



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APOMORFINUM

INDICAȚIE: *Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene*

Data depunerii dosarului

20.08.2020

Numărul dosarului

13321

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Apomorfium

1.2.1. DC: APO-GO 10 mg/ml soluție injectabilă în pen multidoză

1.3. Cod ATC: N04BC07

1.4. Data eliberării APP: Ianuarie 2012

1.5.1. Deținătorul de APP: STADA, Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18, 61118, Bad Vilbel, Germania reprezentat prin STADA M&D SRL

1.5.2. Reprezentantul DAPP în România: STADA M&D SRL

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în pen multidoză
Concentrație	10 mg/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului pentru Apo-GO	Cutie cu 5 stilouri injectoare tip pen " multidoză x 3 ml soluție injectabilă

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	848,38 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	169,67 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu	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	Nu este menționată.



boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.	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. Doza zilnică de APO-go 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.	
--	---	--

Alte informații din RCP :

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți: APO-go 10 mg/ml soluție injectabilă în pen multidoză 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.

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

Contraindicații: La pacienții cu depresie respiratorie, demență, boli psihotice sau insuficiență hepatică.

Tratamentul cu apomorfina HCl nu trebuie administrat la pacienții care prezintă un răspuns „on” la tratamentul cu levodopa, răspuns ce este distorsionat prin diskinezie sau distonie severă.

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

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

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014, pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista 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, precum și a căilor de atac, în Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea în Lista 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 a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, la punctul 18 se menționează: « Cererile și documentațiile extinse primite sunt analizate în ordinea priorității, pe baza următoarelor criterii de prioritizare: 1. medicamente care au trecut printr-un proces de evaluare anterior, încheiat cu o decizie de neinclusiune, ca urmare a neîndeplinirii a maximum două criterii, decizia fiind necontestată sau nu a fost modificată ca urmare a soluționării contestației, pentru care DAPP prezintă elemente care întrunesc un punctaj mai favorabil conform prezentei anexe ».

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Medicamentul apomorfina a fost evaluat și reevaluat de către experții Comisiei pentru Transparență pentru indicația de la punctul 1.9. Pe site-ul oficial francez al autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale sunt publicate 5 rapoarte de evaluare a medicamentului apomorfina, cu DC Apokinin.

Primul raport de evaluare a apomorfinei care menționează aceeași concentrație, formă farmaceutică și același mod de condiționare ca cele propuse spre evaluare de aplicantul din România, este datat 11 octombrie 2001. Concluzia Comisiei de Transparență, conform acestui raport, a fost că terapia cu apomorfina aduce un beneficiu terapeutic important, procentul de rambursare propus fiind de 65%.

Ultimul raport de evaluare publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale care respectă mențiunile aplicantului din România, este datat 11 ianuarie 2017. Conform documentului publicat, apomorfina este un tratament de linia a II-a care aduce un **beneficiu terapeutic important** ca terapie pentru fluctuațiile motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene. În raport se menționează că nu există niciun comparator pentru apomorfina, forma injectabilă cu administrare intermitentă, utilizată în cazul fluctuațiilor motorii, însă pentru apomorfina, forma injectabilă cu administrare în perfuzie continuă, Duodopa reprezintă o alternativă. Nivelul de rambursare propus a fost de 65%.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Medicamentul apomorfina nu are raport de evaluare elaborat de către instituția din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*.

Conform declarației pe proprie răspundere a reprezentantului deținătorului autorizației de punere pe piață, datată 14.08.2020 referitoare la DCI Apomorfina cu concentrația 10mg/ml beneficiază de compensare în Marea Britanie în indicația menționată la pct. 1.9 fără restricții comparativ cu RCP-ul medicamentului. Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Marea Britanie, respectiv National Institute for Health and Care Excellence a emis un număr de 12 rapoarte tehnice privind boala Parkinson, acestea fiind în principal ghiduri de tratament, ghiduri privind traseul pacientului cu boala Parkinson în sistemul de sănătate și standarde de calitate privind managementul bolii Parkinson. Agenția nu a evaluat independent molecule cu indicația în tratamentul bolii Parkinson, tratamentul farmacologic și non-farmacologic fiind evaluat ca parte din ghidurile de boală. Agenția a

actualizat în anul 2017 Ghidul de boală Parkinson. Recomandările din acest raport reprezintă punctul de vedere NICE, după ce a fost atent studiată patologia cu luarea în considerare a tuturor dovezilor disponibile. Recomandările din ghid se referă la:

- Diagnosticul bolii Parkinson;
- Managementul farmacologic al simptomelor motorii;
- Managementul tulburărilor de control al impulsului ca efect advers al terapiei dopaminergice;
- Managementul farmacologic al simptomelor non-motorii;
- Terapia neuroprotectoare;
- Managementul non-farmacologic al simptomelor motorii și non-motorii.

Astfel, conform ghidului NICE de diagnostic și tratament în boala Parkinson pentru ameliorarea tulburărilor motorii și non-motorii induse de levodopa, tratamentul trebuie strict individualizat, dovezile de tratament fiind actualizate la nivelul anului 2017 ca recomandare după cum urmează:

- Tratamentul cel mai recomandat persoanelor cu boala Parkinson include apomorfina injectabil și/sau perfuzia cu apomorfina;
- Nu se recomandă stimularea cerebrală profundă persoanelor cu boala Parkinson care sunt controlate de cea mai bună terapie medicală;
- Se ia în considerare stimularea profundă a creierului pentru persoanele cu boala Parkinson ale căror simptome nu sunt controlate în mod adecvat de cea mai bună terapie medicală;
- Levodopa-carbidopa gel intestinal este o opțiune terapeutică recomandată persoanelor cu boala Parkinson.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoția, respectiv The Scottish Medicines Consortium (SMC) nu a publicat pe site-ul oficial niciun raport de evaluare a medicamentului apomorfina.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG/G-BA

Instituțiile care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, și Comitetul Federal German nu au publicat pe site-ul oficial niciun raport de evaluare a medicamentului apomorfina. La momentul intrării în vigoare a actului de reformă, ianuarie 2011 produsul Apo-Go 10mg/ml era deja prezent pe piața din Germania. Conform informațiilor de pe websiteul Agenției Europene a Medicamentului, data eliberării autorizației de punere pe piață a medicamentului în Germania a fost 22.02.2008.

Conform Notei aferente Tabelului 4¹ din OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014, „*pentru indicațiile pentru care un medicament generic sau biosimilar care nu au DCI compensată în Listă, DAPP a*

depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul 4¹, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului de referință inovativ sau biologic aferentă DCI-ului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA.”

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentul apomorfina este rambursat în **16** state membre ale UE. Acestea sunt: Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Finlanda, Irlanda, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

4. DATE PRIVIND BOALA PARKINSON

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 de ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalență de circa 1% la vârsta de 65 de ani și de 3,5% la 85 de ani.

Sindromul parkinsonian, definitiv din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară și o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice). Studiile genetice din ultimii ani au identificat până în prezent 10 forme diferite monogenice de boală Parkinson, motiv pentru care cei mai mulți specialiști în domeniu preferă termenul de boală Parkinson primară în locul celui de boală Parkinson idiopatică (încă larg utilizat).

Parkinsonismul se caracterizează clinic prin orice combinație între tremor de repaus (cu frecvența de 4-7 cicli/s), bradi/hipokinezie, rigiditate musculară, posturi în flexie și fenomene de blocaj motor („freezing”).

Convențional, categoriile de boli în care apare parkinsonismul, se pot clasifica în:

- Boala Parkinson primară
- Sindroame Parkinson-plus (parkinsonism atipic)
- Parkinsonismul din alte boli heredodegenerative (în care acest sindrom nu este trasatură clinică primară)
- Parkinsonism secundar (consecință a unei leziuni cerebrale dobândite)

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 cca. 15 ani sau mai mult. Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

Semnele clinice majore ale parkinsonismului sunt:

- Tremorul de repaus cu o frecvență de 4-7 cicli/s;
- Hipokinezia, definită ca o dificultate în inițierea actelor motorii, mai evidentă atunci când este necesară trecerea de la un anumit tip de mișcare la altul (care adesea nu se poate face decât după o perioadă de blocaj motor) și care determină un aspect global de „sărăcire” a complexității comportamentului motor; forma extremă a hipokineziei este akinezia.
- Bradikinezia, definită ca o scădere a vitezei de realizare a mișcărilor (lentoare); deoarece diferențierea clinică a hipokineziei de bradikinezie este uneori dificil de realizat, ele reprezentând caracteristici ale actului motor care se întrepătrund în mare măsură, în practica clinică se folosește adesea doar termenul de bradikinezie, cu sens mai larg (care include de fapt și caracteristicile hipokineziei – v. scala UPDRS)
- Rigiditatea musculară caracteristică parkinsonismului, cu fenomenul de roată dințată
- Postura în flexie și mersul cu pași mici, cu viteză variabilă, uneori cu fenomene de freezing și căderi frecvente.

Alte semne clinice sugestive pentru parkinsonism (facies hipomimic, micrografie, hipofonie, diminuarea mișcărilor automate, postura caracteristică a mâinii ș.a.) sunt sugestive pentru diagnostic, în particular în formele clinice de debut, dar numai dacă se asociază unuia sau mai multor semne majore.

Conform ghidului de boală Parkinson, 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.

Alături de examenul clinic, investigația obligatorie de efectuat de prima linie este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigațiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecțiunile însoțite clinic de parkinsonism. De asemenea examenul IRM este obligatoriu, împreună cu examenul CT cerebral la bolnavii care au indicație de tratament neurochirurgical, pentru stabilirea reperelor topografice necesare programului de stereotaxie.

Tratamentul bolii Parkinson este prin definiție un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente în stadiile mai avansate de evoluție, care necesită de la o etapă la alta reevaluare și individualizare.

Opțiunile terapeutice existente în prezent pot fi clasificate după cum urmează:

- Dopaminergice – forme de terapie care cresc transmiterea dopaminergică
- Nondopaminergice – prin acetilcolinerigice și medicamente care modifică activitatea sinaptică a altor neurotransmițători (serotonina, glutamat, noradrenalina, GABA)

- Neuroprotectoare – unele dintre medicamentele de mai sus pot avea cel puțin teoretic și efecte neuroprotectoare
- Intervenții chirurgicale

Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special dar și celelalte simptome parkinsoniene se agravează și vor afecta 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 deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de alta 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 pastrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază și entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual cu rasagilina sau selegina și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.

Uneori se pot observa situații în care, deși pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, poate să apară o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene ca expresie a instalării unei rezistențe terapeutice.

Conform protocolului terapeutic de tratament, în această situație se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersabilă de levodopa, fie administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina) pentru un interval de timp limitat, după care adesea se observă reapariția răspunsului terapeutic adecvat la reinstituirea tratamentului anterior.

Astfel, conform Ghidului de diagnostic și tratament în boala Parkinson al Societății de Neurologie din România, pentru ameliorarea tulburărilor motorii și non-motorii induse de levodopa, tratamentul trebuie strict individualizat:

A. pentru fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză („wearing-off”)

- creșterea frecvenței dozelor de levodopa
- utilizarea de preparate de levodopa cu eliberare controlată
- utilizarea agonistilor dopaminergici
- asocierea inhibitorilor de MAO-B
- asocierea inhibitorilor de COMT
- utilizarea apomorfinei
- tratament chirurgical

B. pentru răspunsul de tip „delayed-on/no-on”

- administrarea medicației înainte de masă

- reducerea cantității de proteine din alimentație
- asocierea de domperidona 10 – 30 mg/zi (10 mg cu 20-30 min înainte meselor principale)
- utilizarea de antiacide
- folosirea formelor lichide, dispersabile de levodopa
- utilizarea apomorfinei

C. pentru fenomenele de „off” (motorii și non-motorii):

- creșterea dozelor și frecvenței administrării de levodopa
- administrarea înainte de mese
- folosirea formelor lichide, dispersabile de levodopa
- utilizarea apomorfinei
- tratament chirurgical – stimularea cerebrală profundă la nivelul nucleului subthalamic

D. pentru fenomenele de „on-off”

- folosirea agoniștilor dopaminergici
- folosirea medicației dopaminergice parenterale (apomorfina) sau a formelor de infuzie continuă cu levodopa

E. pentru fenomenul de „freezing”

- creșterea dozelor de levodopa
- folosirea agonistilor dopaminergici
- folosirea inhibitorilor de MAO-B
- reeducare funcțională a mersului
- tratament chirurgical

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, având ultima completare în data de 01.01.2021, sunt listate 14 DCI destinate tratării bolii Parkinson. Acestea sunt prezentate în tabelul următor:

Tabel 1: Medicamente compensate utilizate în tratamentul bolii Parkinson

G12 Boala Parkinson		
1	Trihexyphenidylum	N04AA01
2	Biperidenum	N04AA02
3	Combinații (levodopum + carbidopum)**	N04BA02
4	Combinații (levodopum + benserazidum)**	N04BA02
5	Combinații (levodopum + carbidopum+entacaponum)**	N04BA03
6	Amantadinum**	N04BB01
7	Bromocriptinum	N04BC01
8	Ropinirolum**	N04BC04
9	Pramipexolum**	N04BC05
10	Rotigotinum**	N04BC09
11	Selegilinum	N04BD01



12	Rasagilinum**	N04BD02
13	Entacaponum**	N04BX02
14	Clozapinum**	N05AH02

Dintre aceste medicamente, solicitantul a propus drept comparator medicamentul cu DC Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestinal (Cutie x 7 casete brune, transparente x 100 ml gel intestinal, în pungă PVC), DCI Combinații (Levodopum + Carbidopum) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3.230,44 lei.

Conform O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 04.02.2020, indicația aferentă DCI Combinații (Levodopum + Carbidopum) este: „Boala Parkinson în care tulburările funcției motorii nu sunt suficient controlate cu administrări frecvente ale formulelor convenționale de levodopa combinat cu inhibitor al decarboxylazei,, astfel, comparatorul propus de către aplicant este conform OMS 861/2014.

Conform O.M.S 861/2014 actualizat, *Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.*

DCI Combinații (Levodopum + Carbidopum) se regăsește de asemenea sub formă de comprimate cu denumirea Isicom (Cutie x 10 blist. PP/Al x 10 compr.) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 83,87 lei, preț 0,83 lei/UT.

Conform RCP Isicom, pentru pacienții care nu au fost tratați cu levodopa, doza inițială recomandată este de 125-250 mg levodopa pe zi (1/2 comprimat Isicom 250 mg/25 mg administrat o dată sau de 2 ori pe zi). Doza poate fi crescută cu 125 mg zilnic (1/2 comprimat Isicom 250 mg/25 mg) sau la intervale de 2 zile, în funcție de necesar, până la realizarea răspunsului eficace. Răspunsul terapeutic a fost observat, de regulă, într-o zi, uneori, chiar după prima doză. Obișnuit, dozele eficace sunt atinse în decurs de o săptămână. În general, se recomandă o doză zilnică de 750-1000 mg levodopa (3-4 comprimate Isicom 250 mg/25 mg), doza mai mare fiind indicată numai în cazuri foarte rare. Nu trebuie depășită doza maximă de 2000 mg levodopa (8 comprimate isicom 250 mg/25 mg) pe zi. Doza zilnică poate fi administrată fracționat, în funcție de necesar și de toleranță, în mai multe prize, variabile ca număr (în mod obișnuit 3-4 sau 7).

Astfel, costul anual al terapiei pentru un pacient care nu a fost tratat cu levodopa este **1.211,8** lei. Tratamentul cu Apo-Go 10mg/ml este un tratament individualizat. 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 (0,1ml) 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 clorhidrat de apomorfina 2mg (0,2ml), iar pacientul este ținut sub observație timp de alte 30 de 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”. Nu se poate exclude faptul că absorbția poate fi diferită, între diferite locuri de injectare, la același individ. În consecință, pacientul trebuie ținut sub observație în următoarea oră, pentru a evalua calitatea răspunsului său la tratament. 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.

Precauții la continuarea tratamentului

Doza zilnică de APO-GO 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 să nu depășească 100mg, iar injecțiile administrate separat în bolus să nu depășească 10 mg. În studiile clinice s-au putut efectua unele scăderi ale dozei de levodopa, acest efect variază în mod considerabil între pacienți și este necesar să fie controlat cu atenție de către un medic cu experiență.

Costul lunar al terapiei cu doza zilnică minimă (1 fiolă) este 169,67 lei, respectiv un cost anual de 2.036,04 lei.

Costul lunar al terapiei cu doza zilnică maximă (10 fiole) este de 1696,70 lei, respectiv un cost de 20.360,4 lei.

În acest context, costul terapiei anuale al medicamentului evaluat indică un impact bugetar pozitiv față de comparator.

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important	15

2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE, SMC - raportul de evaluare nu a fost publicat, conform declarației pe proprie răspundere a rep DAPP, apomorfinum este rambursat fara restrictii comparativ cu RCP produs	15
2.2. IQWIG / G-BA- medicament cu APP eliberat înainte de anul 2011	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE aferent DCI evaluate : 16 state rambursează apomorfinum	25
4. Costurile terapiei	
4. Impact bugetar pozitiv față de comparator	0
TOTAL	70 puncte

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Apomorfinum** indicat în „*tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene,*” a întrunit punctajul de **inclușdere condiționată** 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.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Apomorfinum** pentru indicația: „*tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene,*”

Raport finalizat in data de : 13.01.2020

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