

## Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

# Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa)

### Utvärderad indikation

Behandling av levodopa-känslig Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi när andra tillgängliga kombinationer av Parkinsonmedicinering inte gett tillfredsställande resultat

### Förslag till beslut

Bifall

## Översikt

Produkten	
Varumärke	Produodopa
Aktiv substans	foslevodopa+foskarbidopa
ATC-kod	No4BA07
Beredningsform	Infusionsvätska, lösning
Företag	AbbVie AB
Typ av ansökan	Ny beredningsform
Sista beslutsdag	2023-02-23
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Parkinsons sjukdom i komplikationsfas
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Duodopa
Antal patienter i Sverige med levodopa-gelbehandling	550 patienter år 2021 <sup>1</sup>
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----]
Terapiområdets omsättning per år	171 475 614 kr per år (rullande 12). Omsättningen avser levodopa-gelerna Lecigon och Duodopa <sup>2</sup>

## Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Produodopa	240mg/ml + 12mg/ml	70 ml	5 763,87 kr	5 925,40 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare), Ida Ahlin (hälsoekonom), Björn Collsiö (jurist) och Jonas Nilsson (analytiker)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 2635/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, 7 trappor, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

<sup>1</sup> Data från Socialstyrelsens läkemedelsregister

<sup>2</sup> Data från E-hälsomyndigheten

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

### Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

<b>Apotekens försäljningspris</b>	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris.  Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

### Klinikläkemedel och medicinteknik

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt.  Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

# TLV:s bedömning och sammanfattning

---

## Förslag till beslut **Bifall**

- Parkinsons sjukdom (PS) är en nervsjukdom som gör att hjärnan får svårt att kontrollera nervsignalerna som styr kroppens rörelser. Symtomen är relaterade till en brist på dopamin i hjärnan som uppkommer eftersom sjukdomen gör så att cellerna som tillverkar dopamin förstörs. Det går inte att bli frisk från sjukdomen men det finns olika behandlingar som minskar besvären.
- När sjukdomen fortskrider når patienter till slut ett stadium där effekten av oral behandling inte längre är tillfredsställande. Denna fas definieras som PS i komplikationsfas (advanced Parkinsons disease, aPD, på engelska).
- Produodopa är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna foslevodopa och foskarbidopa och som möjliggör en subkutan, 24-timmars kontinuerlig levodopa behandling som syftar till att undvika den variation i koncentrationerna som förorsakas av tablettbehandling.
- Produodopa är en ny beredningsform av Duodopa (levodopa/karbidopa intestinal gel) och är den första godkända 24-timmars subkutana levodopa behandlingen.
- Produodopa är indicerat för behandling av levodopa-känslig Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi när andra tillgängliga kombinationer av Parkinsonmedicinering inte gett tillfredsställande resultat.
- Duodopa administreras intestinalt via en sond som är ansluten till en pump och kräver operation och inläggning av patienter som ska starta behandling. Jämfört med Duodopa är administreringen mycket enklare. Produodopa administreras subkutant via ett infusionsset anslutet till en pump, det krävs ingen operation eller sjukhusinläggning vid uppstart av behandlingen och patienterna slipper genomgå invasiv kirurgi.
- Företaget ansöker om generell subvention.
- TLV bedömer att Duodopa är relevant jämförelsealternativ till Produodopa.
- Kliniska studier visar att Produodopa och Duodopa har jämförbara farmakokinetiska profiler och båda behandlingarna leder till motsvarande plasmakoncentrationer av aktiv substans, vilket ger stöd för en jämförbar effektprofil. Studierna ger ingen evidens för att något av läkemedlen skulle leda till bättre behandlingseffekt än det andra och TLV bedömer det därför rimligt utifrån det befintliga underlaget att ingen skillnad i behandlingseffekt föreligger.
- Mot bakgrund av att effekten av Produodopa anses jämförbar med effekten av Duodopa baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse.
- Ansökt pris för Produodopa är 5 925,40 kronor (AUP) för en förpackning innehållande sju vialer med volymen 10 ml.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att den totala genomsnittliga kostnaden för behandling med Produodopa är i nivå med den för Duodopa.
- Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Produodopa är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför bifallas.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Parkinsons sjukdom.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>9</b>
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	9
<b>4</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>13</b>
4.1	Företagets kostnadsjämförelse .....	13
4.2	TLV:s kostnadsjämförelse .....	13
4.3	Budgetpåverkan.....	14
4.4	Samlad bedömning av resultaten .....	14
<b>5</b>	<b>Subvention och prisnivåer i andra länder.....</b>	<b>14</b>
5.1	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder .....	14
<b>6</b>	<b>Regler och praxis.....</b>	<b>15</b>
6.1	Den etiska plattformen .....	15
6.2	Författningstext m.m. ....	15
<b>7</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>16</b>
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>18</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>19</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	19
	Bilaga 2 – TLV:s analyser av data från Läkemedelsregistret .....	20

# 1 Bakgrund

---

Denna subventionsansökan avser Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa subkutan infusion) som är en ny beredningsform av Duodopa (levodopa/karbidopa intestinal gel). Produodopa godkändes regulatoriskt via den decentraliserade proceduren i Europa, med Sverige som referensland, som en "line-extension"<sup>3</sup> till Duodopa. Duodopa ingår sedan 2008 i läkemedelsförmånerna.

## 2 Medicinskt underlag

---

### 2.1 Parkinsons sjukdom

Delar av den nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Socialstyrelsens riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom (PS) [1].

PS är en kronisk, neurologisk sjukdom där grundorsakerna till sjukdomen är okända. Vid PS förstörs de nervceller som tillverkar dopamin som är en signalsubstans som hjärnan använder för att skicka signaler mellan hjärncellerna. När dessa celler förstörs får hjärnan svårare att kontrollera de nervsignaler som styr kroppens rörelser. Det går inte att bli frisk från sjukdomen men det finns olika behandlingar som minskar besvären.

I Sverige uppskattas prevalensen till 20 000 patienter.

Sjukdomen kännetecknas av olika motoriska symtom såsom exempelvis mer långsam eller minskad rörlighet, muskelstelhet, skakningar och balanssvårigheter. De motoriska symtomen tilltar kontinuerligt med tiden. Förutom motoriska symtom kan patienterna också få en lång rad icke-motoriska symtom. Det kan vara gastrointestinala symtom (såsom svårigheter med luktsinnet, sväljningsproblem och förstoppning), urologiska symtom (såsom täta trängningar), demens, psykiatriska symtom (såsom depression, ångest, Parkinsonrelaterad trötthet och psykotiska symtom), sömnstörningar, dagtrötthet, viktförändringar och smärta. En del av dessa icke-motoriska symtom kan debutera före de motoriska svårigheterna. Det gäller bland annat försämrat luktsinne, sömnstörningar, depression och förstoppning. Andra icke-motoriska symtom, såsom demens, kommer senare i sjukdomsförloppet.

Parkinsons sjukdom i framskridet skede ger ofta variationer i rörelseförmågan under dygnet, så kallade motoriska fluktuationer. Variationerna går från perioder med överrörlighet (dyskinesi) till perioder med relativt normal rörlighet och perioder med uttalad stelhet och oförmåga att röra sig (hypokinesi). Växlingarna mellan god rörelseförmåga, otillräcklig funktion och överrörlighet kan med tiden bli snabba och oförutsägbara och man talar då om "on/off"-perioder<sup>4</sup>. Det är också vanligt att en del icke-motoriska symtom samvarierar med rörelsefluktuationerna. Fluktuationerna är kopplade till hur mycket dopaminsystemet stimuleras av olika läkemedel, och de kan vara svåra att få kontroll över på grund av omsättningen av levodopa när det ges oralt. Fluktuationerna kan dock lindras genom olika strategier för att jämna ut behandlingen med levodopa, såsom dosspridning eller kombinationsbehandling med läkemedel såsom enzyminhämmare, dopaminagonister eller amantadin.

När sjukdomen fortskrider når patienter till slut ett stadium där effekten av oral behandling inte längre är tillfredsställande. Denna fas definieras som PS i komplikationsfas (advanced Parkinsons disease, aPD, på engelska). Prevalensen för PS i komplikationsfas är uppskattningsvis 10–20 procent av hela populationen [2].

---

<sup>3</sup> Line-extension: innebär en vidareutveckling av ett läkemedel. Det kan handla om en ny styrka, läkemedelsform och/eller administreringsform av ett godkänt läkemedel och en utökning av ett initialt marknadsföringstillstånd.

<sup>4</sup> On-tiden: summan av de tidsperioder per dygn då symtomen är under kontroll. Off-tiden: summan av de tidsperioder per dygn då symtomen inte är under kontroll.

## 2.2 Läkemedlet

Produodopa är en prodrog-kombination av levodopa/karbidopa-monofosfat (i förhållandet 20:1) i en lösning för kontinuerlig subkutan infusion.

Produodopa fick nationellt godkännande av Läkemedelsverket genom den decentraliserade proceduren den 12 september 2022.

### 2.2.1 Indikation

Behandling av levodopa-känslig Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi, när tillgängliga kombinationer av parkinsonmedicinering inte gett tillfredställande resultat.

### 2.2.2 Verkningsmekanism

Produodopa innehåller de aktiva substanserna foslevodopa och foskarbidopa. Dessa omvandlas *in vivo* till levodopa och karbidopa. Levodopa lindrar symtom vid PS efter dekarboxylering till dopamin i hjärnan. Karbidopa, som inte passerar blodhjärnbarriären, hämmar den extracerebrala dekarboxyleringen av levodopa till dopamin, vilket betyder att en större mängd levodopa blir tillgänglig för transport till hjärnan och omvandling till dopamin.

### 2.2.3 Dosering/administrering

Produodopa administreras som kontinuerlig subkutan infusion under 24 timmar per dag.

Den rekommenderade starthastigheten för infusion av Produodopa bestäms genom att omvandla levodopaintaget dagtid till levodopa-ekvivalenter (LE) och sedan öka dosen för att ta hänsyn till 24-timmarsadministrering. Dosen kan justeras för att nå ett kliniskt svar som maximerar den funktionella "on-tiden" och minimerar antalet och längden på "off-episoder" och "on-episoder" med besvärande dyskinesi (överörlighet). Den högsta rekommenderade dagliga dosen av foslevodopa är 6 000 mg (eller 25 ml Produodopa per dag motsvarande cirka 4 260 mg levodopa per dag).

Produodopa ersätter läkemedel som innehåller levodopa och katekol-O-metyltransferashämmare (COMT-hämmare). Vid behov kan andra klasser av läkemedel mot Parkinsons sjukdom tas samtidigt.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

2016 publicerade Socialstyrelsen evidensbaserade nationella behandlingsriktlinjer för Parkinsons sjukdom och Multipel skleros [1]. Även föreningarna Swedish Movement Disorder Society (SweMODIS) och Scandinavian Movement Disorder Society (ScandMODIS) har publicerat riktlinjer för PS-behandling vilka uppdateras regelbundet [3-5].

PS behandlas med läkemedel som måste väljas och doseras individuellt. Behandlingen är endast symtomlindrande och den bör därför noga anpassas efter patientens besvär med sikte på god symtomlindring utan överdoseringseffekter. Levodopa är den mest effektiva behandlingen vid PS. Peroral behandling med levodopa utgör första linjens behandlingsalternativ vid PS i tidig fas. När sjukdomen fortskrider når patienter till slut ett stadium där effekten av oral behandling inte längre är tillfredsställande. För dessa patienter behövs mer avancerad behandling.

## Behandling av PS i komplikationsfas/Avancerad behandling

Enligt Socialstyrelsens rekommendationer [1] bör hälso- och sjukvården erbjuda personer med PS som har otillräcklig effekt av oral, transdermal<sup>5</sup> eller intermittent subkutan läkemedelsbehandling en bedömning vid en behandlingskonferens. Vid denna konferens beslutar hälso- och sjukvårdspersonal som har specialistkunskap om rörelsestörningssjukdomar och erfarenhet av aktuella åtgärder (DBS, pumptillförsel av levodopa-gel och pumpbehandling med apomorfin) vilken avancerad behandling patienten behöver.

Det finns tre avancerade behandlingar som kan vara aktuella:

1. DBS innebär högfrekvent stimulering centralt i hjärnan. Oftast görs det med elektroder som är kopplade till en inopererad neurostimulator under huden på bålen som styrs via en fjärrkontroll. Behandlingen pågår kontinuerligt för att få en jämn effekt. DBS ger stor effekt på motorisk funktion och på aktiviteter i dagliga livet. DBS är dock inte lämpligt för alla personer, exempelvis personer med parkinsondemens. DBS kan ge sällsynta allvarliga biverkningar såsom blödningar och infektioner.
2. Pumpbehandling med levodopa-gel ger en jämn nivå av levodopa i kroppen, och därmed minskade fluktuationer. Metoden innebär att läkemedlet pumpas direkt till tunntarmen, där det tas upp. Pumpen är kopplad till en sond som går via en öppning genom huden som sedan fortsätter till magsäcken genom en så kallad gastrostomikateter ned till tunntarmen. Gastrostomikatetern kan medföra obehag och behandlingen innebär en risk för sällsynta allvarliga biverkningar.
3. Pumpbehandling med apomorfin innebär att man kopplar en tunn slang under huden till en läkemedelspump, som patienten bär på. Pumpen tillför kontinuerligt dopaminagonisten apomorfin. Behandlingen medför risk för lokala hudreaktioner (så kallade noduli); även illamående och ortostatisk hypotension (blodtrycksfall) kan förekomma. En fördel med apomorfininfusion är att behandlingen inte kräver någon operation.

Socialstyrelsen bedömer att både DBS och pumpbehandling med levodopa-gel har mycket stor effekt på viktiga effektmått såsom motorisk funktion och aktiviteter i dagliga livet. I riktlinjerna prioriteras dock DBS framför levodopa-gel eftersom kostnaden per kvalitetsjusterade levnadsår är lägre för DBS. Pumpbehandling med apomorfin har en lägre prioritet i riktlinjerna eftersom evidensen för behandlingseffekterna är lägre och klinisk erfarenhet talar för risk att behöva avbryta behandlingen i förtid på grund av biverkningar eller bristande effekt.

Utifrån ScandModis rekommendationer för behandling i avancerad fas görs ingen prioritering mellan behandlingarna för de patienter där två eller alla tre terapierna kan vara tänkbara alternativ [5]. Vilken av dessa metoder som är mest lämplig och vilken som bör komma i första hand måste bestämmas i samråd mellan patient, behandlande läkare och anhöriga, där man väger in såväl metoden i fråga, som effekten och riskerna.

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att pumpbehandling med levodopa/karbidopa intestinal gel (Duodopa) är relevant jämförelsealternativ till Produodopa. Företaget motiverar detta med att Produodopa är regulatoriskt godkänt som en "line-extension" till Duodopa samt att indikationen och den förväntade patientpopulationen som är relevant för behandling är den samma för de båda produkterna.

### TLV:s diskussion

Vid valet av avancerad behandling av PS är pumpbehandling med levodopa-gel ett alternativ när pumpbehandling med apomorfin eller DBS inte är lämpligt att användas.

<sup>5</sup> Transdermal betyder genom huden. Ett läkemedel som ges transdermalt kan till exempel ges som en salva eller ett plåster.



Det finns två godkända levodopa-geler avsedda för infusion via en gastrointestinal sond som används i klinisk praxis i Sverige, Duodopa och Lecigon. Duodopa är en gel som innehåller levodopa och karbidopa som med hjälp av en bärbar pump administreras kontinuerligt direkt in i tunntarmen. Duodopa leder till minskad variation i tillförseln av levodopa jämfört med tablettbehandling. Liksom Duodopa är Lecigon en gel, avsedd för kontinuerlig administrering intestinalt, som innehåller levodopa och karbidopa. Jämfört med Duodopa innehåller Lecigon även ett tillägg av COMT-hämmaren entakapon. Entakapon förstärker effekten av levodopa men har ingen egen symtomlindrande effekt. Biotillgängligheten för Lecigon är något högre jämfört med Duodopa.

Vården behandlar Duodopa och Lecigon som jämförbara behandlingar [4]. Preparaten har samma indikation, i stort sett samma kontraindikationer, likartade biverkningsprofiler, samma administrerings sätt, invasivitet och jämförbara verkningsmekanismer. Det är samma kirurgiska ingrepp och införandet av katetern avsedd för pumptillförseln görs med samma teknik. Därför behandlas båda preparaten i gemensamma riktlinjer [3, 5]. Båda preparaten ingår i läkemedelsförmånen, Duodopa sedan 2008 och Lecigon, som är en nyare produkt, har funnit inom läkemedelsförmånen sedan 2019.

Baserat på resonemanget ovan utgör både behandling med Duodopa och Lecigon kliniskt relevanta jämförelsealternativ till behandling med Produodopa.

#### **Datauttag**

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2017:1) ska jämförelsealternativet utgöras av det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen. I det tidigare subventionsärendet med dnr 3002/2018 för produkten Lecigon bedömdes Lecigon vara kostnadseffektivt i jämförelse mot Duodopa under förutsättning att dosen levodopa kunde minskas med minst 21 procent. Detta var ett rimligt antagande då företagets kliniska underlag visade att tillägget av entakapon i produkten Lecigon bidrog till en genomsnittlig dosminskning av levodopa på 28 procent hos patienter som behandlades med Lecigon jämfört med Duodopa.

Sedan beslutet om Lecigon fattades har förutsättningarna ändrats i och med att priset för Duodopa har sänkts. För att kunna bedöma om Duodopa eller Lecigon utgör det mest kostnadseffektiva jämförelsealternativet har TLV därför gjort ett datauttag från Socialstyrelsens läkemedelsregister. Dessa data har tillförts ärendet och med hjälp av dem har TLV kunnat uppskatta doseringen och läkemedelsåtgången av levodopa-geler vid pumpbehandling av PS. Läkemedelskostnaden för Duodopa och Lecigon, baserat på medeldosen per dygn för respektive behandling, bedöms vara i nivå med varandra. Båda produkterna utgör därför kostnadseffektiva alternativ.

Då Produodopa är regulatoriskt godkänt som en "line extension"<sup>6</sup> av Duodopa anser TLV att det i det här fallet är mest rimligt att utvärdera Produodopa mot Duodopa.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att Duodopa är det mest relevanta jämförelsealternativet till Produodopa.

### **2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet**

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för Parkinsons sjukdom som medelhög till hög på en äldre skala för svårighetsgradsbestämning med de tre skalstegen låg, medelhög och hög (dnr 2558/2014) samt som hög på den skala som används idag med skalstegen låg, medelhög, hög och mycket hög (3002/2018).

<sup>6</sup> Line-extension innebär ett utökande av det initiala marknadsföringstillståndet där läkemedlet får en ytterligare styrka, läkemedelsform och/eller administreringsväg.

**TLV:s bedömning:** Parkinsons sjukdom i komplikationsfas har på gruppnivå tidigare bedömts ha en hög svårighetsgrad (dnr 3002/2018). Detta eftersom sjukdomen anses ha hög inverkan på den drabbades hälsorelaterade livskvalitet och för att tillståndet är obotligt, kroniskt och progredierande. TLV finner inga skäl att i denna utredning frångå den tidigare bedömningen.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

Den kliniska effekten av substanskombinationen levodopa/karbidopa är väl dokumenterad och bekräftad genom mångårig användning vid behandling av patienter med PS. Syftet med de kliniska studierna för Produodopa var därför att visa att Produodopa är jämförbar med Duodopa med avseende på klinisk farmakokinetik, effekt och säkerhet. Det regulatoriska godkännandet av Produodopa baseras på en farmakokinetisk fas I-studie, M17-220 [6], samt en 52-verkor lång enarmad öppen fas III-studie, M15-741 [7] där Produodopas säkerhet och tolerabilitet samt även effekt har studerats i patienter med PS med otillfredsställt behandlingsvar med nuvarande behandling. Dessa två studier beskrivs även i företagens subventionsansökan till TLV. Företaget beskriver ytterligare en farmakokinetisk fas I studie i sin ansökan, M15-738, som inte utgjorde en del i marknadsgodkännandet [8].

I de kliniska studierna omnämns studieläkemedlet, som nu marknadsförs som Produodopa, som fosloveodpa/foscarbidoapa och produkten Duodopa som levodopa/carbidopa. I detta avsnitt om klinisk effekt och säkerhet kommer de aktiva substanserna som utvärderas i studierna benämnas med produktnamn i stället för substansnamn för att tydligt särskilja produkterna åt.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
<b>M17-220, pivotal</b> [6]	Randomiserad fas I studie med en cross-over (2 perioder) design	<b>Behandling A:</b> Duodopa i 16h, intestinalt + 2x oral dos levodopa/karbidopa nattetid, 18h och 21h efter infusionsstart.  <b>Behandling B:</b> Produodopa i 24h, subkutant	25 friska frivilliga personer (män och kvinnor)  20 personer fullföljde båda behandlingsperioderna.	Farmakokinetiken för levodopa var jämförbar vid Produodopa och Duodopa administrering hos friska frivilliga.  En skillnad på <8% såg för $C_{max0-16}$ , $AUC_{0-16}$ och $AUC_{\infty}$ mellan behandlingarna vilket föll inom det fördefinierade konfidensintervallet.
<b>M15-738 (Part 2)</b> [8]	Enkelblindad, fas I studie,  Studieperiod: 72h subkutan administrering	Fyra olika fasta doser Produodopa jämfördes. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 960 mg foslevodopa /24h</li> <li>• 2400 mg foslevodopa /24h</li> <li>• 3600 mg foslevodopa /24h</li> <li>• 4800 mg foslevodopa /24h</li> </ul>	Patienter med PS.  Antal inkluderade: 15  Antal som fullföljde: 14	Produodopa, administrerat subkutant, gav stabila nivåer av levodopa och karbidopa i PS patienter under 72h. Även säkerhetsprofilen var fördelaktig.

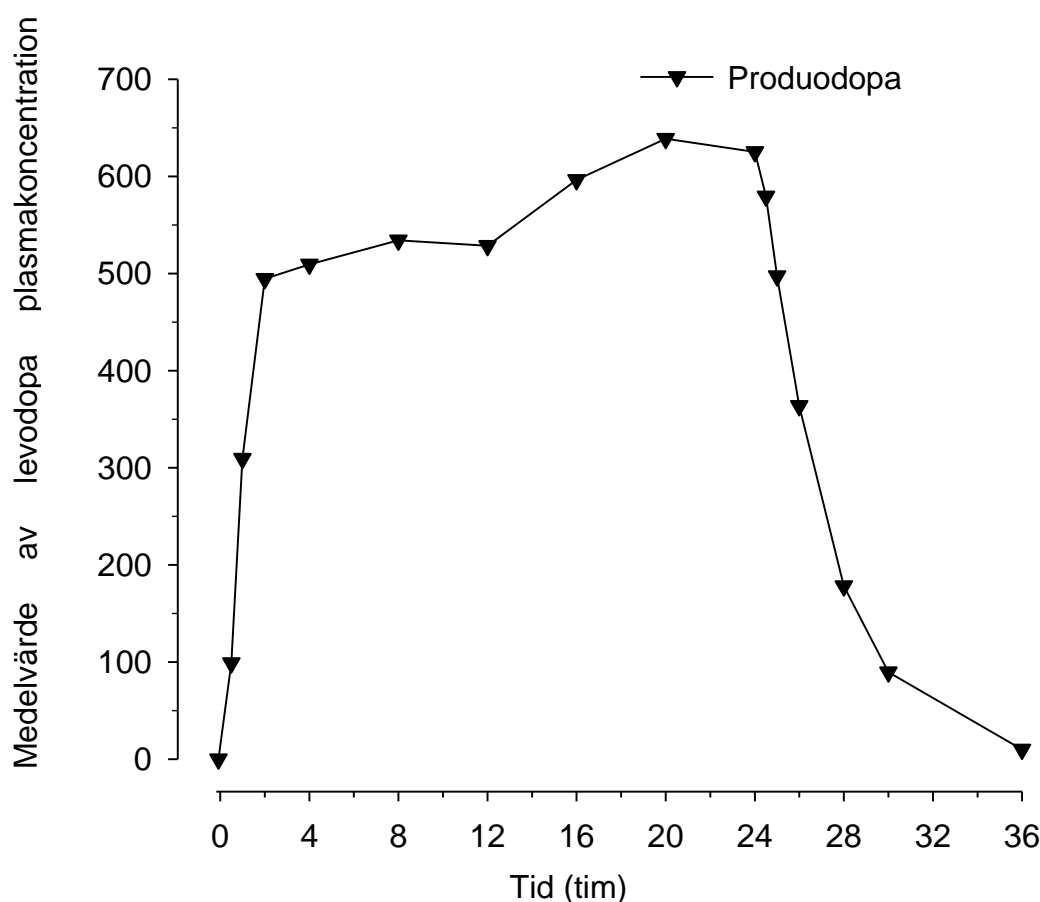
<b>M15-741, pivotal</b> (poster [7])	Öppen, enarmad, multicenter, fas III studie  Studieperiod: 52 veckor  Studien pågår fortfarande. Interimanalys gjord efter "cut-off" 2021-03-30	Individualiserad terapeutisk dos av Produodopa, 24-timmars subkutan administrering i 52 veckor.	Patienter med PS med otillräcklig symptomkontroll med oral behandling.  Antal inkluderade patienter. 244  Antal som fullföljt hittills: 96 (studien pågår sen 2019)	Primärt utvärderades säkerheten vid Produodopa-behandling. Effekten utvärderades som en sekundär endpoint.  Resultat visar att Produodopa var säkert och tolererades väl. Studien är pågående men en första analys visar en förkortad "off-period" jämfört med vid baslinjen.
---	---	---	---	---

### Metod och Resultat

Produodopa är en prodrug-kombination av levodopa/karbidopa-monofosfat (i förhållandet 20:1) i en lösning avsedd för kontinuerlig subkutan infusion 24 timmar om dygnet. Studie M17-220 visar att subkutan Produodopa-administrering och intestinal Duodopa-administrering har jämförbara  $C_{max}$ - och AUC-parametrar för levodopa hos friska frivilliga personer, vilket ger stöd för en jämförbar effektprofil. Studien visar även på stabil levodopa-exponering med fluktuationsvärden<sup>7</sup> på 0,262 och 0,404 för Produodopa respektive Duodopa.

Efter administrering av Produodopa till friska försökspersoner uppnås steady state för levodopa snabbt, vanligtvis inom 2 timmar, och bibehålls under infusionsperioden. Figur 1 nedan visar exponeringen för levodopa efter 24 timmars administrering av Produodopa.

<sup>7</sup> Beräknas som  $(C_{max}-C_{min})C_{medel}$



Figur 1 Medel Levodopaexponering efter 24-timmarsinfusion av Produodopa [9]

Resultat från ytterligare en farmakokinetisk jämförbarhetsstudie, studie M15-738, där Produodopa jämförs i 4 olika dosgrupper hos patienter med PS, visar att administrering av Produodopa ger en stabil plasmakonzentration av levodopa som kvarstår under en längre tid oavsett vilken dos som administreras. Infusion av Produodopa visar också en låg grad av farmakokinetisk fluktuation över tid (0,31 till 0,66), utvärderat under tiden 16-72 timmar efter infusionsstart, jämfört med tidigare rapporterade värden för oral administrering (3,2-4,3).

En öppen, enarmad fas III-studie, M15-741, genomförs för att utvärdera säkerheten och tolerabiliteten för 24 timmars daglig exponering av kontinuerlig subkutan infusion av Produodopa under 52 veckor. Studiepopulationen är levodopa-känsliga patienter med Parkinsons sjukdom vars motoriska symtom inte kontrollerades tillräckligt med nuvarande behandling som har minst 2,5 timmars "off-tid" per dag enligt noteringar i Parkinson's Disease Diary. Doskonverteringen från orala läkemedel till Produodopa görs vid ett öppenvårdsbesök. 244 patienter har inkluderats i studien som fortfarande pågår. 42,2 procent av patienterna har hoppat av studien och 57,8 procent ingår fortfarande i studien eller har redan fullföljt [7].

Utöver det primära effektmåttet säkerhet och tolerabilitet inkluderades sekundära effektmått som genomsnittlig normaliserad daglig "off-tid" och "on-tider" enligt noteringar i Parkinson's Disease Diary. Dagboksdata för 52 veckor finns hittills tillgängliga för 104/244 (42,6 %) patienter.

När det gäller effekten av Produodopa-behandling visar studien att "off-tiden" var förkortad jämfört med tiden vid baslinjen samt att "on-tiden" utan problematisk dyskinesi ökade jämfört

med tiden vid baslinjen. Studien är inte avslutad än och resultaten baseras enbart på resultat från de första 96 patienterna som har fullföljt hittills.

### **Biverkningar**

Data från studien visar att behandling med Produodopa var säker och läkemedlet tolererades väl. Säkerhetsprofilen överensstämmer väl med den för andra läkemedel med levodopa/karbidopa. De vanligaste biverkningarna ( $\geq 10\%$ ) var reaktioner vid infusionsstället (erytem, knutor, celluliter, ödem och smärta), hallucinationer, fall, ångest och yrsel.

Förutom biverkningar i samband med infusion identifierades inga nya biverkningar jämfört med biverkningar relaterade till Duodopa-behandling.

### **TLV:s diskussion**

Syftet med M17-220 var att jämföra plasmakoncentrationen av levodopa mellan Produodopa och Duodopa, medan syftet med M15-738 var att karaktärisera den farmakokinetiska profilen för Produodopa vid olika infusionshastigheter och därmed olika doseringar. M17-220 visade att foslevodopa och foskarbidopa snabbt omvandlas till levodopa och karbidopa *in vivo*. Efter 30 minuter, som var första mätpunkten, kunde levodopa och karbidopa detekteras i blodet. Denna studie visade även att plasmakoncentrationen vid steady state av levodopa var jämförbar vid Produodopa- och Duodopa-behandling. Studie M15-738 visade att plasmakoncentrationen av levodopa var stabil vid olika infusionshastigheter (doser) med Produodopa.

Syftet med M15-741 var att utvärdera säkerheten och effekten av Produodopa hos Parkinson-patienter med otillräcklig symtomkontroll med oral behandling. Resultaten visar att säkerhetsprofilen för Produodopa är jämförbar med Duodopa, och att patienter upplevde en minskning av besvärande motoriska fluktuationer jämfört med baslinjen och en motsvarande ökning av antalet timmar med god symtomkontroll per dag jämfört med baslinjen. Osäkerheter i den opublicerade studien föreligger på grund av att studien inte är avslutad och att resultaten baseras på en analys av enbart de första 96 patienterna som har fullföljt studien.

Läkemedelsverket presenterar i sin utredningsrapport för produkten Produodopa att Produodopa och Duodopa har jämförbara farmakokinetiska profiler och båda behandlingarna leder till motsvarande plasmakoncentrationer av aktiv substans. Baserat på detta utgår TLV från att behandlingseffekten av Duodopa respektive Produodopa är jämförbar.

**TLV:s bedömning:** Kliniska studier visar att Produodopa och Duodopa har jämförbara farmakokinetiska profiler och båda behandlingarna leder till motsvarande plasmakoncentrationer av aktiv substans, vilket ger stöd för en jämförbar effektprofil. Studierna ger ingen evidens för att något av läkemedlen skulle leda till bättre behandlingseffekt än det andra och TLV bedömer att det därför är rimligt att utgå från jämförbar behandlingseffekt mellan Produodopa och Duodopa.

## 3 Hälsoekonomi

Produodopa är en infusionsvätska som tillhandahålls som lösning i en injektionsflaska och som administreras som kontinuerlig subkutan infusion under 24 timmar per dag. Ansökt pris för Produodopa är 5 925,40 kronor (AUP) för en förpackning innehållande sju injektionsflaskor.

Effekten av Produodopa antas vara jämförbar med effekten av Duodopa. Företagets hälsoekonomiska analys utgörs därför av en kostnadsjämförelse där kostnaden för Produodopa jämförs med den för Duodopa. Företaget inkluderar kostnader för läkemedel samt kostnader för vårdbesök i de fall då vårdbehovet skiljer sig mellan behandlingsalternativen. För Produodopa inkluderar även kostnader för tillbehör som behövs för att administrera läkemedlet.

Företaget beräknar kostnaderna utifrån en behandlingstid om tre år och kostnaderna diskonteras med tre procent. Den genomsnittliga årliga kostnaden för Produodopa är lägre än den för Duodopa i företagets analys.

### TLV:s diskussion

Företaget antar en behandlingstid på tre år. Företaget motiverar valet av behandlingstid genom att den är i linje med resultat som presenteras i en svensk retrospektiv studie av Nyholm m.fl. [10] samt att den stämmer överens med svenska registerdata som företaget har begärt ut avseende Duodopa. Studien av Nyholm m.fl. (2012) är baserad på svenska journaldata mellan 1991–2008. Vid uppföljningstidens slut stod mer än 50 % av patienterna (81/135) fortfarande på behandling. Medianen uppskattas från KM-kurvan till 3,4 år [range: 0–16 år], medel till 4,2 ± 3,5 år och RMST (*restricted mean survival time*) till 7,79 år (95 % CI: 7,05–8,53). TLV bedömer att osäkerheten är stor i skattningen av median behandlingstid, vilket reflekteras i stora intervall i standardavvikelse och konfidensintervall. TLV bedömer att behandlingstiden i median på 3,4 år är underskattad.

TLV har tagit fram behandlingstid vid behandling med Duodopa baserat på data från Socialstyrelsens läkemedelsregister (se Bilaga 2). TLV har beräknat behandlingstiden med olika metoder och kommer fram till att det är rimligt att utgå från en behandlingstid på fyra år baserat på TLV:s analyser.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer i likhet med företaget att effekten av Produodopa är jämförbar med den för Duodopa och att företagets val av hälsoekonomisk modell därför är rimlig.

TLV bedömer att behandlingstiden som företaget utgår från i kostnadsberäkningarna är för kort för att fånga alla eventuella kostnader som är förknippade med behandlingen. TLV bedömer att det är rimligt att utgå från en behandlingstid på fyra år.

### 3.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 3.1.1 Dosering och administrering

##### *Produodopa*

Produodopa administreras subkutant via ett infusionsset anslutet till en pump som administrerar läkemedlet kontinuerligt under dygnet. Den maximala rekommenderade dosen motsvarar 6 000 mg foslevodopa (cirka 4 260 mg levodopa). I studie M15-741 var den genomsnittliga dagliga dosen av Produodopa [-----] mg levodopa.

##### *Jämförelsealternativet Duodopa*

Duodopa är en kontinuerlig levodopainfusion till tunntarmen med hjälp av en pump. Enligt produktresumén ska dosen anpassas efter den enskilde patienten. Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 200 ml, vilket motsvarar 4 000 mg levodopa.

Företaget hänvisar till studier som visar att den dagliga dosen av Duodopa är inom intervallet 1 500 mg till 1 800 mg levodopa per dag [11, 12]. En kassett Duodopa innehåller 2 000 mg per dag och hållbarheten är 24 timmar. Att hållbarheten är 24 timmar innebär att en hel kassett måste förbrukas även om behovet av levodopa understiger en kassett per dag. Duodopa administreras vanligtvis under patientens vakna period. Om medicinskt motiverat kan Duodopa administreras upp till 24 timmar, vilket enligt företaget är mycket ovanligt.

### 3.1.2 Läkemedelskostnader

Ansökt pris för Produodopa är 5 925,40 kronor (AUP) för en förpackning innehållande sju vialer med volymen 10 ml. En vial Produodopa innehåller 120 mg foskarbidopa och 2 400 mg foslevodopa, vilket motsvarar 1 700 mg levodopa. Baserat på studie M15-741 är den genomsnittliga dagliga förskrivna medeldosen av levodopa [-----] mg, vilket ger en förbrukning om [-----] vialer per dag ([-----]mg/1 700 mg = [-----] vialer).

Priset för Duodopa är 6 356,39 kronor (AUP) för ett paket innehållande sju kassetter med styrkan 100 ml.

Läkemedelskostnaden för Produodopa och Duodopa presenteras i tabell 2. I tabellen är läkemedelskostnaden beräknad baserat på den genomsnittliga dosen från studien M15-741 för Produodopa och en kassett per dag för Duodopa.

Tabell 2. Läkemedelskostnaden för Produodopa och Duodopa, kr (AUP).

Läkemedel	Pris per förpackning	Innehåll per vial/kassett	Förpackningsstorlek	Dos för kostnadsberäkning	Total kostnad per år*
Produodopa	5 925,40 kr	10 ml innehåller 2 400 mg foslevodopa och 120 mg foskarbidopa.	7 vialer	[-----] vialer per dag	[-----] kr
Duodopa	6 356,39 kr	100 ml, 2 000 mg levodopa, 500 mg karbidopamonohydrat.	7 kassetter	1 kassett per dag	331 440 kr

\*Baserat på dosen [-----] mg levodopa för Produodopa och en kassett (2000 mg levodopa) för Duodopa.

### TLV:s diskussion

Med hjälp av data från Socialstyrelsens läkemedelsregister har TLV beräknat medeldosen av Duodopa. Medeldosen baseras på uttag av läkemedel, vilket innebär att kassation inkluderas. Baserat på medeldosen från Socialstyrelsens läkemedelsregister är den årliga läkemedelskostnaden för Duodopa ungefär 24 000 kronor mer än när den årliga kostnaden beräknas baserat på antagandet att en kassett per dag förbrukas.

TLV har frågat företaget om de kan presentera en genomsnittlig dos av Produodopa med kassation inkluderat. Företaget anger att det inte är möjligt på grund av studiens utformning. Företaget menar även att behovet av att kassera läkemedel bör vara mindre vid behandling med Produodopa än Duodopa eftersom Produodopa administreras under 24 timmar och eftersom det är möjligt att programmera upp till tre dropphastigheter som patienten kan välja mellan. Patienten kan då ändra dropphastighet utifrån respons och tid på dygnet. Vidare visar pumpen hur lång tid det kommer ta innan pumpen är tom, vilket även det ger en möjlighet att anpassa bytet av vial.

Mot bakgrund av att TLV saknar uppgifter om kassation för Produodopa bedömer TLV att det är sannolikt att läkemedelskostnaderna för både Produodopa och Duodopa är underskattade i företagets analys. Företaget bedömer dock att kassationen bör vara lägre vid behandling med



Produodopa jämfört med Duodopa. Eftersom TLV saknar dos inklusive kassation för Produodopa utgår TLV från samma antaganden som företaget för att beräkna läkemedelskostnaderna, det vill säga baserat på medeldosen i studie M15-741 för Produodopa och en kassett per dag för Duodopa. Vad gäller Duodopa är detta även i enlighet med TLV:s tillvägagångsätt när läkemedlet Lecigon jämfördes mot Duodopa (dnr 3002/2018). I det ärendet bedömde TLV att genomsnittsdosen av levodopa i behandling med Duodopa kan uppskattas till 1 363 mg per dygn, vilket baserades på en sammanvägning av data från relevanta studier.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att läkemedelskostnaden för Duodopa och Produodopa kan vara underskattad eftersom kassation inte inkluderas. Eftersom TLV saknar information om dosering av Produodopa som inkluderar kassation utgår TLV från företagets beräkningar av läkemedelskostnader.

### 3.1.3 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I det här avsnittet presenteras vårdkostnader och resursutnyttjande som företaget har inkluderat i sin analys. Företaget inkluderar endast kostnader som skiljer sig mellan behandlingarna. För att administrera Produodopa och Duodopa behövs en pump. [-----].

#### *Produodopa*

Företaget inkluderar kostnader för vårdbesök som sker i samband med initiering av behandling med Produodopa. I tabell 3 presenteras kostnaderna för de vårdbesök som ingår i analysen. Kostnaderna som inkluderas i analysen baseras på utlåtanden från svenska kliniska experter.

Tabell 3. Vårdkostnader i samband med behandling med Produodopa.

Typ av vårdbesök	Kostnad (kr)
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

Källa: Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2022.

Vid behandling med Produodopa behövs infusionsset (även kallat kanyl), adapter och spruta för att administrera läkemedlet. Kostnaderna för dessa presenteras i tabell 4. Infusionssetet kan sitta kvar i högst tre dagar när läkemedlet infunderas kontinuerligt. Vid varje byte av vial krävs en ny adapter och en ny spruta. Företaget antar att [-----] vialer används i genomsnitt per dag, vilket ger ungefär [-----] adapterar och sprutor per år.

Det är inte angivet i produktresumén vilka tillbehör som ska användas vid behandling av Produodopa. I produktresumén anges vilka egenskaper ett infusionsset ska ha, vilket företaget utgår från i sina beräkningar. Pris per förpackning är hämtade från TLV:s pris- och beslutsdatabas i det fall TLV har fattat beslut om pris. En adapter finns inte i TLV:s pris- och beslutsdatabas och i stället har företaget utgått från listpris. I tabell 4 presenteras kostnaden per år för de tillbehör som behövs för att administrera Produodopa.

Tabell 4. Kostnader för tillbehör som behövs för administrering av Produodopa.

Tillbehör	Pris per förpackning	Kostnad per år
Infusionsset	779,4 kr (10 st/förpackning)	9 483 kr
Adapter	376,81 kr (50 st/förpackning)	[-----]kr
Spruta	215,52 kr (100 st/förpackning)	[-----] kr

Källa: Priser från TLV:s pris- och beslutsdatabas för samtliga tillbehör förutom en adapter.



### *Jämförelsealternativet Duodopa*

Företaget inkluderar kostnader för vårdbesök som uppkommer i samband med behandling med Duodopa. För att påbörja behandling med Duodopa behöver patienter läggas in på sjukhus för utvärdering och titrering med en tillfällig näs-sond. Efter titrering och utvärdering genomgår patienterna en operation (gastrostomi) för att föra in en permanent jejunal sond (PEG-J) som sedan ansluts till pumpen som administrerar läkemedlet. Vid uppstart av Duodopabehandling läggs patienterna vanligtvis in på sjukhus i totalt 1–2 veckor. Företaget utgår från en rapport genomförd av Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi (IHE) [13] för att ta fram kostnaderna som uppkommer i samband med uppstart av behandlingen. IHE utgår från att patienter är inlagda i 10 dagar, vilket även företaget gör.

Företaget inkluderar även kostnader för avslut av behandling. Företaget antar att 10 procent av patienterna avslutar behandling per år i enlighet med en studie av Fernandez m.fl. [12].

*Tabell 5. Vårdkostnader för behandling med Duodopa*

	<b>Kostnad per år</b>
Test och utvärdering av patienter (4 dagar sjukhusinläggning)	40 537 kr
Inläggning av näs-sond, titrering och monitorering (4 dagar sjukhusinläggning)	32 033 kr
Initiering av Duodopa med PEG/J (2 dagar sjukhusinläggning)	37 481 kr
Allvarlig komplikation som leder till 1 månads sjukhusinläggning, antas uppstå hos 1 % av patienterna	2 962 kr
Avslut av behandling (gastroskopi)	447 kr

Not. Kostnaderna är justerade till priser år 2022.

## 4 Resultat

I företagets kostnadsjämförelse är kostnaden för Produodopa lägre än den för Duodopa och i TLV:s kostnadsjämförelse är kostnaden för Produodopa i nivå med den för Duodopa. Det som skiljer analyserna är behandlingens längd. Företaget antar att behandlingens längd är tre år och TLV utgår från att behandlingens längd är fyra år.

För att administrera Produodopa behövs tillbehör som innebär en återkommande kostnad under hela behandlingen. Vid behandling med Duodopa behövs i stället mer vårdinsatser vid uppstart av behandlingen som medför höga uppstartskostnader. Valet av behandlingens längd blir därför viktigt eftersom uppstartskostnaden för Duodopa fördelas på flera år och blir lägre per år ju fler år behandlingen pågår. Detta samtidigt som behandling med Produodopa innebär kostnader som återkommer under hela behandlingsperioden.

### 4.1 Företagets kostnadsjämförelse

I företagets analys är kostnaden för Produodopa lägre än kostnaden för Duodopa. I företagets analys beräknas den genomsnittliga årliga behandlingens kostnad över tre år och kostnaderna är diskonterade med tre procent.

Tabell 6. Resultat i företagets kostnadsjämförelse.

	Produodopa	Duodopa
Läkemedelskostnad (årlig kostnad)	[-----] kr	331 440 kr
Vårdkostnader (engångskostnad)	[-----] kr	113 013 kr
Kostnader för tillbehör (årlig kostnad)	[-----] kr	0 kr
Kostnader för avslut av behandling (årlig kostnad)	[-----] kr	447 kr
Totala kostnader*	352 373 kr	359 985 kr
Skillnad i totala kostnader		- 7 612 kr

\*Den totala kostnaden är den genomsnittliga årliga behandlingens kostnad över tre år. Kostnaderna är diskonterade med 3 procent.

### 4.2 TLV:s kostnadsjämförelse

Ett viktigt antagande i TLV:s analys som skiljer sig från företagets är att kostnaderna beräknas baserat på en behandlingens längd om fyra år. Kostnaderna är diskonterade med tre procent. I TLV:s kostnadsjämförelse är den genomsnittliga kostnaden för Produodopa i nivå med den för Duodopa.

Tabell 7. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse.

	Produodopa	Duodopa
Läkemedelskostnad (årlig kostnad)	[-----] kr	331 440
Vårdkostnader (engångskostnad)	[-----] kr	113 013 kr
Kostnader för tillbehör (årlig kostnad)	[-----] kr	0 kr
Kostnader för avslut av behandling (årlig kostnad)	[-----] kr	447 kr
Totala kostnader*	345 920 kr	345 920 kr
Skillnad i totala kostnader		0 kr

\*Den totala kostnaden är den genomsnittliga årliga behandlingens kostnad över fyra år. Kostnaderna är diskonterade med 3 procent.

#### 4.2.1 TLV:s känslighetsanalyser

TLV bedömer att det är rimligt att utgå från en behandlingstid på fyra år. I tabell 8 presenteras genomsnittlig årlig kostnad över fem år. Skillnaden i totala kostnader blir då 4 434 kronor, till nackdel för Produodopa.

Tabell 8. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser	Produodopa	Duodopa	Skillnad i totala kostnader
TLV:s kostnadsjämförelse	345 920 kr	345 920 kr	0 kr
Behandlingslängd 5 år	340 145 kr	335 711 kr	4 434 kr

#### 4.2.2 Osäkerhet i resultaten

Det råder osäkerheter om läkemedelskostnaden för Produodopa till följd av att det saknas information om dos som inkluderar kassation. TLV har begärt ut data från Socialstyrelsens läkemedelsregister avseende uttag av Duodopa. Data visar att medeldosen av Duodopa är högre än en kassett per dag. Det är rimligt att anta att viss kassation föreligger även för Produodopa men eftersom TLV saknar information om detta utgår TLV från samma antaganden som företaget för att beräkna läkemedelskostnaderna. Mot bakgrund av detta är det sannolikt att läkemedelskostnaderna för båda behandlingarna är underskattade i kostnadsjämförelsen.

Det råder även osäkerheter avseende hur lång behandlingstiden är. TLV har beräknat behandlingstiden med olika metoder och kommer fram till att det är rimligt att utgå från en behandlingstid på fyra år baserat på TLV:s analyser.

#### 4.3 Budgetpåverkan

Produodopa kommer att vara ett behandlingsalternativ för patienter som i dag är aktuella för behandling med Duodopa. Idag behandlas ungefär [-----] patienter med Duodopa och företaget uppskattar att Produodopa kommer att ta cirka [-----] procent av Duodopas marknadsandelar vid fullskalig försäljning. Detta motsvarar omkring [-----] patienter om [-----] år. Förväntat omsättning är [-----] kronor (AIP).

#### 4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att effekten är jämförbar mellan Produodopa och Duodopa. Mot bakgrund av detta baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Sammantaget, konstaterar TLV att den genomsnittliga totala kostnaden för behandling med Produodopa är i nivå med den för Duodopa.

## 5 Subvention och prisnivåer i andra länder

### 5.1 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in, se tabell 9.

Tabell 9. Priser i andra länder.

Land	Offentliga priser (AIP)
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]
[-----]	[-----]

## 6 Regler och praxis

---

### 6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

### 6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

## 7 Sammanvägning

---

Parkinsons sjukdom (PS) är en kronisk, neurologisk sjukdom där grundorsakerna till sjukdomen är okända. Personer med PS har sänkta nivåer av dopamin, som är en kemisk budbärare för samordning av funktionen hos nervceller. Sjukdomen kännetecknas av olika motoriska symtom, så som stelhet, brisande rörlighet, darrningar och balansproblem, samt icke-motoriska symtom som depression, demens, minnesförlust, ångest, trötthet med mera. Behandling av PS med levodopa är sedan länge väletablerad. Initialt behandlas patienter med levodopa i tablettform men det kan efter hand bli svårt att tillföra tillräckliga och konstanta mängder dopamin med tablettbehandling hos en del patienterna. Dessa patienter har kommit in i en så kallad komplikationsfas.

Produodopa innehåller de aktiva substanserna foslevodopa och foskarbidopa (omvandlas i kroppen till levodopa och karbidopa) och används för behandling av levodopa-känslig Parkinsons sjukdom i komplikationsfas med svårkontrollerade motoriska fluktuationer och hyperkinesi eller dyskinesi när andra tillgängliga kombinationer av Parkinsonmedicinering inte gett tillfredsställande resultat. Levodopa passerar blod-hjärnbarriären och omvandlas till dopamin med enzymet dopa dekarboxylas. Karbidopa är en perifer metabolisk enzymhämmare som hämmar nedbrytningen av levodopa. Produodopa är ett läkemedel som möjliggör en subkutan, 24-timmars kontinuerlig levodopa behandling som syftar till att undvika den variation i koncentrationerna som förorsakas av tablettbehandling. Produodopa är en ny beredningsform av Duodopa, en behandling som funnits på marknaden i Sverige sedan 2004.

Vid behandling av PS i komplikationsfas finns idag tre aktuella behandlingar: högfrekvent stimulering med inopererade elektroder i hjärnan (DBS), pumptillförsel av levodopa-karbidopa gel och pumpbehandling med apomorfin. Vilken av dessa metoder som är mest lämplig och vilken som bör komma i första hand måste bestämmas i samråd mellan patient, behandlande läkare och anhöriga.

Pumpbehandling med levodopa-gel ett alternativ när pumpbehandling med apomorfin eller DBS inte bedöms lämpligt att användas. Det finns idag två godkända levodopa-geler avsedda för infusion via en gastrointestinal sond som används i klinisk praxis i Sverige, Duodopa och Lecigon. Duodopa och Lecigon är jämförbara behandlingar, kräver samma kirurgiska ingrepp, de behandlas i gemensamma riktlinjer samt båda produkterna ingår i läkemedelsförmånen. Analysdata baserat på Socialstyrelsens läkemedelsregister visar satt kostnaden för de två behandlingarna i nivå med varandra. Båda produkterna utgör därför kliniskt relevanta och kostnadseffektiva alternativ. Då Produodopa är regulatoriskt godkänt som en "line extension" av Duodopa bedömer TLV att Duodopa utgör det mest relevanta jämförelsealternativet till Produodopa i aktuellt ärende.

Det kliniska underlaget som företaget inkommit med baseras på kliniska studier som bland annat jämför plasmakoncentrationen av levodopa vid behandling med Duodopa och Produodopa, plasmakoncentrationen av levodopa vid olika infusionshastigheter samt karaktäriserar den farmakokinetiska profilen för Produodopa. Dessa studier visar att Duodopa och Produodopa har jämförbara farmakokinetiska profiler. Baserat på dessa kliniska evidens bedömer TLV att det är rimligt att utgå ifrån att Produodopa och Duodopa har jämförbar behandlingseffekt.

Dagens befintliga och effektiva behandlingsalternativ för patienter i komplikationsfas är invasiva och kräver operation samt sjukhusvistelse. Duodopa administreras intestinalt via en sond som är ansluten till en pump och kräver operation och inläggning av patienter som ska starta behandling. Produodopa administreras subkutan via ett infusionsset anslutet till en pump och det krävs ingen operation. Jämfört med Duodopa, är administreringsformen mycket enklare, det krävs ingen operation eller sjukhusinläggning vid uppstart av behandlingen och patienterna slipper genomgå invasiv kirurgi.

Effekten av Produodopa bedöms vara jämförbar med effekten av Duodopa. Företagets hälsoekonomiska analys utgörs därför av en kostnadsjämförelse där kostnaden för Produodopa jämförs med den för Duodopa. Företaget inkluderar kostnader för läkemedel samt kostnader för vårdbesök i de fall då vårdbehovet skiljer sig mellan behandlingsalternativen. För Produodopa inkluderas även kostnader för tillbehör som behövs för att administrera läkemedlet. Företaget beräknar kostnaderna utifrån en behandlingstid om tre år och kostnaderna diskonteras med tre procent. Den genomsnittliga årliga kostnaden för Produodopa är lägre än den för Duodopa i företagets analys.

TLV bedömer likt företaget att effekten av Produodopa är jämförbar med den för Duodopa och därmed baseras TLV:s hälsoekonomiska bedömning på en kostnadsjämförelse. Med hjälp av data från Socialstyrelsens läkemedelsregister har TLV tagit fram behandlingstid vid behandling med Duodopa. Baserat på analys av data bedömer TLV att det är rimligt att räkna på en behandlingstid på fyra år. Jämfört med företagets hälsoekonomiska analys justerar TLV behandlingstiden från tre till fyra år. I TLV:s kostnadsjämförelse är den totala genomsnittliga kostnaden för Produodopa i nivå med den för Duodopa.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Produodopa är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan föreslås därför bifallas.

## 8 Referenser

---

- [1] "Nationella riktlinjer, Vård vid multipel skleros och Parkinsons sjukdom, Socialstyrelsen, 2016. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/ms-och-parkinsons-sjukdom/>."
- [2] N. Dahodwala *et al.*, "Use of a medication-based algorithm to identify advanced Parkinson's disease in administrative claims data: Associations with claims-based indicators of disease severity," *Clin Park Relat Disord*, vol. 3, p. 100046, 2020, doi: 10.1016/j.prdoa.2020.100046.
- [3] "Riktlinjer för utredning och behandling av Parkinsons sjukdom, SWEMODIS, 2019. Available: [https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2009/10/Swemodis-Riktlinjer-for-utredning-och-behandling-av-Parkinsons-sjukdom-version\\_8\\_A4.pdf](https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2009/10/Swemodis-Riktlinjer-for-utredning-och-behandling-av-Parkinsons-sjukdom-version_8_A4.pdf)."
- [4] "Behandlingsalternativ för personer med Parkinsons sjukdom som inte blir tillräckligt hjälpta av behandling med tabletter/plåster, ScandMODIS, 2021. Available: [https://www.scandmodis.org/wp-content/uploads/2022/04/SWEMODIS\\_folder2021webb.pdf](https://www.scandmodis.org/wp-content/uploads/2022/04/SWEMODIS_folder2021webb.pdf)."
- [5] "Treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease, ScandModis, 2022. Available: <https://www.swemodis.se/wp-content/uploads/2022/05/Levodopa-Infusion-Konsensus-ScandMODIS-2022.pdf>."
- [6] M. Rosebraugh, S. Stodtmann, W. Liu, and M. F. Facheris, "Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 97, pp. 68-72, Apr 2022, doi: 10.1016/j.parkreldis.2022.03.012.
- [7] J. Aldred, A. Amelin, A. Antonini, B. Bergmans, F. Bergquist, and M. Bouchard, "Continuous Subcutaneous Foslevodopa/Foscarbidopa in Advanced Parkinson's Disease: Results From a 12-Month Phase 3 Study," Poster, 2022.
- [8] M. Rosebraugh, W. Liu, M. Neenan, and M. F. Facheris, "Foslevodopa/Foscarbidopa Is Well Tolerated and Maintains Stable Levodopa and Carbidopa Exposure Following Subcutaneous Infusion," *J Parkinsons Dis*, vol. 11, no. 4, pp. 1695-1702, 2021, doi: 10.3233/JPD-212813.
- [9] "Produktresumén för Produodopa. Available: [https://docetp.mpa.se/LMF/Produodopa%20solution%20for%20infusion%20SmPC\\_09001bee82b8db27.pdf](https://docetp.mpa.se/LMF/Produodopa%20solution%20for%20infusion%20SmPC_09001bee82b8db27.pdf)."
- [10] D. Nyholm, K. Klangemo, and A. Johansson, "Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease," *Eur J Neurol*, vol. 19, no. 8, pp. 1079-85, Aug 2012, doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03679.x.
- [11] A. Antonini *et al.*, "Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 45, pp. 13-20, Dec 2017, doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.09.018.
- [12] H. H. Fernandez *et al.*, "Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 33, no. 6, pp. 928-936, Jul 2018, doi: 10.1002/mds.27338.
- [13] "Nationella riktlinjer för vård vid Parkinsons sjukdom, Hälsoekonomisk medellrapport, Socialstyrelsen, 2015. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2022-11-8202-halsoekonomisk-modellrapport-pd.pdf>."

## Bilagor

---

### Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

#### **8 § första stycket**

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

**10 §** Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

**11 §** Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

**15 §** Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.



## Bilaga 2 – TLV:s analyser av data från Läkemedelsregistret

### Datauttag

Data för samtliga uttag av Duodopa (ATC = N04BA02) hämtades från Socialstyrelsens Läkemedelsregister. Totalt bestod datasetet av patienter som expedierats läkemedel på apotek från 2005 till och med 2022-09-01. Samtliga datum för uttag registrerades med månadens första dag.

### Medeldoser, Duodopa och Lecigon

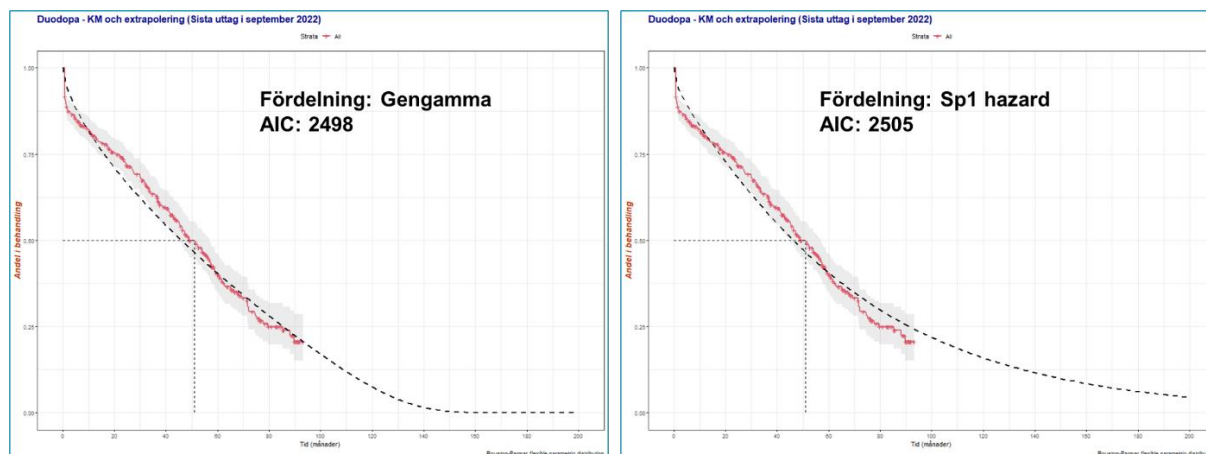
Den beräknade medeldosen per dygn är enbart baserad på de förskrivningar som patienterna har hämtat ut på apoteket och ingen hänsyn har tagits till behandlingstid eller om patienterna har bytt från en behandling till en annan (så kallade switchar). Endast förpackningar med Duodopa 7 x 100 ml och Lecigon 7 x 47 ml är inkluderade i analysen. Några patienter som går på Duodopa har gjort enstaka uttag av Lecigon för att sedan återgå till Duodopa. Dygnsdosen Lecigon för de enstaka uttagen har antagits vara en kapsel per dag i beräkningarna.

Analysen av patienter som behandlats från 2015 inkluderar 728 Duodopa patienter och 243 Lecigon patienter. Den uppskattade medeldosen levodopa för patienter som går på Lecigon (1 059 mg) är ungefär 50 % lägre jämfört med Duodopa (2 144 mg).

ATC	Antal patienter	Andel hög D> 2000 mg L> 940mg	Min, daglig dos (mg)	Max, daglig dos (mg)	Medel, daglig dos (mg)	Median, daglig dos (mg)
Duodopa	728	0,58	132	5 557	2 144	2 012
Lecigon	243	0,61	32	2 827	1 059	972

### Behandlingslängd

För den här analysen inkluderades endast förpackningar med 7 x 100 ml (20 ml levodopa). Behandlingslängderna beräknades för Duodopa från 2015, det vill säga endast patienter som påbörjade behandling efter 2015 var inkluderade. I de fall tiden mellan två uttag översteg 30 dagar bedömdes det som en avslutad behandling. Behandlingstiden för den patienten blir då tiden fram till uttaget plus den behandlingstid som uttaget maximalt kan räkna till. Kaplan-Meier (KM) kurvan ger en median behandlingstid av 50,9 månader (4,2 år) eller restricted mean (RMST) av 49,7 månader (4,1 år). Eftersom nästan 25 % av patienterna inte avslutat sin behandling 2022-09-01 extrapolerades KM-kurvan med hjälp av parametrisk regression. Flera olika fördelningar analyserades och den fördelning med bäst passning med KM-kurvan baserat på AIC och BIC valdes ut. Gengamma och en fördelning baserat på en spline-baserad modell av Royston-Parmer (här kallad sp1\_hazard) var de som visade de bästa anpassningen till KM-kurvan (se figur).



Den stora skillnaden mellan gengamma och sp1\_hazard modellerna är att med gengamma går kurvan ner till 0 efter cirka 150 månader medan sp1\_hazard når inte till 0 efter 200 månader. För båda fördelningarna beräknades median, medel och restricted medel (RMST) se tabell).

	N	Events	Median (månader)	RMST (månader)	Medel (månader)
Kaplan-Meier	462	245	50,9 (4,2 år)	49,7 (4, 1 år)	NA
Gengamma			46,0 (3,8 år)	48,5 (4,0 år)	53,1 (4,4 år)
Sp1_hazard			46,3 (3,9 år)	49,5 (4,1 år)	64,8 (5,4 år)