

Anschrift

Ansprechpartner für weitere Auskünfte:

Herr Erwin EYPELTAUER, MAS, MBA

Key Account Manager Neurologie

Telnr. +43 664 548 67 49

E-Mail eyeltauer@stada.at

Wien, 02. Februar 2021

**Eine verbesserte Therapieoption für die fortgeschrittene Parkinsonerkrankung (aPD):
Lecigimon 20 mg/ml + 5 mg/ml + 20 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung
(Wirkstoffe: Levodopa/Carbidopa-Monohydrat/Entacapon)**

Sehr geehrte Damen und Herren!

Wir freuen uns sehr, dass wir vor kurzem die Zulassung für ein innovatives Arzneimittel erhalten haben, das seit Anfang Februar 2021 in Österreich verfügbar ist.

Mit dem vorliegenden Schreiben übermitteln wir Ihnen alle relevanten Informationen zu dieser neuen Therapieoption, die einer aus unserer Sicht wenig beachteten, jedoch wachsenden und wichtigen Patientengruppe massive Erleichterungen im Alltagsleben bringen wird.

Die vorgelegten Unterlagen werden in diesem kurzen Schreiben zusammengefasst. Details zu wissenschaftlichen Daten und die verfügbaren Publikationen entnehmen Sie bitte dem Annex, der wie ein Antrag auf Aufnahme in den Erstattungskodex strukturiert ist. Dieser Annex ist für Sie exklusiv unter folgendem Link abrufbar: www.stada.at/lecigimon-unterlagen

Bitte nehmen Sie sich zehn Minuten Zeit unser Schreiben zu lesen!

Die kontinuierliche dopaminerge Stimulation in Verbindung mit der Möglichkeit einer individualisierten Behandlung, bei gleichzeitiger Reduktion der mit Levodopa auftretenden Langzeitnebenwirkungen sind Grundvoraussetzungen für einen adäquaten Behandlungserfolg der fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung (advanced Parkinson's Disease, aPD).

Zur Klassifikation der Symptome der Erkrankung wird zumeist die fünf-stufige Hoehn und Yahr⁶ Skala verwendet.

Während Stufe 1 bis 3 noch gut mit oraler sowie subkutaner Medikation behandelt werden kann, sind diese Therapieoptionen nicht oder nur ungenügend für die schwerer Betroffenen geeignet¹³.

Alle Patienten kommen letztlich in das Stadium der aPD, die ab Stufe 4 bis 5 der Skala liegt. Im fortgeschrittenen Stadium zeigen sich schwere motorische Defizite sowie kognitive und psychische Symptome.

Für die Behandlung der aPD stehen derzeit drei grundsätzliche Therapieoptionen zur Verfügung:

1. ein chirurgischer Eingriff im Gehirn zur elektrischen Stimulation (DBS),
2. die subkutane Infusion/Injektion von Apomorphin (SCAI) und
3. die intra-jejunale Infusion von Levodopa/Carbidopa (LCIG)⁴.

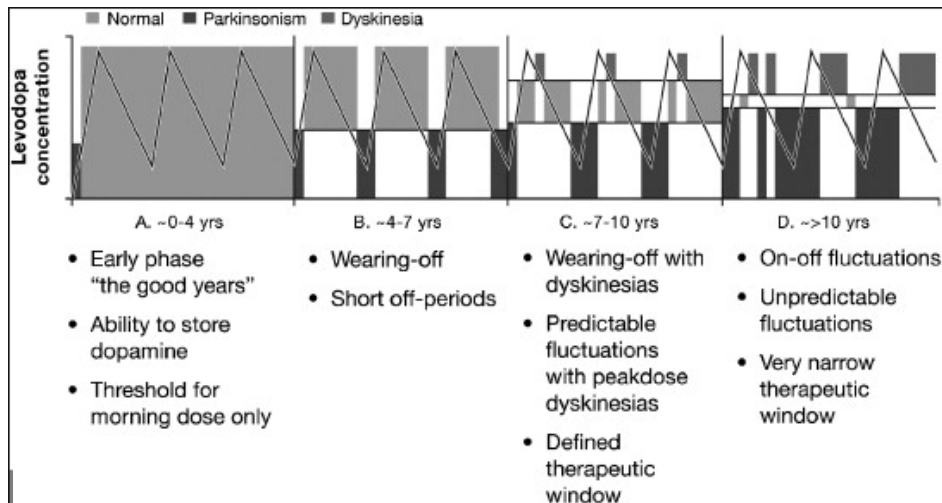


Abbildung 1 (aus: Nyholm et al, 2007⁵): Muster der motorischen Reaktion auf L-DOPA-Änderungen während der Progression von PD. Die Abbildung veranschaulicht, wie sich das therapeutische Fenster für L-DOPA mit Fortschreiten der Erkrankung verengt. Während zu Beginn der Therapie mit oraler Gabe von L-DOPA in den ersten Jahren eine stabile symptomatische Kontrolle erreicht werden kann, kommt es in weiterer Folge zu motorischen Fluktuationen und Dyskinesien. Dyskinesien sind am häufigsten mit hohen Plasmalevels von L-DOPA (Peak-Dose-LID) assoziiert. Die fortlaufende Linie repräsentiert Spitzen- und Tiefstwerte der L-DOPA-Plasmaspiegel begleitend zur oralen L-DOPA-Therapie. Der offene Bereich im Zentrum repräsentiert den Bereich der L-DOPA-Konzentrationen, die eine Linderung von PD induzierten motorischen Effekten, ohne Dyskinesien und „OFF-Status“ bewirken.

LECIGIMON – die neue Therapieoption bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson (aPD)

Mit **LECIGIMON** [sprich: „lässig im On“] (Z.Nr.: 140393, PZN: 4985435) steht nun ab sofort eine weitere Therapieoption für **Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung** in Österreich zur Verfügung.

LECIGIMON ist das erste nicht-orale Fertigarzneimittel, das Levodopa und die beiden unterschiedlich wirkenden metabolischen Inhibitoren Carbidopa und Entacapon⁷ in sich vereint.

Levodopa, die Vorstufe von Dopamin, die auch die Blut-Hirnschranke überwinden kann, gilt schon seit langem als Goldstandard in der Parkinson Therapie. Jedoch kommt es bei Gabe von Levodopa als Monosubstanz schon im peripheren Gewebe außerhalb des Gehirns zu einem ausgeprägtem Abbau dessen (Abb.2). Durch die gleichzeitige Verabreichung mit metabolischen Inhibitoren (DDC-Hemmer, z.B. Carbidopa; COMT-Hemmer⁷, z.B. Entacapon) kann dieser unerwünschte vorzeitige Abbau von Levodopa eingeschränkt werden, was zu **höheren, länger andauernden und konstanteren Blutspiegeln von Levodopa** führt. Als Folge kann **im Gehirn mehr Dopamin aus Levodopa gebildet werden** und die dopaminerge Stimulation ist anhaltender.

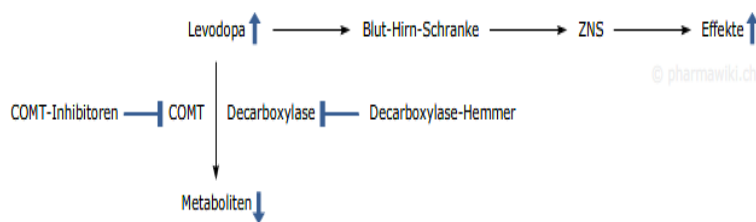


Abbildung 2¹⁴: Entacapon und Carbidopa beeinflussen die Pharmakokinetik von Levodopa. Die Effekte beruhen auf der peripheren, selektiven und reversiblen Hemmung der Enzyme Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Decarboxylase (DDC). Dadurch wird der periphere Abbau des gleichzeitig verabreichten Levodopa reduziert, was zu höheren, länger anhaltenden und konstanteren Blutspiegeln führt.

In einer klinischen Vergleichsstudie² zwischen LCIG (Duodopa[®]) und LECIG (**LECIGIMON**) an 11 Patienten zeigte **LECIGIMON** durch das zusätzlich enthaltene Entacapon (ein Catecholamin-O-Methyltransferase-Hemmer) eine **deutlich höhere Bioverfügbarkeit von Levodopa** im Vergleich zu Duodopa[®] um **34% (14h-Infusion)** bzw. **54% (24h-Infusion)**.

Gleichzeitig sank bei der Behandlung mit **LECIGIMON** die Konzentration des Metaboliten 3-O-Methyldopa auf 59,5 %. Beim Wechsel von Duodopa[®] auf **LECIGIMON** verringerte sich die 3-OMD Plasmakonzentration um 35%. Die Plasmaspiegel dieses mit Langzeitnebenwirkungen⁸ assoziierten Biomarkers werden signifikant reduziert. Potentiell schwere Nebenwirkungen wie Demenz, kardiovaskuläre Zustände und periphere Polyneuropathie könnten vermieden oder zumindest reduziert werden⁸⁻¹²

Die Halbwertszeit von Levodopa wird bei **LECIGIMON** – im Vergleich zu Duodopa[®] – um 50% erhöht, was den Patienten auch ermöglicht, eine längere Zeit (~ rund eine Stunde) unabhängig von der Infusionspumpe zu sein (z.B. beim Duschen oder Schwimmen).

Aus demselben Grund kann auch die Gesamttages-Infusionsmenge im Vergleich zu Duodopa® um 50% reduziert werden (Tageshöchst-dosis laut Fachinformation: 100 ml **LECIGIMON** vs 200 ml Duodopa®)

LECIGIMON wurde von den Probanden gut vertragen, das Sicherheitsprofil war vergleichbar zu Duodopa® und schwerwiegende oder unerwartete Ereignisse traten nicht auf.

In Verbindung mit der vergleichsweise kurzen Halbwertszeit von Levodopa wird es bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson im zeitlichen Verlauf zunehmend schwieriger, wirksam zu therapieren, denn das therapeutische Fenster wird immer enger (Abb.1).

Durch die kontinuierliche dopaminerge Stimulation in der Behandlung mit **LECIGIMON** kann jedoch sowohl eine Unter- als auch eine Überdosierung mit Levodopa - beides mit bekannten, schweren Symptomen (Rigidität „OFF-Status“ bzw. Dyskinesien) verbunden – vermieden werden – und stabilere therapeutische Levodopa Plasmaspiegel werden erreicht.

Das **LECIGIMON** Pumpen-Infusionssystem

LECIGIMON mit der Wirkstoffkombination Levodopa, Carbidopa und Entacapon bietet in der modernen Formulierung als **intestinales Gel** in Verbindung mit einer **rund um die Hälfte kleineren und leichteren, geräuscharmen und einfach zu bedienenden Infusionspumpe** (Abb. 3) im Vergleich zu Duodopa® eine sehr gute neue Therapie-Option für Patienten mit aPD.

Die Dauer-Infusion mit **LECIGIMON** besteht aus einer morgendlichen Bolusdosis und einer kontinuierlichen Erhaltungsdosis. Gemäß neuer Studienergebnisse³ kann die Levodopa-Gesamttagesdosis bei einer Umstellung von Duodopa® bei gleich bleibender Wirksamkeit um rund ein Drittel (34%) reduziert werden.

Die Morgendosis wird mit der höchsten Flussrate (40 ml/h) verabreicht um schnell therapeutische Plasmakonzentrationen von Levodopa zu erreichen. Die Patienten können sich mit der Pumpe bei Bedarf auch tagsüber kleine Extrabulus-Dosen verabreichen.



Abbildung 3: **LECIGIMON** 47 ml Gelpatrone an der - inkl. Patrone - nur 230 g leichten kleinen geräuscharmen Pumpe

Die Vorteile der **LECIGIMON** Pumpe auf einen Blick:

- Die kleine, leichte und diskret tragbare **LECIGIMON Dosierpumpe** wurde ausschließlich für diesen Zweck konzipiert und wird mit 50 ml Patronen der Arzneimittelkombination in Gelform befüllt.
- Das **Gesamtgewicht der befüllten Pumpe** beträgt dabei **nur 230 Gramm²** (Duodopa®: 550 Gramm).
- Die Haltbarkeit (bei 2-8°C Grad) von **LECIGIMON** beträgt 16 Wochen, die **Haltbarkeit** der angebrochenen **Patrone beträgt 24 Stunden (bei Raumtemperatur)**, was eine echte **24 Stunden Therapie ermöglicht**.

- Die Pumpe lässt sich mit **mehreren Flussraten programmieren** - zur Anpassung an unterschiedliche Patientenbedürfnisse.
- Wie bei APO-go® 5 mg/ml Infusionslösung in einer Fertigspritze werden wir **verpflichtend** alle gewohnten Serviceleistungen rund um die Verabreichung (kontinuierliche subkutane Infusion) anbieten und deren Kosten übernehmen (u.a. die Bereitstellung der notwendigen Pumpen für die einzelnen Patienten, Schulungen und Unterstützung der Patienten während der Einstellung im Krankenhaus, flächendeckende Versorgung im Notfall innerhalb von zwei Stunden, 24h-Notfall-Service uvm.)
- Wie bei APO-go® werden alle österreichischen Patienten zusätzlich von speziell ausgebildeten mobilen Pflegekräften („**LECIGIMON DGKP's**“) bei allen Fragen der Anwendung und Versorgung direkt vor Ort unterstützt werden.

LECIGIMON trägt damit deutlich zur Verbesserung der Lebenssituation von schwer betroffenen Parkinson Patienten in den Stadien 4 und 5 bei.

LECIGIMON ist unter der Bezeichnung **LECIGON**® bereits seit einem Jahr in Schweden, Dänemark, Norwegen und Finnland erfolgreich in Verwendung².

In Österreich wird dieses Arzneimittel nun von STADA mit **Februar 2021** zu einem FAP Preis pro 7-Stück-Packung von € 700,- (vs. Duodopa® FAP € 711,13) zur Verfügung gestellt.

Bitte zögern Sie nicht uns bei Fragen zu diesem Arzneimittel jederzeit persönlich zu kontaktieren (spatz@stada.at oder gollner@stada.at).

Mit freundlichen Grüßen

STADA Arzneimittel GmbH

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Spatz".

Dr. Martin Spatz, MBA
Geschäftsführung

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Martha Gollner".

Martha Gollner
Leitung BU Prescription Medicines

Quellen

1. LECIGIMON Fachinformation, Stand: November 2020
2. Senek, M., Nielsen, E. I. & Nyholm, D. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel in Parkinson's disease: a randomized crossover. *Movement Disorders*, Vol. 00; 2016
3. Senek, M., Nielsen, E. I. & Nyholm, D. Population pharmacokinetics of levodopa gel infusion in Parkinson's disease: effects of entacapone infusion and genetic polymorphism, *Nature science reports*, 2020; 10: 18057
4. Olanow, C. W. et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014; 13(2): 141–149.
5. The rationale for continuous dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease, Nyholm et al, 2007
6. Parkinsonism: onset, progression and mortality, M M Hoehn, M D Yahr, 1967 May;17(5):427-42. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
7. Müller, et al. Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors in Parkinson's Disease, *Drugs*, 2015 Feb; 75(2):157-74,
8. Cossu et al, Levodopa and neuropathy risk in patients with PA: Effect of COMT inhibition. *Parkinson and Related Disorders* 27, 2016: 81 -84
9. Seshadri et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002; 346:476-83.
10. Williams et al. Genome-wide meta-analysis of homocysteine and methionine metabolism identifies five one carbon metabolism loci and a novel association of ALDH1L1 with ischemic stroke. *PLoS Genet.* 2014;10:e1004214.
11. Seshadri et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury. *Arch Neurol.* 2008;65:642-9.
12. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2015-22.
13. Popa et al. Intrajejunal vs. oral levodopa-carbidopa therapy in Parkinson disease. *Medicine* 2020: 99:46
14. Wirkungsweise von Entacapon: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=entacapon>