



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ROTIGOTINUM

INDICAȚII: Boala Parkinson, sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip „on-off”).

SOLICITARE:

Modificarea notarii cu 3 * si notarea cu 2****

Data de depunere dosar

13.08.2014



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ROTIGOTINUM

1.2. DC: NEUPRO

1.3 Cod ATC: N04BC09

1.4. Data eliberării APP: 331/2006/01

1.5. Detinatorul de APP SCHWARZ PHARMA LTD - IRLANDA

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	PLASTURE TRANSDERMIC
Concentrația	2mg/24h, 4mg/24h, 6mg/24h, 8mg/24h
Calea de administrare	TRANSDERMIC
Mărimea ambalajului	Cutie x 7 plasturi transdermici sau Cutie x 28 plasturi transdermici

1.8.1 NEUPRO Pret (RON)

Denumire comerciala	Ambalaj al U.T.	Concentrație/U.T.	Pret cu amanuntul maximal cu TVA	Pret cu amanuntul maximal cu TVA/UT
NEUPRO 2mg/24h	7	2mg/24h	98.15	14.02
NEUPRO 2mg/24h	28	2mg/24h	367.49	13.12
NEUPRO 4mg/24h	7	4mg/24h	101.65	14.52
NEUPRO 4mg/24h	28	4mg/24h	382.31	13.65
NEUPRO 6mg/24h	7	6mg/24h	127.57	18.22
NEUPRO 6mg/24h	28	6mg/24h	477.57	17.06
NEUPRO 8mg/24h	7	8mg/24h	154.18	22.03
NEUPRO 8mg/24h	28	8mg/24h	571.41	20.41





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Durata medie a tratamentului conform RCP
Boala Parkinson, sub formă de monoterapie (fără levodopa), pentru tratarea semnelor și simptomelor bolii Parkinson idiopatice, în stadiu incipient, iar în asociere cu levodopa este indicat în perioada de evoluție și în stadiile avansate ale bolii Parkinson, când efectul medicamentului levodopa diminuează sau devine inconstant și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații apărute către sfârșitul intervalului dintre doze sau fluctuații de tip „on-off”).	1 mg/24 ore	3 mg/24 ore	Tratament cronic Necesitatea continuării tratamentului trebuie reconsiderată la fiecare 6 luni

1.10 – Compensare actuală în baza :

- -HG 720/2008: Lista C1 BOALA PARKINSON -G12 / utilizare ambulatoriu / compensare 100% din prețul de referință.
- -Ordinului 1301/500/2008, pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare

2. CRITERII DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA/ADĂUGAREA NOTĂRII CU (*), (**), (***) SAU (****):

Conform ordinului 861/2014, anexa 2, lit. B, pct.7, criteriile în baza cărora se poate realiza modificarea notării cu [*] a unui DCI deja compensat sunt:

- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;





MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată);
- ✓ Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;
- ✓ Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;

Ghidurile internaționale și studiile clinice cu agonști dopaminergici, în special nonergolinici, arată că inițierea tratamentului cu agonști dopaminergici, în special nonergolinici (pramipexol, ropinirol, rotigotină) pe lângă efectul potențial neuroprotector (nedemonstrat clinic, ci numai experimental și presupus datorită modificărilor imagistice radioizotopice din unele studii clinice) permite amânarea cu luni/ani a introducerii levodopa. Pe parcursul evoluției bolii, asocierea agonștilor dopaminergici cu preparatele de levodopa ameliorează funcția motorie și permite reducerea dozelor de levodopa.

Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiile 1 și 2 (Hoehn & Yahr), monoterapia cu agonist dopaminergic cu *viață plasmatică îndelungată* sau cu eliberare prelungită poate determina efecte antiparkinsoniene motorii comparabile cu cele obținute prin administrarea de levodopa cu o durată de 3-5 ani (pentru unii pacienți chiar mai mult timp) și mai ales *reduce semnificativ riscul complicațiilor motorii* (care sunt determinate de *stimularea dopaminergică pulsatilă, discontinuă*, produsă de medicamente cu timp de înjumătățire scurt, precum levodopa). Din acest motiv, agonștii dopaminergici au în principal rolul de a contracara efectele pe termen lung ale terapiei cu levodopa. Ei nu necesită pentru activitate conversia în terminațiile presinaptice ale neuronilor nigrici, scurtcircuitând astfel neuronii degenerați, acționând direct asupra receptorilor dopaminici. Astfel, agonștii dopaminergici pot continua să fie eficienți și în boala Parkinson avansată, atunci când complementul normal de neuroni nigrostriatali dopaminici este substanțial distrus.

Mulți dintre agonștii dopaminergici au o durată de acțiune mult mai lungă și clinic mai relevantă decât răspunsul de „scurtă durată” obținut în terapia cu levodopa, fiind posibilă țintirea, cu medicamente selective, a subpopulațiilor certe de receptori dopaminergici. Aceasta contrastează cu stimularea generalizată, dar pulsatilă, a receptorilor dopaminergici realizată de administrarea de levodopa.

De menționat faptul că agonștii dopaminergici nu sunt metabolizați pe căi oxidative. Din acest motiv, ei nu generează metaboliți radicali liberi oxidativi cu potențial toxic. Levodopa, în schimb, este supusă atât dezaminării oxidative cât și autooxidării, având o contribuție potențială la stresul oxidativ (presupusă doar în unele condiții experimentale diferite biologic de condițiile in vivo), dar nedemonstrată în studiile clinice.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În concluzie, argumentele pentru inițierea terapiei antiparkinsoniene cu agoniști dopaminergici sunt următoarele:

- în stadiile precoce ale bolii Parkinson, agoniștii dopaminergici au un efect antiparkinsonian comparabil cu levodopa, dar reduc riscul de complicații motorii comparativ cu levodopa;
- pacienții pot fi capabili să mențină monoterapia cu agonist dopaminergic câțiva ani;
- pe parcursul evoluției bolii, suplimentarea cu levodopa furnizează beneficii comparabile cu monoterapia cu levodopa, dar cu reducerea riscului de complicații motorii;
- efecte potențial neuroprotectoare.

Introducerea în tratament a unui agonist dopaminergic este în strânsă corelație cu:

- vechimea bolii Parkinson,
- forma de manifestare clinică,
- evoluția anterioară (cu sau fără tratament).

Decizia privind alegerea agentului medicamentos este individuală și trebuie să țină seama de vârstă și de costul tratamentului. Vârsta indicată este sub 65-70 de ani, atât pentru utilizarea agoniștilor dopaminergici ca terapie de primă intenție cât și în utilizarea lor ca terapie adjuvantă. Aceasta rezultă din faptul că, la vârstnici, agoniștii dopaminergici pot avea efecte nedorite asupra SNC (îndeosebi fenomene halucinatorii și somnolență diurnă). Inițial, dozele de agonist dopaminergic trebuie să fie mici, creșterea lor urmând să se facă progresiv. Dacă dozajul inițial al agonistului dopaminergic este extrem de agresiv, se pot declanșa efecte adverse consecutive, intolerabile. În consecință, pacientul poate renunța la terapie, argumentând „intoleranța” la agentul introdus. Totodată, dozajul inadecvat al agonistului dopaminergic nu va putea controla simptomatologia și va crea falsa impresie a lipsei de eficiență a agentului introdus. Agoniștii dopaminergici de ultimă generație, cu eliberare controlată, au avantajul unei titrări mai rapide.

Tratamentul bolii Parkinson recent diagnosticate și cu debut clinic recent

În aceste condiții, în situația pacientului tânăr (sub 65 de ani) recent diagnosticat cu boală Parkinson, ținând seama de riscul său crescut ca, în timp, să dezvolte complicații motorii și nonmotorii medicamentoase, se poate recurge la:

- a. Terapie monodrog cu un inhibitor de MAO-B (rasagilină sau, mai puțin recomandabil, selegilină, *nivel de recomandare A*, Horstink et al., 2006), cu efecte simptomatice mai reduse decât cele ale levodopei și agoniștilor dopaminergici dar cu administrare convenabilă, o dată pe zi și cu posibil efect de modificare favorabilă a evoluției bolii pentru rasagilină (Olanow et al., 2009). Terapie monodrog cu inhibitor de MAO-B este de preferat mai ales dacă simptomatologia nu interferă deocamdată cu funcționalitatea vieții zilnice.
- b. Terapie monodrog cu un agonist dopaminergic (pramipexol standard sau cu eliberare prelungită, ropinirol standard sau cu eliberare prelungită, rotigotină – toate cu *nivel de*



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

recomandare A (Horstink et al., 2006, Rascol și Perez-Lloret, 2009) sau, posibil dar mai puțin recomandabil din cauza reacțiilor adverse, bromocriptină – nivel de recomandare B), cu un risc mai scăzut pentru dezvoltarea ulterioară a complicațiilor motorii decât levodopa (evidențe de nivel A) dar cu efecte simptomatice mai reduse decât levodopa (Horstink et al., 2006). Se recomandă în prezent evitarea agonistilor dopaminergici ergolinici (derivati din secara cornuta) datorita riscului rar dar demonstrat semnificativ statistic de complicatii fibrotice severe (valvulopatii cardiace, fibroza pulmonara, fibroza retroperitoneala, s.a.).

- c. Terapie monodrog cu amantadină sau, mai puțin recomandabil din cauza reacțiilor adverse, anticolinergic (nivel de recomandare B), cu efecte simptomatice mai reduse decât cele ale levodopei (Horstink et al., 2006).
- d. Terapie monodrog cu levodopa (asociată cu un inhibitor de decarboxilază) – nivel de recomandare A (Horstink et al., 2006) – dacă situația socio-profesională impune o ameliorare motorie rapidă care nu permite o perioadă lungă de titrare cu agonist dopaminergic. Dintre toate variantele terapeutice, levodopa are cele mai importante efecte benefice simptomatice însă asociază cel mai mare risc de dezvoltare a complicațiilor motorii.

În cazul pacienților peste 65 de ani terapia se începe, de regulă, *direct cu levodopa* (asociată cu un inhibitor de decarboxilază) în monoterapie.

Niciuna dintre recomandările de mai sus nu este absolut obligatorie în relație cu vârsta, oricare dintre opțiuni fiind corectă dacă există argumente individuale medicale, economice și/sau sociale și nu există contraindicații.

2.2 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată)

Nu e cazul.

2.3 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;

Nu e cazul

2.4 Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu e cazul

3. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, consideram ca acest DCI Rotigotinum intruneste criteriile de emitere a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**),(***) sau (****) a unui DCI deja



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

compensat conform ordinului 861/2014.

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr 720/2008, 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", punctul G12 "Boala Parkinson", poziția 10 și trecerea DCI Rotigotinum de la (***) la (**)

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

