



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

12.03.2021

Numărul dosarului

5436

PUNCTAJ: 100



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Apomorfium
1.2. DC: APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză
1.3. Cod ATC: N04BC07
1.4. Data eliberării APP: Ianuarie 2012
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 seringă preumplută unidoză
Concentrația	1 ml conține clorhidrat de apomorfina 5 mg; fiecare seringă preumplută a 10 ml conține clorhidrat de apomorfina 50 mg
Calea de administrare	utilizare fără diluție, sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă
Mărimea ambalajului	ambalajul conține 5 seringi preumplute a câte 10 ml

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat : 15

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	555,98 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	11,12 lei

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

Indicația terapeutică: tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

Doze și mod de administrare

Selectarea pacienților la care este adecvat tratamentul cu APO-go administrat injectabil:

Pacienții selectați pentru tratamentul cu APO-go 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.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfina să înceapă să administreze 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



cu atenție factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile.

Tratamentul cu apomorfina trebuie inițiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul bolii Parkinson (de exemplu, un neurolog). Înainte de a începe tratamentul cu APO-go, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agoniști de dopamină.

Doze

Perfuzia continuă

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.

Precauții la continuarea tratamentului

Doza zilnică de APO-go 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**. 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



supravegheat cu atenție de către un medic cu experiență. După ce tratamentul a fost stabilizat, doza de domperidonă poate fi scăzută treptat la unii pacienți, dar poate fi eliminată cu succes numai la foarte puțini dintre aceștia, fără să apară reacții adverse cum sunt vărsături sau hipotensiune arterială.

Mod de administrare

APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză se prezintă sub formă de seringă preumplută, conținând soluție prediluată, și este destinat pentru utilizare fără diluție, sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă și/sau un injectomat. Nu este destinat a fi utilizat pentru injecție intermitentă.

Apomorfină nu trebuie administrată pe cale intravenoasă.

A nu se utiliza soluția în cazul în care culoarea acesteia a devenit verde. Soluția trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi, incolore și fără particule vizibile.

Durata medie a tratamentului nu este specificată.

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.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Comitetul de Transparență a efectuat în 2020 o reevaluare a tehnologiei Apokinin 5 mg/ml (apomorfină) soluție perfuzabilă pentru perfuzie subcutanată, utilizată pentru tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată de tratamentul antiparkinsonian oral. Concluzia Comitetului a fost că beneficiul oferit de soluția perfuzabilă Apokinin 5 mg/ml este unul **important**. Ca urmare, HAS a acordat aviz favorabil includerii în lista medicamentelor rambursabile de sistemul de asigurări sociale și pe lista de

specialități aprobate pentru uz spitalicesc pentru indicația și la dozele autorizației de introducere pe piață (avizul Comitetului de Transparență din data de 15 aprilie 2020). Procentul de rambursare propus a fost de 65%.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Pe site-ul NICE nu există un raport de evaluare publicat pentru DCI apomorfinum.

Ghidul NICE de diagnostic și tratament al bolii Parkinson, actualizat pe site în iulie 2017, recomandă pentru tratamentul bolii Parkinson în stadiul avansat, ca fiind cea mai bună terapie medicală, stimularea profundă a creierului, care poate include injecție intermitentă de apomorfină și/sau perfuzie continuă subcutanată de apomorfină (1).

Conținutul Ghidului de diagnostic și tratament al bolii Parkinson cuprinde următoarele recomandări:

1. Comunicarea cu pacienții diagnosticați cu boala Parkinson și cu însoțitorii acestora;
2. Diagnosticul maladiei Parkinson;
3. Managementul farmacologic al simptomelor motorii;
4. Gestionarea și monitorizarea tulburărilor de control ale impulsurilor ca efect advers al terapiei dopaminergice;
5. Managementul farmacologic al simptomelor non-motorii;
6. Terapia farmacologică neuroprotectivă;
7. Managementul non-farmacologic al simptomelor motorii și non-motorii;
8. Stimularea profundă a creierului și gelul intestinal levodopa-carbidopa;

Stimularea profundă a creierului, oferă pacienților cu boala Parkinson avansată, terapia cu injecție intermitentă și/sau perfuzie subcutanată de apomorfină, ca fiind cea mai eficientă terapie. Această terapie nu este recomandată pacienților cu boală Parkinson ale căror simptome sunt controlate în mod adecvat cu altă terapie medicală. Tratamentul cu gelul intestinal carbidopa-levodopa este disponibil conform politicii de sănătate clinică NHS England. Se recomandă revizuirea acestei politici conform îndrumărilor acestui ghid.

9. Îngrijirea paliativă

Precizăm faptul că solicitantul a depus la dosar o declarație pe proprie răspundere, conform căreia, medicamentul propus pentru evaluare beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP.

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 al medicamentului apomorfină.



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

Pe site-urile instituțiilor IQWIG/G-BA responsabile cu evaluarea tehnologiilor medicale în Germania nu există publicat niciun raport de evaluare pentru medicamentul apomorfină soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză. Facem precizarea că, medicamentul este autorizat în Germania prin procedură descentralizată începând cu data de 22 februarie 2008, deținătorul autorizației naționale de punere pe piață fiind STADAPHARM GmbH (4), sub denumirea de APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză.

Details

Product Name in the RMS: APO-go PFS 5mg/ml Solution for Infusion in Pre-filled Syringe

MR Number: IE/H/0658/003

Date of outcome: 18.12.2007

Type of application	
Level 1:	Line Extension
Level 2:	Initial Application
Level 3:	Full Dossier
Level 4:	Chemical Substance
Level 5:	Prescription Only
Active Substances	Apomorphine Hydrochloride 5 mg/ml
Form	Solution for infusion
MA Holder in the RMS	Forum Products Limited 41-51 Brighton Road Redhill Surrey RH1 6YS United Kingdom
RMS	Ireland
Date of last change	22.09.2021
ATC-Code	N04BC07 Apomorphine

CMS Country	Domestic Product Name
Austria	APO-go 5 mg/ml Infusionslösung in einer Fertigspritze
Bulgaria	
Cyprus	
Denmark	
Germany	APO-go PFS 5 mg /ml Infusionslösung
Greece	
Malta	
Netherlands	
Norway	
Portugal	
Romania	APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză
Slovenia	
Spain	
Sweden	
XI	PL 04483/0074 - 0010

Documents	
PAR:	http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesources/con049211.pdf (19.06.2009)

În aceeași ordine de idei, medicamentul a fost autorizat în UE sub aceeași denumire, prin procedură de recunoaștere mutuală, conform autorizației nr. : IE/H/0658/003, din data de 18.12.2007 (vezi tabelul de mai sus) (5). Conform OMS 861/2014 actualizat:

„Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul 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 depus la dosar dovezile compensării medicamentului apomorfină soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză în **16** state membre ale UE, respectiv: Austria, Belgia, Cipru, Danemarca, Estonia, Franța, **Germania**, Grecia, Finlanda, Irlanda, **Marea Britanie**, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania și Suedia.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat prin OMS 1353/2020, Art.1, pct.3:

"c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată."

Ghidul de diagnostic și tratament pentru boala Parkinson al Societății de Neurologie din România, disponibil pe site-ul Ministerului Sănătății, precum și Ghidurile Federației Europene a Societăților de Neurologie pentru diagnosticul și tratamentul bolilor neurologice fac următoarele recomandări:

„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 dopamnergic, eventual și cu rasagilină sau selegilină și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor. În acest stadiu, dacă răspunsul terapeutic nu este satisfăcător, există indicația majoră de a se recurge la tratamentul chirurgical sau la **instituirea tratamentului cu gel intestinal cu levodopa/carbidopa (Duodopa), cu administrare continuă în cursul zilei pe dispozitiv cu sondă enterală instalată laparoscopic. Această manevră va fi efectuată doar în clinici universitare de neurologie care au competența necesară dobândită în urma unei instruirii dedicate.**

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. În această situație se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, fie, **cel mai bine, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina – neînregistrată în țara noastră deocamdată)** pentru un interval de timp limitat, după care adesea se observă reapariția răspunsului terapeutic adecvat la reinstituirea tratamentului anterior.

Din păcate, mai ales la pacienții cu boală Parkinson care evoluează de mulți ani, chiar sub un regim medicamentos corect condus de-a lungul anilor, vor apărea într-o proporție importantă complicațiile motorii și non-motorii, atât cele induse de medicație, cât și cele datorate extensiei leziunilor degenerative la nivelul SNC, în special în trunchiul cerebral. Trebuie menționat faptul că aceste ultime complicații motorii (în special tulburările de inițiere a mersului, de blocaj motor, tulburările de echilibru și căderile frecvente) nu sunt ameliorate semnificativ de nicio formă de tratament medicamentos sau chirurgical ” (6).

Ca urmare, în calculul costurilor terapiei, comparatorul relevant pentru practica medicală din România este DC Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml gel intestinal, DCI Combinații (Levodopum + Carbidopum), medicament inovativ, fără generic în Listă (comparator propus și de solicitant).

Conform OMS 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. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”



Calculul costului terapiei

	PAM* maximal cu TVA/ambalaj (lei)	PAM* maximal cu TVA/UT (lei/ml)	Doza maximă/zi	Doza maximă/an	Număr ambalaje/an	Costul terapiei/an (lei) 365 zile
APO-go 5 mg/ml 5 seringi x 10 ml (25 mg/50 ml)	555,98	11,12 lei/ml	100 mg (20 ml)	36.500 mg (7300 ml)	146	81.176
Comparator Duodopa 20 mg/ml+5 mg/ml (7 casete x 100 ml gel) (700 ml/ambalaj)	3.230,44	4,62 lei/ml	200 ml	73.000 ml	104,3	337.260

*PAM – prețul cu amănuntul

Costuri/Economii față de comparator (%)	
APO-go 5 mg/ml 5 seringi x 10 ml	-75,93

Calculul anual al costului terapiei cu DC APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză, per pacient, generează economii în procent de 75,93% la buget față de comparator, indiferent de tipul ambalajului utilizat.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 – major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele a.m.u. ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea	25

Britanie	
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	100

Mențiuni:

- Casetele din ambalajul Duodopa gel intestinal sunt pentru o singură utilizare și nu trebuie folosite mai mult de 24 de ore;
- În cazul DC APO-go 5 mg/ml, seringă preumplută este numai pentru administrare unică (odată deschisă, seringă preumplută trebuie utilizată imediat).

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Apomorfinum** întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** 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.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Apomorfinum și DC APO-go 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză** pentru indicația: „*tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene*”.

Referințe bibliografice:

1. NICE – (*Parkinson's disease in adults (nice.org.uk)*)
2. HAS - https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18519_APOKINON_PIS_INS_AvisDef_CT18519.pdf
3. [Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(a-ba.de\)](https://www.a-ba.de)
4. STADAPharm APP(APO-go 5 mg/ml Infusionslösung in einer Fertigspritze (srz.de))
5. EMA-HMA (*apomorphine: List of nationally authorised medicinal products - PSUSA/0000227/201911 (europa.eu)*)
6. Ghidurile Federației Europene a Societăților de Neurologie (<https://www.neurology.ro/protocoale-si-ghiduri-meniu-main/ghiduri-efsn.html>)
7. RCP Duodopa gel intestinal (<https://www.anm.ro/> / [RCP/RCP_12111_28.06.19.pdf](https://www.anm.ro/))
8. RCP APO-go soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză (<https://www.anm.ro/> / [RCP/RCP_12111_28.06.19.pdf](https://www.anm.ro/))

Raport finalizat în data de : 01.11.2021

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