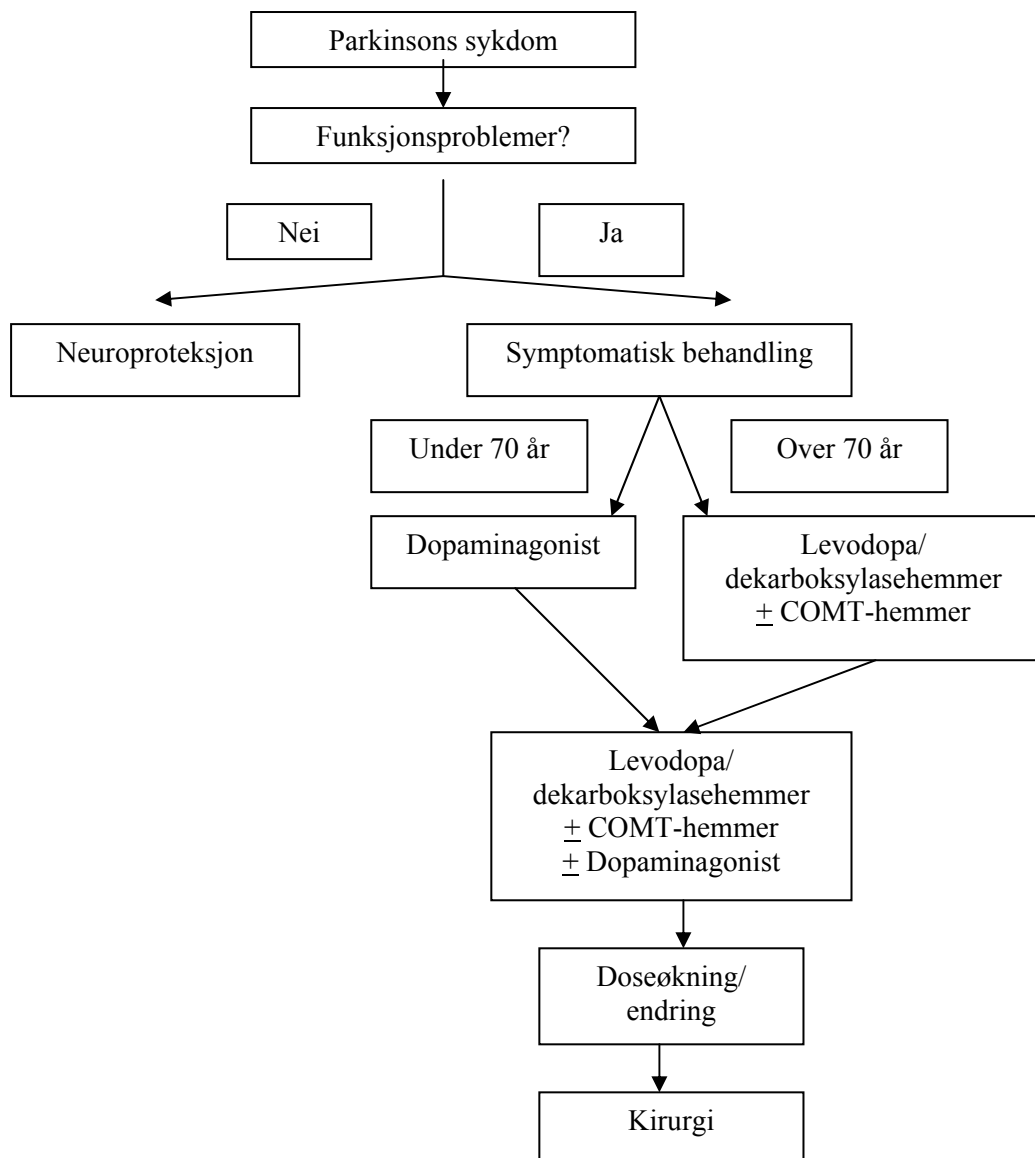
Studier tyder på at selegilin har en neuroprotektiv effekt, men dette er noe omdiskutert¹⁰. Det samme gjelder nytte/risikoforholdet, og hvorvidt det kan være en økt mortalitet forbundet med kombinasjonsbehandling med selegilin og levodopa^{10,11}. Interessegruppen for Parkinsons sykdom¹² anbefaler bruk av selegilin i tidlig, asymptomatisk fase av sykdommen, som neuroproteksjon. I tilleggshandling til levodopa, anføres at noen pasienter vil kunne ha nytte av selegilin mot forutsigbare motoriske komplikasjoner – men COMT-hemmere anbefales i første rekke i denne tilstanden.

Preparater: Selegilin og Eldepryl.

Antikolinergika: Biperiden (Akineton) og orfenadrin (Disipal). Disse preparatene er mest brukt ved antipsykotikainduert parkinsonisme, og er ikke anbefalt brukt ved Parkinsons sykdom.

Kirurgi kan være et alternativ særlig hos yngre pasienter, hvis medikamentell behandling ikke virker. Det settes strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier for å sikre gode resultat. Fysioterapi og regelmessig trening er nyttig for mange.

Figur 1 viser et generelt skjema for behandling av Parkinsons sykdom (etter figur 3 i refusjonssøknaden, Dossier Norway, s 27)



Figur 1 Behandling av Parkinsons sykdom

3.3 Effektmål i kliniske studier av legemidler til behandling av Parkinsons sykdom

The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Dette er det mest omfattende validerte måleverktøyet til bruk både i klinisk praksis og i kliniske studier, og er i økende grad betraktet som "gullstandard". Skalaen er bygd opp av fire dimensjoner: 1) Mental aktivitet, oppførsel og humør, 2) aktiviteter i dagliglivet, 3) motorikk og 4) komplikasjoner av behandlingen. Noen av dimensjonene er videre oppdelt i multiple verdier. Til sammen er det mulig å oppnå 199 poeng, der null poeng representerer ingen invalidisering, mens 199 er fullstendig invalidisert. Pasientene evalueres vha intervju.

The Clinical Global Evaluation Scale

Dette er en total evaluering av sykdommens alvorlighet og av forbedring eller forverring av symptomene ved Parkinsons sykdom.

The Modified Hoehn and Yahr rating scale

Med dette instrumentet plasseres pasientene i en av fem sykdomsgrader, der 1 er mildest og 5 er mest fremskreden.

24-timers dagbok

Pasientene loggfører sin "on/off" status med 30-minuttes intervall gjennom hele dagen. Tre tilstander kan velges mellom: "on", "on" uten dyskinesier og "off".

Livskvalitetsmål

PDQ39 (Parkinson's Disease Questionnaire) og PD-QUALIF er sykdomsspesifikke livskvalitetsinstrumenter. Førstnevnte er et 39-punkts spørreskjema med åtte dimensjoner. PD-QALIF er utviklet for bruk i kliniske studier som et tillegg til eksisterende effektmål. Det er et 33-punkts instrument med 7 dimensjoner, og mulighet for å kalkulere totalscore.

4 Behandling med rasagilin (Azilect)

Azilect inneholder virkestoffet rasagilin, og er indisert til behandling av Parkinsons sykdom; som monoterapi (uten levodopa) eller som tilleggsbehandling (med levodopa) hos pasienter med doseavhengige fluktuasjoner.

Rasagilin er en potent, irreversibel selektiv MAO-B-hemmer som kan gi økt ekstracellulært nivå av dopamin i striatum. Det forhøyde dopaminnivået, og derved den økte dopaminerge aktiviteten, er sannsynligvis årsaken til de fordelsaktige effektene av rasagilin sett i modeller for dopaminerg motorisk dysfunksjon.

4.1 Kliniske studier

I søknaden refereres det til tre studier som dokumenterer effekten av rasagilin. Disse vil vi kort beskrive i det følgende.

TEMPO-studien¹³

I 2002 publiserte Parkinson Study Group den første kontrollerte studien av rasagilin på mennesker (TEMPO-studien). Målsettingen med studien var å vurdere effektiviteten og sikkerheten av behandling med rasagilin i tidlig PD. Studien gikk over 26 uker, og 328 av 404 pasienter med tidlig stadium av Parkinson gjennomførte. Pasientene måtte ha minst to av kardinaltegnene og mindre enn 3 på Hoehn & Yahr-skalaen. De ble randomisert til tre grupper som fikk henholdsvis 1 mg rasagilin, 2 mg rasagilin og placebo. Hovedendepunktet var endring i total UPDRS sammenlignet med placebo. Den beste effekten kunne man observere på pasientene som fikk 1 mg rasagilin, der total UPDRS ble redusert med 4,20 enheter. For 2 mg-gruppen ble total UPDRS redusert med 3,56 enheter i forhold til placebo. Man kunne også observere en signifikant bedring av motorisk del av UPDRS, ADL-UPDRS (Aktiviteter i dagliglivet) og PD-QUALIF ved aktiv behandling i forhold til placebo. Konklusjonen man kan trekke fra denne studien, er at det ser ut til at rasagilin har signifikant effekt som monoterapi i et tidlig stadium av PD.

I 2004 kom oppfølgingsstudien¹⁴ til TEMPO. Pasientene ble fulgt i ytterligere et halvt år. Pasientene som hadde fått rasagilin i den første delen av studiet, fortsatte behandlingen med de samme dosene (hhv 1 mg og 2 mg). Placebo-gruppen gikk over til behandling med 2 mg rasagilin. Målsettingen med denne delen av studien var å vurdere om tidlig start med rasagilin

var gunstigere enn start seks måneder senere. 271 pasienter gjennomførte studien. Hovedendepunktet var også her total UPDRS, og man kunne observere en nedgang i dette endepunktet på 1,82 enheter for 1 mg-gruppen og 2,29 enheter for 2 mg-gruppen i forhold til gruppen som startet behandling med rasagilin på et senere tidspunkt. Pasienter som ble behandlet med rasagilin i 12 måneder viste mindre funksjonell tilbakegang enn pasienter som fikk utsatt behandlingen i 6 måneder. Dermed ser det ut til at rasagilin hemmer progresjonen av PD. I studien påpeker man imidlertid at studier av lengre varighet er nødvendig for å verifisere dette.

LARGO-studien¹⁵

LARGO-studien ønsket å se på tilfellet der rasagilin blir benyttet som tilleggsterapi kombinert med levodopa for pasienter med mer fremskreden sykdom og motoriske fluktuasjoner. Man ønsket også å se denne behandlingen i sammenheng med entakapon som tilleggsterapi til levodopa. 599 fluktuerende pasienter med minst to av kardinaltegnene, mindre enn 5 på Hoehn & Yahr-skalaen, motoriske fluktuasjoner minst én time hver dag i ”off”-tilstand og med evne til å holde nøyaktige 24-timers dagbøker deltok. Pasientene skulle også ta mellom 3 og 8 levodopadoser daglig. Studien gikk over 18 uker. Pasientene ble randomisert til tre grupper som fikk 1 mg rasagilin daglig, 200 mg entakapon til hver levodopadose eller placebo. Hovedendepunktet var endring i gjennomsnittlig total daglig ”off”-tid i forhold til starttidspunkt. Endepunktet ble målt ved å ta utgangspunkt i dagbøker skrevet hver halvtime i tre dager i forkant av legebesøk. Legebesøkene ble foretatt i uke 0, 6, 10, 14 og 18. Sammenlignet med placebo, ble gjennomsnittlig ”off”-tid redusert med 0,78 timer for gruppen som fikk rasagilin og 0,80 timer for gruppen som fikk entakapon. Konklusjonen man kunne trekke i denne studien var dermed at rasagilin reduserer tiden tilbrakt i ”off”-tid og øker ”on”-tiden. Rasagilin viste også signifikant bedre resultater enn placebo på de sekundære endepunktene Clinical Global Improvement og score på to subgrupper under UPDRS-skalaen. Effekten av rasagilin og entakapon var sammenlignbar, men studien hadde ikke styrke til å beregne forskjeller mellom de to virkestoffene. Tabell 1 oppsummerer effekten på ”off”- og ”on”-tid.

Tabell 1 Primære effektmål i LARGO-studien

	Adjusted mean change from baseline to treatment (SE)						
	Rasagiline (n=222)	Entacapone (n=218)	Placebo (n=218)	Rasagiline versus placebo (95% CI)	p-value	Entacapone versus placebo (95% CI)	p-value
Daily off-time (h)	-1.18 (0.15)	-1.20 (0.15)	-0.40 (0.15)	-0.78 (-1.18 to -0.39)	0.0001	-0.80 (-1.20 to -0.41)	<0.0001
Daily on-time without troublesome dyskinesia (h)	0.85 (0.17)	0.85 (0.17)	0.03 (0.17)	0.82 (0.36 to 1.27)	0.0005	0.82 (0.36 to 1.27]	0.0005
Daily on-time with troublesome dyskinesia (h)	0.23 (0.13)	0.18 (0.13)	0.14 (0.13)	0.09 (-0.28 to 0.46)	0.6209	0.04 (-0.32 to 0.41)	0.8157
Responder rate (number [%]) ^a	113 (51%)	99 (45%)	70 (32%)	2.5 [†] (1.62 to 3.85)	<0.0001	2.0 [†] (1.29 to 3.06)	0.0019

Assessments measured by entries in 24-h diaries. Off-time=period of poor overall function (ie, increasing signs of Parkinson's disease). On-time=period of good overall function and mobility.
 * Responders were defined as patients showing an improvement of 1 h or more in the change from baseline in mean total daily off-time. † Odds ratio.

PRESTO-studien¹⁶

Denne studien, som ble publisert i februar 2005, tar også for seg rasagilin som tilleggsterapi til levodopa. 472 pasienter med mer fremskreden PD og motoriske fluktuasjoner ble inkludert i studien. 414 av disse fullførte. Pasientene måtte klassifiseres til mindre enn 5 på den modifiserte Hoehn & Yahr-skalaen, ha minst 2,5 timer hver dag i "off"-tilstand, være over 30 år og ta minst 3 doser levodopa daglig. Studien gikk over 26 uker. Pasientene ble randomisert til tre grupper som fikk 0,5 mg rasagilin, 1 mg rasagilin og placebo. Hovedendepunktet var endring i total daglig "off"-tid i forhold til starttidspunkt. Endepunktet ble også her målt med utgangspunkt i pasientenes dagbøker. Sammenlignet med placebo, ble total daglig "off"-tid redusert med 0,49 timer for 0,5 mg-gruppen og 0,94 timer for 1 mg-gruppen. Konklusjonen man trakk fra studiet var at rasagilin bedret motoriske fluktuasjoner og PD symptomer hos pasienter behandlet med levodopa.

4.2 Bivirkninger

I det kliniske programmet for rasagilin ble 1360 pasienter behandlet i 2017 pasientår. I dobbeltblinde, placebokontrollerte studier ble 529 pasienter behandlet med rasagilin 1 mg/dag i 212 pasientår, og 539 pasienter fikk placebo i 213 pasientår.

I hhv monoterapi og tilleggsbehandlings-studier ble følgende vanlige (>1/100) bivirkninger rapportert med høyere frekvens i rasagilin-gruppen enn i placebo-gruppen:

Monoterapi (rasagilin vs. placebo)	Tilleggsbehandling (rasagilin vs. placebo)
Hodepine(14,1 % vs. 11,9 %),	Abdominalmerter (3,9 % vs. 1,3 %),
Influensalignende symptomer (6,0 % vs. 0,7 %)	Skader etter ulykker (primært fall) (8,2 % vs. 5,2 %)
Malaise (2,0 % vs. 0 %),	Nakkesmerter (1,6 % vs. 0,5 %)
Nakkesmerter (2,0 % vs. 0 %),	Postural hypotensjon (4,7 % vs. 1,3 %)
Allergiske reaksjoner (1,3 % vs. 0,7 %),	Forstoppelse (4,2 % vs. 2,1 %),
Feber (2,7 % vs. 1,3 %)	Oppkast (3,4 % vs. 1,0 %)
Angina pectoris (1,3 % vs. 0 %)	Anoreksi (2,1 % vs. 0,5 %)
Dyspepsi (6,7 % vs. 4 %),	Munntørret (3,4 % vs. 1,8 %)
Anoreksi (1,3 % vs. 0 %)	Artralgi (3,2 % vs. 1,3 %),
Leukopeni (1,3 % vs. 0 %)	Seneskjedefbetennelse (1,3 % vs. 0 %)
Artralgi (7,4 % vs. 4 %),	Vekttap (4,2 % vs. 1,5 %)
Artritt (2,0 vs. 0,7 %)	Dyskinesi (10,3 % vs. 6,4 %),
Depresjon (5,4 % vs. 2 %),	Dystoni (2,4 % vs. 0,8 %),
Vertigo (2,0 % vs. 0,7 %)	Unormale drømmer (2,1 % vs. 0,8 %),
Rhinit (2,7 % vs. 1,3 %)	Ataksi (1,3 % vs. 0,3 %)
Konjunktivitt (2,7 % vs. 0,7 %)	Utslett (2,6 % vs. 1,5 %)
Kontaktdermatitt (1,3 % vs. 0 %),	
Vesikulobulløst utslett (1,3 % vs. 0 %),	
Hudkreft (1,3 % vs. 0,7 %)	
Vannlatingsbesvær (1,3 % vs. 0 %)	

5 En legemiddeløkonomisk analyse av rasagilin (Azilect)

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Rasagilin er indisert for behandling av tidlig Parkinsons sykdom (PD) som monoterapi og i kombinasjon med levodopa for pasienter med end-of-dose fluktuasjoner i tilfeller med mer fremskreden sykdom. Rasagilin har nylig fått markedsføringstillatelse, og det har enda ikke vært mulig å foreta ad-hoc studier der man sammenligner legemiddelet med andre legemidler i medisinsk praksis i hver indikasjon. Man har kun hatt mulighet til å sammenligne dem i kliniske kontrollerte studier designet for markedsføringstillatelse.

Den legemiddeløkonomiske analysen tar for seg de to indikasjonene i to separate modeller. Den første tar for seg monoterapi, mens den andre ser på rasagilin som tilleggsterapi. Kun nydiagnostiserte eller nylig fluktuerende pasienter med PD inkluderes i modellene. Det vil si at man ikke forventer at pasienter som allerede har begynt behandling med et annet legemiddel skal bytte til rasagilin. Et tidsperspektiv på 5 år er benyttet i begge modellene.

Analysen diskuterer bare til en viss grad kostnadseffektiviteten av rasagilin. Dette gjøres ved å sammenligne kostnadene knyttet til mer eller mindre sammenlignbare legemidler med samme indikasjon. Analysen ser i større grad på de samlede budsjettmessige konsekvensene av å innvilge generell refusjon for rasagilin. En enkel modell benyttes til å sammenligne forventet reduksjon i helsebudsjettet. Apotekenes utsalgspris (AUP), døgndoser (DDD), forventet antall pasienter og forventede markedsandeler er benyttet som innsatsfaktorer. Forventet antall pasienter er beregnet ved å se på en årlig insidens på 0,015 % og data for befolkningstall i Norge. Forventede markedsandeler for DA, selegilin og entakapon forventes å være stabile i den neste femårsperioden. Rasagilins markedsandel baseres på forventet salg i den samme perioden. Det nevnes ikke hvordan disse antagelsene er fremkommet.

5.1.1 Rasagilin i tidlig stadium (monoterapi)

Rasagilin kan benyttes i et tidlig stadium av PD før dopaminerg behandling (levodopa og dopaminagonister (DA)) er igangsatt. Rasagilin erstatter ikke levodopa og DA, men kan benyttes til å utsette denne type behandling, og dermed utsette tidsrelaterte komplikasjoner knyttet til bruken av disse legemidlene.

Søknaden inneholder ingen fullstendig legemiddeløkonomisk analyse for denne indikasjonen. Dette begrunnes med mangel på et gyldig sammenligningsgrunnlag, mangel på tilgjengelig økonomisk informasjon, og begrenset målgruppe av pasienter i tidlig stadium av PD. Derfor er kun en budsjettmessig analyse som tar for seg konsekvensene på det nasjonale helsebudsjettet utført.

I søknaden antar man at 680 pasienter diagnostiseres med Parkinsons sykdom hvert år. Av disse får 90 % behandling for PD. 81 % av disse behandles med levodopa, mens de resterende 19 %, tilsvarende 116 pasienter, behandles med DA eller selegilin. I analysen antar man at rasagilin konkurrerer med DA eller selegilin om disse 116 pasientene hvert år. Man antar videre at rasagilin har en markedsandel på 10 % av dette markedet det første året etter introduksjon av legemiddelet. De påfølgende årene er denne andelen forventet å stige til 15 % det andre året, 20 % det tredje året, og 30 % det fjerde og femte året. Av de pasientene som

starter behandling med rasagilin og selegilin, går 31 % over til behandling med DA det første året, 54 % det andre året, 68 % det tredje året, og 77 % det fjerde året.

I analysen beregner man forventede kostnader knyttet til behandlingen av disse pasientene de neste 5 år. Man tar hensyn til forventet antall nydiagnostiserte pasienter, apotekenes utsalgspris per døgndose (AUP/DDD) og forventede markedsandeler for de ulike legemidlene. Analysen konkluderer med at innføringen av rasagilin som monoterapi med refusjon vil gi en liten økning i helsebudsjettet (0,5 mill det femte året).

Analysen peker på mangelen på sammenligningsgrunnlag når det gjelder bruken av rasagilin i monoterapi for PD i et tidlig stadium. I analysen antar man at innføringen av rasagilin vil føre til at markedsandelene til DA og selegilin vil reduseres med en like stor prosentvis andel. Man diskuterer imidlertid ikke hvorvidt dette er en realistisk antagelse. Man gir heller ingen konklusjon på om den kliniske effekten av rasagilin er sammenlignbar med effekten av DA eller selegilin. Det finnes ingen studier som sammenligner disse legemidlene. Uten direkte sammenligning kan man vanskelig ta stilling til hvorvidt rasagilin er et kostnadseffektivt alternativ til andre legemidler. En budsjettanalyse kan ikke erstatte en kostnadseffektivitetsanalyse.

Legemiddelverket mener derfor at refusjonssøknaden ikke oppfyller kravene i legemiddelforskriften § 14-13 d, med hensyn til bruk av rasagilin som monoterapi.

5.1.2 Rasagilin ved mer fremskreden sykdom (tilleggsterapi)

Rasagilin er også indisert for behandling av mer fremskreden PD, som tilleggsbehandling til levodopa hos pasienter med end-of-dose motoriske fluktuasjoner. Den vanligste tilleggsmedisinen benyttet av fluktuerende pasienter i de fleste land, også i Norge, er COMT-hemmere. Entakapon er den hyppigst forskrevne COMT-hemmeren, og er i tillegg anbefalt til pasienter med motoriske fluktuasjoner. LARGO-studien sammenligner entakapon, rasagilin og placebo, og viser at rasagilin er terapeutisk ekvivalent til entakapon for denne type pasienter. Derfor sammenligner man rasagilin og entakapon i den legemiddeløkonomiske analysen.

Analysen ser på pasienter i den første perioden av levodopa-behandlingen. Det er om lag 2000 slike pasienter i Norge i dag. Man antar at om lag 10 % av ikke-fluktuerende pasienter vil utvikle motoriske fluktuasjoner hvert år. Det betyr at man vil observere omtrent 200 nylig fluktuerende pasienter i Norge hvert år. I analysen antar man at det er disse 200 pasientene som vil være aktuelle for behandling med entakapon eller rasagilin. Man antar videre at markedsandelen for rasagilin vil være 15 % det første året, 20 % det andre året, 30 % det tredje året, og 40 % det fjerde og femte året.

Med utgangspunkt i en kostnadsminimeringsanalyse beregner refusjonssøker at rasagilin vil være et kostnadseffektivt alternativ til entakapon, og at forskrivning av rasagilin med generell refusjon vil føre til en reduksjon i kostnadene knyttet til å behandle pasienter med motoriske fluktuasjoner de neste fem årene.

Rasagilin er den andre MAO-2-hemmeren på markedet, det kunne i så måte vært aktuelt å sammenligne med selegilin. Som beskrevet i avsnitt 3.2.1, er dette virkestoffet mer å anbefale i en tidlig fase av sykdommen enn som tilleggsterapi. Norske og internasjonale

behandlingsretningslinjer anbefaler bruk av COMT-hemmere ved fluktuasjoner og motoriske forstyrrelser pga levodopa. På bakgrunn av dette synes det rimelig å velge entakapon som sammenligningsalternativ.

Man benytter som nevnt LARGO-studien til å sammenlikne den kliniske effekten av rasagilin med den tilsvarende effekten av entakapon. Studien viser at rasagilin ser ut til å være minst like effektiv som entakapon. Dette rettfærdiggjør bruken av en enkel kostnadsminimeringsanalyse når man sammenligner kostnadene knyttet til bruken av entakapon og rasagilin som tilleggsterapi ved mer fremskreden sykdom.

5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

5.2.1 Helseeffekt ved tilleggsterapi

Som allerede nevnt i punkt 5.1, er analysen knyttet til tilleggsterapi i mer fremskreden sykdom basert på LARGO-studien.

Denne studien viser at rasagilin som tilleggsterapi gir signifikant effekt i forhold til placebo. Effekten vises som redusert ”off”-tid og en økning i ”on”-tid uten plagsomme dyskinesier (se tabell 1), og var tydelig allerede etter 6 uker. En liten, men signifikant reduksjon i levodopadose ble registrert (omlag 3 %). Analyser av score på UPDRS-skalaen viser at rasagilin gir signifikant bedring på subparametrene motoritet i ”on”-status og aktivitet i dagliglivet (ADL) i ”off”-status. ”Clinical Global improvement”-score var signifikant i forhold til placebo.

I LARGO-studien var effekten av rasagilin like god hos eldre som hos yngre pasienter, og var heller ikke påvirket av hvorvidt pasienten får DA eller ikke. Dette kan tyde på at rasagilin kan være et godt alternativ for pasienter som ikke tolererer DA, eller de som opplever fluktuasjoner selv med kombinasjonsbehandling levodopa + DA.

Studiens varighet er kun 18 uker, noe som kan forsvares med hensynet til de placebokontrollerte pasientene. En langtidsstudie, der rasagilin sammenlignes med alternativ behandling, ville vært ønskelig med tanke på sykdommens kroniske natur. Det er usikkert om effekten vil vedvare, og om langtidsbruk vil avsløre nye bivirkninger. TEMPO-studien som gikk over 12 måneder, viser dog at preparatet var godt tolerert gjennom hele studien.

LARGO-studien viser også at rasagilin og entakapon er sammenlignbare når det gjelder klinisk effekt, selv om studien ikke var designet med tanke på å sammenligne effekten av disse to virkestoffene. Det synes likevel som om rasagilin er minst like effektivt som entakapon når det gjelder reduksjon av ”off”-tid, og sannsynligvis bedre når det gjelder motorisk kontroll i ”off”-tid. Rasagilins varighet er også lenger enn entakapon, blant annet på grunn av lengre halveringstid og irreversibel hemming av MAO-B. Rasagilin gir også en fordel fremfor entakapon i det at dosering er én tablett daglig, uavhengig av dose og doseringsintervall av levodopa. Entakapon må tas med hver levodopadose. Den kliniske effekten av entakapon som tilleggsbehandling er tidligere demonstrert i flere placebokontrollerte studier, men det er ikke utført andre studier der entakapon er sammenlignet med andre behandlingsalternativer.

5.2.2 Helseeffekt ved monoterapi

Effekten av rasagilin som monoterapi er vist i TEMPO-studien. Resultatene viser at rasagilin gir signifikant reduksjon i UPDRS sammenlignet med placebo. Dette tyder på at initiering av levodopa- eller DA-behandling kan utsettes. Dette er imidlertid ikke dokumentert, og rasagilin er heller ikke sammenlignet med alternativ monoterapi-behandling. Refusjonssøknaden inneholder heller ingen indirekte sammenligning av rasagilin og annen behandling for denne indikasjonen. Det er derfor vanskelig å konkludere med hvorvidt rasagilin er et klinisk relevant alternativ til dagens behandlingsalternativer i tidlig fase av Parkinsons sykdom.

5.3 Søknadens kostnadsperspektiv

Analysen er basert på direkte kostnader knyttet til prisen på de ulike legemidlene. I kapittel 2 i den legemiddeløkonomiske analysen ser man på andre kostnader knyttet til sykdommen. Disse er imidlertid ikke inkludert i beregningene og budsjettanalysen. Kostnader knyttet til legemidler er de eneste kostnadene som er inkludert i beregningene. Analysen sammenligner de forskjellige behandlingsalternativene ved å sammenlikne prisene (AUP) på de ulike legemidlene. Søknadens kostnadsperspektiv blir dermed Folketrygdens.

5.4 Sensitivitetsanalyse og diskontering

Sensitivitetsanalyse og diskontering er ikke nevnt i analysen. Diskontering er ikke nødvendig i enkle kostnadsminimeringsanalyser, det vurderes derfor som akseptabelt at dette er utelatt. En sensitivitetsanalyse i budsjettanalysen, der man hadde tatt hensyn til usikkerheten knyttet til blant annet markedsandeler, priser og antall pasienter kunne med fordel vært inkludert.

5.5 Oppsummering av de økonomiske nøkkeldata

Når det gjelder bruk av rasagilin i monoterapi, har ikke refusjonssøker foretatt noen analyse av preparatets kostnadseffektivitet. Det er kun gjort en beregning som viser at bruk av rasagilin vil medføre en merutgift på legemiddelbudsjettet for denne indikasjonen. Dette er ikke et tilstrekkelig grunnlag for å vurdere hvorvidt rasagilin monoterapi er en refusjonsverdig behandling.

Når det gjelder tilleggsbehandling ved mer fremskreden sykdom, har refusjonssøker beregnet at kostnadene knyttet til behandling med entakapon overstiger kostnadene knyttet til behandling med rasagilin. Siden rasagilin er terapeutisk ekvivalent til entakapon for denne type pasienter, tilsier dette at rasagilin kan være et kostnadseffektivt alternativ ved denne indikasjonen.

I den legemiddeløkonomiske analysen er følgende kostnader lagt til grunn, basert på et forbruk av én DDD per dag:

Apotekenes utsalgspris (AUP)			
	Entakapon (Comtess) 200 mg, 100 tabl	Levodopa/COMT-I (Stalevo) 150/37,5/200 mg, 100 tabl	Rasagilin (Azilect) 1 mg, 28 tabl
Kostnad per pakke (NOK)	612,20	1198,60	1087,20
Kostnad per måned* (NOK)	1530,50	1150,80	1164,86

I denne sammenhengen er det imidlertid vanskelig å foreta en sammenligning mellom de forskjellige preparatene basert på DDD. DDD er et statistisk mål som ikke nødvendigvis reflekterer den anbefalte eller forskrevne daglige dose, og individuelle doser avviker ofte fra DDD. Man vil i hvert enkelt tilfelle måtte ta hensyn til individuelle karakteristika (f eks alder og vekt) og farmakokinetiske egenskaper. Når det gjelder Parkinsons sykdom, blir avgjørelser knyttet til behandling i stor grad tatt på individuelt grunnlag, og DDD vil i denne sammenheng kun være et statistisk mål som ikke er representativt for faktiske doseringer.

Dersom man ser på tilfellet der rasagilin blir brukt i tillegg til levodopa ved mer fremskreden sykdom, er det naturlig å sammenligne rasagilin/levodopa-kombinasjonen med entakapon/levodopa-kombinasjonen. Det er rimelig å anta at pasienter som er aktuelle for denne behandlingen tar mellom 3 og 10 doser levodopa daglig, basert på doseringsanbefaling i preparatomtalene for levodopa/dekarboksylasehemmere og kliniske studier av entakapon som tilleggsbehandling.^{17,18,19} Pasientene som er aktuelle for denne behandlingen kjennetegnes også ved at de har fluktuasjoner, fordi hver dose levodopa varer kortere med tiden. Det er derfor sannsynlig at pasientene tar større mengder levodopa fordelt på flere doseringer per dag enn pasienter som er i en tidligere fase av sykdommen.

Rasagilin tas en gang om dagen, uavhengig av antall doser levodopa, mens entakapon tas i kombinasjon med hver levodopadose. Det vil si at man tar en dose entakapon til hver levodopadose. Vi antar videre at kostnaden knyttet til behandling med levodopa er den samme for rasagilin og entakapon, det betyr at antallet levodopadoser ikke påvirkes av valg av tilleggspreparat. Det er vist i flere studier at ved bruk av entakapon som tilleggsbehandling^{18,19}, kan levodopadosen reduseres. I LARGO-studien reduseres levodopadosen med hhv 24 mg og 19 mg/dag for rasagilin og entakapon – fra en gjennomsnittlig baselinedosering på 722 mg og 706 mg daglig. Det er derfor rimelig å tro at levodopadosen vil reduseres i samme grad uavhengig av om det legges til entakapon eller rasagilin.

AUP per enhet entakapon (Comtess 200 mg) er NOK 9,97, mens AUP per enhet rasagilin (Azilect 1 mg) er NOK 36,57. Videre antas det at rasagilin er terapeutisk ekvivalent til entakapon.

	levodopa/dh (gjennomsnitt alle styrker)	entakapon (Comtess 200 mg)	levodopa/entakapon (Stalevo, alle styrker)	rasagilin (Azilect 1 mg)
AUP/tablett (NOK)	2,03	9,97	11,72	36,57

Legemiddelkostnadene per dag vil da være avhengig av antall tabletter levodopa (evt Stalevo), og antall doseringer per dag:

Kombinasjon	AUP/dag			
	x3	x4	x5	x6
doser/dag levodopa				
Stalevo	35,16	46,88	58,60	70,32
Levodopa* + entakapon	36,00	48,00	60,00	72,00
Levodopa* + rasagilin	42,66	44,69	46,72	48,75

*basert på én tablett per dosering. I praksis kan det tenkes at det tas flere tabletter per dosering.

Dersom antallet levodopadoser er høyt, vil det være mer kostnadseffektivt å bruke rasagilin som tilleggsmiddel fordi kostnaden per dag knyttet til entakapon vil overstige kostnaden knyttet til rasagilin når antallet entakapon-doser øker. Mer spesifikt kan vi si at dersom antall levodopa-doser per døgn er høyere enn 3,67, vil det være mer kostnadseffektivt å behandle med rasagilin fremfor entakapon. LARGO-studien tar utgangspunkt i at pasientene i gjennomsnitt tar mellom 4,7 og 4,8 levodopa-doser daglig. Dersom man antar at dette er representativt for de pasientene som er aktuelle for behandling med rasagilin, vil behandling med rasagilin være mer kostnadseffektivt enn behandling med entakapon.

5.6 Egen helseøkonomisk vurdering

Grunnet manglende sammenligningsgrunnlag for den kliniske effekten av rasagilin ved monoterapi i tidlig stadium av sykdommen, er det vanskelig å argumentere for at refusjon for denne indikasjonen vil være å anbefale både klinisk og kostnadsmessig.

Når det gjelder behandling med rasagilin i tillegg til levodopa ved mer fremskreden sykdom, kan man, i samsvar med diskusjonen ovenfor, argumentere for at refusjon vil være kostnadseffektivt i den grad det er riktig at antall levodopa-doser overstiger 3,67 per dag.

6 Diskusjon

Rasagilin har indikasjon for behandling av Parkinsons sykdom både som monoterapi i et tidlig stadium av sykdommen, og som tilleggshandling ved siden av levodopa i et senere stadium av sykdommen. Tilgjengelig medisinsk behandling for Parkinsons sykdom er kun symptomatisk. Dette gjelder også behandling med rasagilin. Refusjonssøker ønsker å søke om refusjon for behandling i begge indikasjonene. Søknaden tar utgangspunkt i tre studier, i denne rapporten omtalt i kapittel 4 som TEMPO-, LARGO- og PRESTO-studien. Førstnevnte tar for seg tilfellet der rasagilin benyttes som monoterapi i tidlig stadium, mens de to sistnevnte ser på rasagilin som tilleggsterapi til levodopa.

I TEMPO-studien blir behandling med rasagilin sammenlignet med placebo, og det vises at rasagilin har en signifikant effekt over placebo i monoterapi. Søknaden tar utgangspunkt i denne studien og ser på forventede budsjettkonsekvenser av å innføre refusjon for rasagilin.

En slik analyse kan imidlertid ikke erstatte en legemiddeløkonomisk analyse. Legemiddelverket savner en sammenligning med andre medikamenter som tar for seg både kostnader og effekter i denne indikasjonen, og kan ikke se at søknaden har vist at rasagilin er kostnadseffektivt i monoterapi. På bakgrunn av dette, gis rasagilin ikke refusjon i indikasjonen monoterapi i et tidlig stadium av Parkinsons sykdom.

LARGO- og PRESTO-studiene ser på rasagilin som tilleggsbehandling i kombinasjon med levodopa i senere stadium av Parkinsons sykdom. LARGO-studien foretar en direkte sammenligning med entakapon, mens PRESTO-studien er en placebo-kontrollert studie. Entakapon er den hyppigst forskrevne COMT-hemmeren, og er anbefalt til pasienter med motoriske fluktuasjoner. Derfor finner vi at sammenligning med entakapon i dette tilfellet er hensiktsmessig. LARGO-studien viste at effekten av rasagilin og entakapon var sammenliknbar, men hadde ikke styrke til å beregne forskjeller mellom de to virkestoffene. Refusjonssøker tar utgangspunkt i en kostnadsminimeringsanalyse, og beregner at rasagilin vil være et kostnadseffektivt alternativ til entakapon.

Refusjonssøker tar utgangspunkt i DDD som mål på dosering. I tilfellet med Parkinsons sykdom kan dette være problematisk da behandling i stor grad baseres på individuell vurdering i hvert tilfelle. DDD vil kun være et statistisk mål på beregnet gjennomsnittsdose for den vanligste indikasjonen, og Legemiddelverket ønsker å understreke problematikken knyttet til dette. Som et alternativ til diskusjon om DDD, er en diskusjon og vurdering av den anbefalte doseringen slik den fremstår i SPC og retningslinjer fra det medisinske fagmiljøet å foretrekke.

Legemiddelverket ser likevel at rasagilin vil kunne være et kostnadseffektivt alternativ til entakapon, noe avhengig av antall doser levodopa per dag. Refusjon for rasagilin for denne indikasjonen vil også gi små konsekvenser på samlede kostnader knyttet til behandling av Parkinsons sykdom. Da rasagilin kun er funnet refusjonsverdig som et alternativ til entakapon som tilleggsbehandling, gis Azilect refusjon med samme vilkår som er knyttet til Comtess (entakapon).

7 Konklusjon

Statens Legemiddelverk har, på bakgrunn av at tilleggsbehandling med rasagilin er vist å være et kostnadseffektivt alternativ til entakapon, vedtatt at rasagilin (Azilect) godkjennes for pliktmessig refusjon etter § 9 pkt 16 litra d) med følgende refusjonsvilkår:

Refusjon for rasagilin (Azilect) gis kun for behandling i kombinasjon med levodopa/dekarboksylasehemmer hos pasienter med fluktuerende Parkinsons sykdom og motoriske "end-of-dose"-fluktuasjoner som ikke kan stabiliseres med levodopa/dekarboksylasehemmer.

Refusjonssøknaden oppfyller ikke kravet om at effekt og kostnad skal stå i et rimelig forhold når det gjelder indikasjonen monoterapi i et tidlig stadium av Parkinsons sykdom. På bakgrunn av dette innvilges ikke refusjon for denne indikasjonen.

Statens legemiddelverk, 2006-03-03

Erik Hviding
seksjonssjef

Lea Gjønnes
forsker

Guro Lindland
forsker

8 Referanser

1. Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994; 36: 659-61.
2. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004, s 230
3. Refusjonssøknaden, Dossier Norway, s 16
4. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229-37.
5. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 363-75
6. Refusjonssøknaden, Dossier Norway, s 10
7. Hely MA, Morris JG, Reid WG, et al. The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 903-10.
8. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate- release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. *Neurology* 1999; 53: 1012-19.
9. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363: 1783-93
10. Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004; 329: 593-6.
11. Ben-Shlomo Y, Bhatia K. Using monoamine oxidase type B inhibitors in Parkinson's disease. *BMJ* 2004; 329: 581-2
12. Interessegruppen for Parkinsons sykdom i Norge: http://www.parkinson-gruppen.org/frame_behandlingsanbefaling.html
13. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002 Dec;59(12):1937-43.
14. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004 Apr;61(4):561-6.
15. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005 Mar 12-18;365(9463):947-54.

-
16. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol*. 2005 Feb;62(2):241-8.
17. Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, Widner H, Ostergaard K, Holopainen A; TC-INIT Study Group. Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease: Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess/Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. *Eur Neurol*. 2005;53(4):197-202.
18. Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Aug;74(8):1071-9.
19. Gershanik O, Emre M, Bernhard G, Sauer D. Efficacy and safety of levodopa with entacapone in Parkinson's disease patients suboptimally controlled with levodopa alone, in daily clinical practice: an international, multicentre, open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Sep;27(6):963-71.