



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APOMORFINUM

INDICAȚIE: Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomene de tip „on-off”) la pacienții cu boala Parkinson insuficient controlată prin administrarea orală a altor medicamente antiparkinsoniene

Data depunerii dosarului

26.10.2023

Numărul dosarului

33631

Actualizare protocol terapeutic



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Apomorfium
1.2. DC: APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș
1.3. Cod ATC: N04BC07
1.4. Data eliberării APP: August 2020
1.5. Deținătorul de APP: STADA Arzneimittel AG, Germania
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție perfuzabilă în cartuș
Concentrația	1 ml soluție conține clorhidrat de apomorfina hemihidrat 5 mg. Fiecare cartuș de 20 ml conține clorhidrat de apomorfina hemihidrat 100 mg.
Calea de administrare	perfuzie subcutanată continuă cu ajutorul minipompei
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 pachet a câte 5 cartușe din sticlă transparentă siliconizată + piston din cauciuc clorobutitic siliconizat, cu câte 20 ml sol. (2 ani - după ambalarea pt. comercializare; după prima deschidere - se utilizează imediat)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat la data de 22.09.2023:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1174,92 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	234,984 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică : Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomene de tip „on-off”) la pacienții cu boala Parkinson insuficient controlată prin administrarea orală a altor medicamente antiparkinsoniene.

Doze și mod de administrare

Selectarea pacienților eligibili pentru APO-go:

Pacienții care au prezentat un răspuns pozitiv în perioada „on” în timpul fazei de inițiere a terapiei cu apomorfina, dar al căror control general rămâne nesatisfăcător prin utilizarea injecțiilor intermitente sau care necesită injecții multe și frecvente, pot fi transferați la administrarea prin perfuzie subcutanată continuă cu ajutorul minipompei. Pacienții care au perioade „off” frecvente, necontrolate prin medicație orală/transdermică pot, de asemenea, să înceapă terapia prin administrare în perfuzie subcutanată continuă cu ajutorul minipompei, fără utilizarea prealabilă a injecțiilor intermitente.



Pacienții selectați pentru tratamentul cu APO-go trebuie să fie capabili să-și pregătească singuri sistemul de perfuzie sau să aibă un aparținător responsabil cu pregătirea sistemului de perfuzie pentru ei, atunci când este nevoie.

Pacienții tratați cu apomorfina vor trebui, de obicei, să înceapă administrarea de domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie ajustată treptat la cea mai mică doză eficientă și administrarea trebuie oprită atunci când este posibil. Înainte de a lua decizia inițierii tratamentului cu domperidonă și apomorfina, se vor evalua cu atenție factorii de risc ai pacientului cu privire la prelungirea intervalului QT, pentru a se asigura că beneficiul depășește riscul.

Terapia cu apomorfina trebuie inițiată în mediul controlat al unei clinici. Pe parcursul fazei de stabilire treptată a dozei de apomorfina, pacientul trebuie să fie supravegheat de către un profesionist din domeniul sănătății, cu experiență în tratamentul bolii Parkinson (de exemplu, un neurolog). Tratamentul pacientului cu levodopa, cu sau fără agoniști ai dopaminei, trebuie optimizat înainte de a începe tratamentul cu APO-go.

Doze

Stabilirea dozei prag

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie stabilită după cum urmează: perfuzia continuă se inițiază cu rata de apomorfina 1 mg (0,2 ml) pe oră, apoi rata se crește, în funcție de răspunsul individual din fiecare zi. Creșterea ratei de perfuzare nu trebuie să depășească 0,5 mg – 1,0 mg/oră pe zi. Odată ce există un control adecvat al simptomelor motorii, rata de perfuzare poate rămâne stabilă și va fi cuprinsă, de obicei, între 4 mg/oră și 6 mg/oră (0,8 ml și 1,2 ml). Unii pacienți pot obține un control adecvat al simptomelor la o rată de doar 2 mg/oră, în timp ce alții vor avea nevoie de o rată de 8 mg/oră. Perfuziile trebuie efectuate doar pe parcursul orelor în care pacientul este treaz (în mod normal, 16 ore pe zi). Dacă pacientul nu are probleme severe în timpul nopții, nu se recomandă perfuziile la 24 ore. Toleranța la terapie nu pare să aibă loc atât timp cât există o perioadă din timpul nopții fără tratament de cel puțin 4 ore. În orice caz, locul în care se aplică perfuzia trebuie schimbat zilnic. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 100 mg.

Pacienții pot folosi un cartuș timp de până la 48 de ore, cu condiția să utilizeze o linie nouă de perfuzie și un alt loc pentru perfuzie la fiecare 24 de ore.

După caz, poate fi necesar ca pacienții să utilizeze doze de consolidare administrate intermitent în bolus, în plus față de perfuzia continuă, conform recomandărilor medicului curant.

Stabilirea tratamentului

Se pot efectua modificări ale dozei în funcție de răspunsul pacientului.

Doza optimă de apomorfina variază de la persoană la persoană, dar, odată stabilită, ea rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.



Măsuri de precauție în timpul continuării tratamentului

În cadrul studiilor clinice, de obicei s-au putut reduce într-o oarecare măsură doza de levodopa și dozele altor medicamente anti-Parkinson; acest efect variază considerabil de la pacient la pacient și trebuie gestionat cu atenție de către un medic cu experiență.

Odată ce tratamentul a fost stabilit, terapia cu domperidonă poate fi redusă treptat la unii pacienți, dar poate fi eliminată cu succes doar la câțiva, fără vărsături sau hipotensiune arterială.

Copii și adolescenți

APO-go este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Vârstnicii sunt bine reprezentați în rândul pacienților cu boala Parkinson și constituie o proporție mare din participanții la studiile clinice cu apomorfină. Abordarea terapeutică a pacienților vârstnici tratați cu apomorfină nu a fost diferită de cea a pacienților mai tineri. Totuși, se recomandă precauție suplimentară în timpul inițierii terapiei la pacienții vârstnici, din cauza riscului de hipotensiune arterială ortostatică.

Insuficiență renală

O schemă terapeutică similară celei recomandate pentru adulți și vârstnici poate fi urmată la pacienții cu insuficiență renală .

Mod de administrare

APO-go este pentru administrare subcutanată.

APO-go este o soluție prediluată destinată utilizării fără diluare, sub formă de perfuzie subcutanată continuă cu ajutorul minipompei. APO-go a fost conceput pentru a fi utilizat împreună cu pompa (pompă de perfuzie Crono APO-go III sau pompă de perfuzie Crono PAR4 20) și manșonul CronoBell Sleeve. Acestea sunt dispozitive medicale cu marcaj CE.

Apomorfină nu trebuie administrată pe cale intravenoasă.

A nu se utiliza dacă soluția a devenit de culoarea verde. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Se va folosi doar soluția limpede, incoloră și fără particule.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

APO-go PFS 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Pacienții vârstnici sunt bine reprezentați în cadrul populației de pacienți cu boală Parkinson și constituie un procent crescut dintre pacienții incluși în studiile clinice efectuate cu APO-go. Abordarea terapeutică a pacienților vârstnici cărora li s-a administrat APO-go nu a fost diferită comparativ cu cea a pacienților mai tineri. Cu toate



acestea, se recomandă prudență suplimentară în timpul inițierii tratamentului la pacienții vârstnici, din cauza riscului de hipotensiune arterială posturală.

Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfină. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu insuficiență renală poate fi utilizată o schemă terapeutică similară celei recomandate la pacienții adulți și vârstnici.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Apomorfinum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA 1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, în G12 Boala Parkinson și alte afecțiuni neurologice, poziția 17 notat cu simbolul **1 care arată că prescrierea se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM*)

*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.

DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvență după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 și 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalență de circa 1% la vârsta de 65 ani și de 3,5% la 85 ani. Sindromul parkinsonian, definitiv din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară, o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice) cât și secundar diferitelor etiologii (vasculare, traumatice, infecțios-inflamatorii, toxice, medicamentoase, etc.).



Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecința unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior și care, progresând, determină la un moment dat o degenerescență și a celulelor dopaminergice din substanța neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activității motorii de la nivelul ganglionilor bazali.

Boala Parkinson primară este o afecțiune cu evoluție progresivă, care începe cu mulți ani înaintea debutului clinic și care are o evoluție continuă după aceea în următorii circa 15 ani sau mai mult.

Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

DIAGNOSTICUL AFECȚIUNII

DIAGNOSTICUL de boală Parkinson se bazează pe evidențierea clinică a tabloului motor de PARKINSONISM asociat sau nu și cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferențial cu alte afecțiuni care pot avea un tablou clinic asemănător (v. Ghidul de diagnostic și tratament al SNR).

Alături de examenul clinic, investigația de prima linie care trebuie efectuată este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigațiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecțiunile însoțite clinic de parkinsonism. În cazurile în care examenul IRM cerebral nu este disponibil imediat, trebuie efectuat obligatoriu cel puțin un examen CT cerebral.

TRATAMENTUL AFECȚIUNII

În stadiile mai avansate de evoluție, tratamentul este prin definiție un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente, care necesită de la o etapă la alta reevaluare și individualizare și este în conformitate cu ghidurile de tratament internaționale, adoptate și de Societatea de Neurologie din România în ghidul național de terapie a bolii Parkinson. Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar și celelalte simptome parkinsoniene se agravează, ajungând să afecteze calitatea vieții zilnice și independența pacientului pentru efectuarea activităților curente.

O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienți este apariția complicațiilor medicamentoase induse de medicația dopaminergică, în mod particular de levodopa. De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, crește riscul de apariție a fluctuațiilor motorii și non-motorii precum și a diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuații motorii și/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază și entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual și cu rasagilină sau selegilină și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.



Chiar în situația în care pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluție este posibil ca intervalele de "off" să fie lungi și/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.

Conform protocolului de tratament, în această situație se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, **fie, cu cele mai eficiente rezultate clinice, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina)** (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).

I. Indicație terapeutică:

Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul "on-off") la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

II. Criterii de includere în tratament:

În situația în care apare o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene, cu perioade semnificative de "off", deși pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, se recomandă administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina).

Apomorfina este recomandată ca soluție terapeutică pentru: fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză ("wearing-off"), pentru răspunsul de tip "delayed-on/no-on", pentru fenomenele de "off" (motorii și non-motorii), pentru fenomenele de "on-off". (Ref. Ghidul de diagnostic și tratament în boala Parkinson al Societății de Neurologie din România)

Pacienții selectați pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome "off" și să-și injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziție o persoană care îi îngrijește, capabilă să efectueze injecția atunci când este necesar.

Înainte de a începe tratamentul cu apomorfina, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agoniști de dopamină.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfina să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficientă și întreruptă cât mai curând posibil.

Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfina, trebuie evaluați factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului.

Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de inițiere a tratamentului, ulterior, în funcție de necesitățile clinice.

III. Criterii de excludere a pacienților din tratament

- pacienții care au contraindicație la apomorfina:
- pacienții cu depresie respiratorie, demență, boli psihotice sau insuficiență hepatică
- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani



- tratamentul cu apomorfina HCl nu trebuie administrat la pacienții care prezintă un răspuns "on" la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severe.

- apomorfina nu trebuie administrată pacienților care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfina sau la orice excipienți ai medicamentului.

- apomorfina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

IV. Schema de tratament: doze și mod de administrare

Mod de administrare

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluție injectabilă (**face obiectul unui contract cost-volum**) se administrează pe cale subcutanată prin injecție intermitentă, în bolus.

Apomorfina 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză - se administrează sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

Doze

a) pentru administrarea subcutanată, intermitentă

Determinarea dozei prag

Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:

1 mg de apomorfina HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 - 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau "off" iar pacientul trebuie ținut sub observație timp de 30 minute, în vederea apariției unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obține un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfina HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ținut sub observație timp de alte 30 minute, în vederea apariției unui răspuns adecvat.

Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecții progresive, cu un interval de cel puțin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obține un răspuns motor satisfăcător.

Stabilirea tratamentului

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecție subcutanată la nivelul părții inferioare a abdomenului sau părții externe a coapsei, la primele semne de apariție ale unui episod "off". Modificarea dozei poate fi efectuată în funcție de răspunsul pacientului.

Doza optimă de clorhidrat de apomorfina variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienți, în mod obișnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 - 30 mg, administrată sub formă de 1 - 10 injecții și uneori nu mai puțin de 12 injecții zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfina HCl să nu depășească 100 mg, iar injecțiile administrate separat în bolus nu trebuie să depășească 10 mg.



b) pentru administrarea prin perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

Pacienții care au demonstrat un răspuns bun în perioada "on" (fără simptomatologie) în decursul etapei inițiale a tratamentului cu apomorfina, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecții intermitente sau care necesită injecții numeroase și frecvente (mai mult de 10 injecții zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe și/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:

Selectarea tipului de minipompă și/sau injectomat care trebuie utilizate și stabilirea dozelor necesare se va face de către medic, în conformitate cu necesitățile particulare ale pacientului.

Determinarea dozei prag

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie determinată după cum urmează: perfuzia continuă se va iniția cu o viteză de 1 mg (0,2 ml) apomorfina HCl per oră, viteză care este ulterior crescută în funcție de răspunsul individual zilnic. Creșterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depășească 0,5 mg, la intervale de cel puțin 4 ore. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepția cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopții, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranța la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puțin 4 ore pe timpul nopții. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore. Este posibil ca pacienții să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus, după cum este necesar și conform indicațiilor medicului. În timpul perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agoniști de dopamină.

Stabilirea tratamentului

Modificarea dozajelor poate fi efectuată în funcție de răspunsul pacientului. Doza optimă de clorhidrat de apomorfina variază de la o persoană la alta, dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfina variază în limite largi între pacienți, de obicei fiind cuprinsă în intervalul 3-30 mg. Se recomandă ca doza zilnică totală de apomorfina HCl să nu depășească 100 mg.

V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI

- Apomorfina HCl trebuie administrat cu prudență la pacienți cu boli renale, pulmonare sau cardiovasculare precum și la persoane predispuse la greață și vărsături. Se recomandă prudență suplimentară în timpul inițierii tratamentului la pacienții vârstnici și/sau debilitați.
- Deoarece administrarea de apomorfina poate provoca hipotensiune arterială, chiar și în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenție la pacienții cu cardiopatie preexistentă sau la pacienții cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele, în special la pacienții cu hipotensiune posturală preexistentă.



- Deoarece administrarea de apomorfină, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudență atunci când se tratează pacienți cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfurilor. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace preexistente grave, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative. Trebuie evaluate, de asemenea, medicațiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte asupra intervalului QTc. Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitații, sincopă sau cvasisincopă.

- Pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la hipokaliemie, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.

- Administrarea de apomorfină este asociată cu reacții subcutanate locale. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularități sau indurații.

- La pacienții cărora li s-a administrat apomorfină s-au raportat anemie hemolitică și trombocitopenie. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca și în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.

- Se impune prudență când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust. Medicamentele neuroleptice pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. Interacțiunea între clozapină și apomorfină este posibilă; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicațiilor neuropsihice. Chiar și în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potența efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.

- Problemele neuropsihice coexistă la mulți pacienți cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfină. Se impune o atenție specială atunci când se administrează apomorfină la acești pacienți.

- Administrarea de apomorfină a fost asociată cu apariția somnolenței și cu apariția episoadelor de somn cu debut brusc, în special la pacienții cu boală Parkinson. Pacienții trebuie informați asupra acestui lucru și sfătuiți să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfină. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.

- Tulburări ale controlului impulsurilor - Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburări ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștientizați de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cumpăraturile compulsive, creștere necontrolată a apetitului și consumul compulsiv de alimente pot



apărea la pacienții tratați cu agonisți dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.

- Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD) este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfina. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluție injectabilă în pen multidoză conține bisulfid de sodiu, care poate provoca rareori reacții alergice severe și bronhospasm. Apomorfina Pen 10 mg/ml conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esență "fără sodiu".

VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu debut brusc și care sunt nevoiți să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor.

VII. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu apomorfina trebuie inițiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul bolii Parkinson.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, adăugarea este definită ca includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[...] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

Pentru medicamentul Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș, comparatorul privind calculul impactului bugetar este medicamentul Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză. Comparatorul are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat.

Medicamentul cu DC Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză se regăsește în Lista de medicamente rambursate aprobată prin Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările



ulterioare în Sublista C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% , SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, în G12 Boala Parkinson și alte afecțiuni neurologice, poziția 17 notat cu simbolul **1 care arată că prescrierea se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus la dosar dovezile compensării medicamentului apomorfină soluție perfuzabilă în cartuș în 3 state membre ale UE și Marea Britanie, respectiv: **Franța, Germania și Marea Britanie.**

4. ANALIZA DE IMPACT FINANCIAR

Costurile terapiei anuale cu Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză

Conform RCP, doza recomandată de Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză este de 100 mg / zi, administrată perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă și/sau un injectomat.

Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză se prezintă sub formă de cutie cu 5 seringi preumplute unidoză x 10 ml soluție perfuzabilă cu un preț de 598,15 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 119,63 Lei/ UT. Fiecare seringă preumplută a 10 ml conține clorhidrat de apomorfină 50 mg.

Costul terapiei anuale este **87.329,90** Lei (2 x 119,63 x 365 zile).

Costurile terapiei anuale cu Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș

Conform RCP, doza recomandată de Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș este de 100 mg / zi, administrată în perfuzie subcutanată continuă cu ajutorul minipompei.

Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș se prezintă sub formă de cutie cu 1 pachet a câte 5 cartușe din sticlă transparentă siliconizată + piston din cauciuc clorobutilic siliconizat, cu câte 20 ml soluție (2 ani - după ambalarea pt. comercializare; după prima deschidere - se utilizează imediat) cu un preț de 1174,92 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA) și 234,984 Lei/ UT. Fiecare cartuș de 20 ml conține clorhidrat de apomorfină hemihidrat 100 mg.

Costul terapiei anuale este **85.769,16** Lei (234,984 x 365 zile).



Comparând costurile celor două forme farmaceutice, pe o perioadă de 1 an, se constată că administrarea medicamentului **Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș**, generează cheltuieli cu 1,78 % mai mici decât **Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză**, rezultând un **impact bugetar neutru**.

5. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu toate modificările și completările, medicamentul cu **DCI Apomorfium** și **DC Apo-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș** în indicația „*Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomene de tip „on-off”) la pacienții cu boala Parkinson insuficient controlată prin administrarea orală a altor medicamente antiparkinsoniene*” întrunește criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a **DCI Apomorfium** și includerea concentrației de **5 mg/ml soluție perfuzabilă în cartuș**, în **tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomene de tip „on-off”) la pacienții cu boala Parkinson insuficient controlată prin administrarea orală a altor medicamente antiparkinsoniene** .

Referințe bibliografice:

1. EMA-HMA (*apomorphine: List of nationally authorised medicinal products - PSUSA/00000227/201911 (europa.eu)*)
2. RCP APO-go soluție perfuzabilă în cartuș (https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_13420_27.08.20.pdf)
3. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.
4. H.G. Nr. 720/2008 republicată
5. O.M.S. 564/2021 , actualizat.

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu