

Adresseinformasjon fylles inn ved ekspedering. Se mottakerliste nedenfor.

Deres ref.: **Dato:** **Vår ref.:** **Saksbehandler:**
 26.01.2021 20/07436-7 Kirsti Hjelme

REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til deres dokumentasjon innsendt 04-05-2020 i forbindelse med vurdering av forhåndsgodkjent refusjon for levodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon) etter folketrygdloven § 5-14, jf. blåreseptforskriften § 2 og legemiddelforskriften kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-8, er levodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens §§ 2, jf. 1b med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Behandling av fremskreden Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyperkinesi eller dyskinesi, når andre tilgjengelige perorale kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
N87	Parkinsonisme		-	G20	Parkinsons sykdom		-
				G21	Sekundær parkinsonisme		
<u>Vilkår:</u> -							

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 525575

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

Vedtaket gjelder kun den bruken av legemidlet som er metodevurdert. Eventuelle andre bruksområder/ indikasjoner er ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med følgende priser, jf. legemiddelforskriften § 14-9:

Varenummer	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP	AUP	Refusjonspris
525575	20 mg/ml / 5 mg/ml / 20 mg/ml	7 x 47 ml	6436,00	8282,40	8282,40

Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for levodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon) ikke skal være høyere enn maksimalpris/ refusjonspris/ trinnpris for referansealternativet. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/ eller referansealternativet, vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften kapittel 12 legges til grunn.

Vedtaket trer i kraft 15-02-2020. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premisene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1b er oppfylt.

Statens legemiddelverk har gjennomført en metodevurdering.

Lecigon

Lecigon intestinalgel har markedsføringstillatelse til behandling av fremskreden Parkinsons sykdom med uttalte motoriske fluktuasjoner og hyperkinesi eller dyskinesi, når andre tilgjengelige perorale kombinasjoner av legemidler mot Parkinsons sykdom ikke har gitt tilfredsstillende resultater.

Lecigon er en kombinasjon av levodopa, karbidopa og entakapon. Symptomer på Parkinsons sykdom skyldes mangel på dopamin i corpus striatum. Levodopa er en metabolsk forløper til dopamin, og passerer blod-hjernebarrieren og lindrer symptomer ved sykdommen. Karbidopa er en dekarboksylasehemmer og entakapon er en katekol-O-metyltransferase (COMT)-hemmer. Disse hemmer perifer nedbrytningen av levodopa slik at mer levodopa er tilgjengelig for hjernen.

Lecigon gis som kontinuerlig intestinal infusjon via en bærbar doseringspumpe. Denne er koblet til en sonde som er operert inn i øvre del av tynntarmen via bukveggen. Lecigon intestinalgel ligger i sylinderrampuller som monteres på pumpen. En sylinderrampulle (47 ml gel) inneholder 940 mg levodopa, 235 mg karbidopamonohydrat og 940 mg entakapon.

Dosen justeres individuelt til optimal klinisk respons for den enkelte pasient. Dette innebærer å maksimere den tiden i løpet av dagen der dopaminkonsentrasjonen er innenfor det terapeutiske vinduet og pasienten er bevegelig ("On"-tid) og å minimere antall og varighet av "Off"-episoder der parkinsonsymptomer dominerer. Den totale døgndosen av Lecigon består av tre individuelt innstilte doser: bolusdose om morgenen, kontinuerlig vedlikeholdsdose og ekstra bolusdoser. Behandling er vanligvis begrenset til når pasienten er våken. Dersom det er medisinsk begrunnet, kan Lecigon administreres i opptil 24 timer/døgn. Maksimal anbefalt daglig dose er 100 ml, som tilsvarer 2000 mg levodopa, 500 mg karbidopamonohydrat og 2000 mg entakapon.

Komparator

Dagens behandlingalternativer ved avansert Parkinsons sykdom er dyp hjernestimulering (DBS) via elektroder som er operert inn i hjernen, kontinuerlig tilførsel av apomorfin (en dopaminagonist) via subkutan pumpe og Duodopa intestinalgel (levodopa og karbidopa i kombinasjon).

Duodopa intestinalgel inneholder to av virkestoffene i Lecigon (levodopa og karbidopa). Lecigon inneholder COMT-hemmeren entakapon i tillegg. Ellers har Duodopa og Lecigon samme indikasjon og samme administrasjonsvei. Det kirurgiske inngrepet for å plassere en sonde i tynntarmen gjøres ved samme teknikk. Duodopa intestinalgel ble innvilget forhåndsgodkjent refusjon fra 15-01-2020¹. Lecigon vurderes å være aktuell behandling for de samme pasientene som Duodopa. Duodopa er derfor valgt som komparator i metodevurderingen.

Pumpen til Lecigon er mindre i størrelse og vekt enn pumpen til Duodopa. Dette kan være en fordel når pasienten skal bære pumpen inntil kroppen gjennom dagen.

Effekt og bivirkninger

LSM-003 (NCT02448914) er eneste kliniske studie med Lecigon, og er også den studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til Lecigon. Dette er en åpen, randomisert studie med crossover-design som sammenlignet plasmanivåer av levodopa ved kontinuerlig intestinal infusjon (14 timer) av hhv. Lecigon og Duodopa hos 11 pasienter med avansert Parkinsons sykdom. Alle pasientene fikk i randomisert rekkefølge Lecigon og Duodopa i to påfølgende dager. Lecigon viste en statistisk signifikant høyere biotilgjengelighet av levodopa sammenlignet med Duodopa ($AUC_{0-14 \text{ timer}}/\text{dose}$, forhold: 1,38; 95 % konfidensintervall [KI]: 1,26–1,51). Dette er som forventet siden Lecigon inneholder entakapon, som reduserer den perifere metabolismen av levodopa. Ifølge preparatomtalen for Lecigon kan det derfor være nødvendig å redusere den totale daglige dosen av Lecigon med gjennomsnittlig 20–35 % sammenlignet med pasientens tidligere dose av levodopa og karbidopa uten COMT-hemmere. Gjennomsnittlig total dose levodopa som ble administrert i LSM-003-studien var 875 mg ved Lecigon-behandling og 1142 mg ved Duodopa-behandling.

Forventet effekt og sikkerhetsprofil for Lecigon er utover dette basert på tilgjengelige data for Duodopa og for peroral behandling med levodopa/karbidopa/entakapon.

Hyppige legemiddelrelaterte bivirkninger er kvalme og dyskinesi. Bivirkninger relatert til sondeutstyr og kirurgisk inngrep forekommer også hyppig, som bl.a. abdominale smerter og komplikasjoner ved innsetting av sondeutstyret.

Kostnadsminimeringsanalyse

Innsendt analyse fra NordicInfu Care AB er en kostnadsminimeringsanalyse av Lecigon vs. Duodopa.

I analysen inkluderes kun legemiddelkostnader for Lecigon og Duodopa. Andre kostnader antas å være like mellom behandlingene. Det er leverandøren som dekker kostnadene for pumpe og sonde.

En sylinderrampulle Lecigon (47 ml) inneholder 940 mg levodopa. En kassett Duodopa (100 ml) inneholder 2000 mg levodopa.

¹ Refusjonsrapport Duodopa:

https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/D/Duodopa_parkinsons%20sykdom_2019.pdf

I kostnadsminimeringsanalysen har NordicInfu Care lagt til grunn doseringene som ble brukt i LSM-003-studien, 875 mg/dag (44 ml) for Lecigon og 1142 mg/dag (57 ml) for Duodopa. Kostnader for legemiddelsvinn er inkludert.

I innsendt kostnadsminimeringsanalyse fra NordicInfu Care er total årlig legemiddelkostnad estimert til i overkant av 365 000 NOK for Lecigon og 320 000 NOK for Duodopa, dvs. en merkostnad for Lecigon på om lag 45 000 NOK per pasient per år. Analysen var basert på de gjeldende maksimalprisene (maks AUP) ved tidspunktet for innsendelse av dokumentasjon fra NordicInfu Care, hhv. 8 889,00 NOK per pakning for Lecigon og 7 779,40 NOK per pakning for Duodopa.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket vurderer at det er sannsynliggjort at effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for Lecigon og Duodopa, og at forutsetningen for en kostnadsminimeringsanalyse er oppfylt.

I kostnadsminimeringsanalysen har NordicInfu Care lagt til grunn doseringene som ble brukt i LSM-003-studien, 875 mg/dag (44 ml) for Lecigon og 1142 mg/dag (57 ml) for Duodopa. Ved disse doseringene vil det i praksis være nødvendig å bruke 1 sylinderrampulle Lecigon (47 ml) og 1 kassett Duodopa (100 ml) per dag. På grunn av holdbarheten etter åpning (24 timer for Lecigon og 16 timer for Duodopa), må pasienten bytte til en ny sylinderrampulle/kassett neste dag, og eventuelle rester må kastes. Legemiddelverket er derfor enig i at kostnader for svinn inkluderes i analysen, slik NordicInfu Care har gjort. Dette reflekterer den legemiddelkostnaden folketrygden vil yte stønad til.

Det er imidlertid usikkert om studiedoseringene av Lecigon og Duodopa i LSM-003-studien er overførbare til norsk klinisk praksis. Studien inkluderte kun 11 pasienter. Hvis en pasient bruker lavere dosering enn studiedosering, vil dette ikke påvirke legemiddelkostnaden siden pasienten likevel må bruke én sylinderrampulle/kassett per dag. Innlevert basecase fra NordicInfu Care representerer derfor den lavest mulige legemiddelkostnaden per dag for hhv. Lecigon og Duodopa.

Legemiddelverket mener at merkostnaden for Lecigon sammenlignet med Duodopa kan bli høyere enn dette i klinisk praksis, av følgende grunner:

- Ved bruk av studiedosering er det mindre legemiddel til overs i Lecigon sylinderrampullen (3 ml, 60 mg levodopa) enn i Duodopa-kassetten (43 ml, 860 mg levodopa). En pasient som trenger høyere dosering enn studiedosering kan derfor tenkes å fortsatt klare seg med 1 kassett Duodopa per dag, men vil trenge mer enn 1 sylinderrampulle Lecigon per dag.
- NordicInfu Care har levert data på bruk av Lecigon i Sverige som viser at doseringen av Lecigon var høyere i svensk klinisk praksis enn i LSM-003-studien. Lecigon fikk markedsføringstillatelse i Sverige i andre kvartal 2019, og ifølge NordicInfu Care behandles 98 pasienter med Lecigon i Sverige per desember 2020. De første 40 pasientene ble fulgt opp ekstra, med særlig fokus på dosering. «End of titration»-dose av levodopa var 964 mg (gjennomsnitt) og 945 mg (median) for pasienter som fikk Lecigon 16 timer/dag, mens dosering ved oppfølging ett år senere var 943 mg levodopa (gjennomsnitt). I LSM-003-studien var doseringen 875 mg (gjennomsnitt). Dataene viser også at minst halvparten av pasientene i svensk klinisk praksis trengte mer enn 1 sylinderrampulle Lecigon per dag, siden median «end of titration»-dose var 945 mg og hver sylinderrampulle inneholder 940 mg levodopa.
- Ifølge preparatomtalene er maksimal anbefalt daglig dose 100 ml (2,13 sylinderrampuller) for Lecigon og 200 ml (2 kassetter) for Duodopa. Ved maksimal dosering kan det antas at hver Lecigon-sylinderrampulle kan brukes opp innenfor holdbarhetstiden på 24 timer, dvs. at det ikke

blir svinn. Merkestnad for Lecigon er om lag 140 000 NOK (maks AUP uten mva., opprinnelige priser) per pasient per år ved maksimal dosering.

Legemiddelverket har i e-post av 11-12-2020 til NordicInfu Care informert om at prisen for Lecigon må reduseres til et nivå tilsvarende prisen for Duodopa for at forhåndsgodkjent refusjon skal kunne innvilges. NordicInfu Care har på bakgrunn av dette tilbudt en redusert maksimalpris for Lecigon. Legemiddelverket har samtidig revurdert maksimalprisen for Duodopa, og ny maksimalpris gjelder fra 01-03-2021. Oppdaterte legemiddelpriser for Lecigon og Duodopa er vist i tabellen under.

Legemiddel	Styrke	Pakning	Maks AUP	Maks AUP uten mva	Pris per enhet uten mva
Lecigon	20 mg/ml	7 x 47 ml	8 282,40	6 625,92	946,56
	5 mg/ml				
	20 mg/ml				
Duodopa*	20 mg/ml	7 x 100 ml	8 427,00	6 741,60	963,09
	5 mg/ml				

*Vedtatt maksimalpris gjeldende fra 01-03-2021. Maks AUP per januar 2021 er 7 779,40.

Med oppdaterte maksimalpriser for Lecigon og Duodopa, er kostnaden om lag 6 000 NOK (maks AUP uten mva.) lavere per pasient per år for Lecigon sammenlignet med Duodopa ved bruk av studiedosering. Ved bruk av maksimal dosering er det en merkestnad på om lag 32 000 NOK (maks AUP uten mva.) per pasient per år for Lecigon sammenlignet med Duodopa. Se tabellen under.

Doseringer	Lecigon	Duodopa	Differanse (NOK)
Studiedosering (LSM-003)			
Antall enheter	1	1	
Kostnad per dag	947	963	- 17
Kostnad per år	345 494	351 526	- 6 032
Maksimal dosering			
Antall enheter	2,13	2	
Kostnad per dag	2 014	1 926	+ 88
Kostnad per år	735 094	703 053	+ 32 042

Ved høyere dosering i klinisk praksis enn studiedosering, kan Lecigon medføre en merkestnad sammenlignet med Duodopa. Lecigon inneholder imidlertid COMT-hemmeren entakapon i tillegg, sammenlignet med Duodopa. Entakapon (Comtess) finnes også som tablett. Avhengig av dosering er legemiddelkostnaden (maks AUP uten mva.) for entakapon fra 6 NOK til inntil 61 NOK per dag, og fra 2 230 NOK til inntil 22 300 NOK per pasient per år. Legemiddelverket har tatt kostnaden for entakapon tablett i betraktning i sammenligningen av kostnadene for Lecigon og Duodopa.

Oppsummert vurderer Legemiddelverket at kostnaden for bruk av Lecigon er på nivå med kostnaden for Duodopa, dersom de oppdaterte maksimalprisene legges til grunn.



Budsjettkonsekvenser

Omsetningen var om lag 65 millioner NOK (maks AUP med mva.) for Duodopa i 2019 ifølge tall fra Farmalogg. Legemiddelverket antar at forhåndsgodkjent refusjon for Lecigon ikke vil utvide bruken av levodopa-pumpe i vesentlig grad, men hovedsakelig ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet for Duodopa. Legemiddelkostnaden for Lecigon er på nivå med kostnaden for Duodopa med de oppdaterte maksimalprisene. Legemiddelverket vurderer derfor at forhåndsgodkjent refusjon for Lecigon ikke vil gi budsjettvirkninger av betydning.

Oppsummert

Legemiddelverket vurderer at blåreseptforskriften § 1b om alvorlig sykdom og behov for langvarig behandling er oppfylt for pasienter med avansert Parkinsons sykdom.

Legemiddelverket vurderer at ressursbruken ved behandling med Lecigon står i et rimelig forhold til nytten for pasienter med avansert Parkinsons sykdom, jf. legemiddelforskriften § 14-5.

Legemiddelverket vurderer at budsjettvirkningen for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Lecigon til behandling av aktuelle pasienter er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense, jf. legemiddelforskriften § 14-7.

Kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt, jf. legemiddelforskriften kapittel 14.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemidlet opp i refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften kapittel 14 og blåreseptforskriften § 2.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Det følger av legemiddelforskriften § 14-10 at vedtak etter § 14-8 skal fattes senest 180 dager etter at Statens legemiddelverk har mottatt opplysninger etter § 14-4. Statens legemiddelverk viser til følgende saksbehandlingstider:

Innsendt dokumentasjon: 05-05-2020

Mottatt og validert dokumentasjon (7 dager): 12-05-2020

Opphold i saksbehandlingstiden: 11 dager

Ferdig behandlet: 26-01-2021

Total saksbehandlingstid: 248 dager

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket på våre nettsider:

www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Hallstein Husbyn
enhetsleder

Kirsti Hjelme
lagleder

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Kopi:
Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref
HELFO (Helseøkonomiforvaltningen)
Helseklage

Mottaker:
Nordicinfu Care AB, Gaustadalléen 21, 0349 OSLO