



## Rekomendacja nr 108/2013

z dnia 19 sierpnia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny produktu leczniczego Dacepton, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, kod EAN: 5909990959600, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Dacepton (chlorowodorek apomorfiny), roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 10 mg/ml, kod EAN: 5909990959600, we wskazaniu: leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”, [REDACTED]

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że podawanie apomorfiny w postaci iniekcji lub wlewów jest podstawową opcją terapeutyczną dla pacjentów w zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, u których mimo stosowania optymalnego leczenia farmakologicznego występują nasilone powikłania ruchowe, i u których nie jest możliwe leczenie operacyjne. Odnaleziono wyniki badań klinicznych potwierdzające skuteczność tej metody we wnioskowanej populacji.

[REDACTED]

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż wnioskowana technologia jest jednoznacznie rekomendowana przez światowe towarzystwa naukowe, finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych jest zasadne.



## Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla produktu leczniczego Dacepton (chlorowodorek apomorfiny), roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, 10 mg/ml, kod EAN: 5909990959600, cenę zbytu netto w wysokości [REDAKTOWANO]. Proponowana kategoria dostępności: lek finansowany w programie lekowym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: [REDAKTOWANO]

## Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona cechuje się zwyrodnieniem struktur mózgu, w tym jąder podkorowych, o nieznannej etiologii. Choroba ma charakter postępujący - narastają zaburzenia ruchowe, trudności w poruszaniu się, upadki. W zaawansowanym stadium choroba powoduje ciężką niesprawność, prowadzącą do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób.

Częstość występowania choroby wynosi około 120/100 000 osób, natomiast zapadalność roczna waha się w granicach 5 - 24/100 000 osób. Współczynniki chorobowości zależne od wieku i płci wskazują na wyższe ryzyko zachorowania w grupie mężczyzn w porównaniu z grupą kobiet (3:2). Choroba objawia się głównie u osób w wieku powyżej 50 lat, a ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem.

U 80-90% nieleczonych chorych po 15 latach dochodzi do znacznej niepełnosprawności lub śmierci. Leczenie wydłuża okres sprawności o 7-10 lat. Terapia przyczynowa nie jest znana, ale możliwe jest leczenie objawowe, obejmujące postępowanie nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne. Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie: lewodopy, agonistów receptorów dopaminowych, inhibitorów O-metylotransferazy katecholowej (COMT), leków cholinolitycznych, amantadyny, inhibitorów monoaminooksydazy typu B (MAO-B).

## Opis wnioskowanego świadczenia

Apomorfina bezpośrednio pobudza receptory dopaminowe, jakkolwiek ma właściwości agonistyczne wobec receptorów D1 i D2, nie podziela z lewodopą szlaków transportu ani metabolicznych. Jej działanie w przypadku utraty zdolności ruchowych w parkinsonizmie może wynikać z działania na receptory postsynaptyczne.

Jedynym zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Dacepton to leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy.

Natomiast wnioskowane wskazanie dotyczy węższej populacji chorych, u których stany *on-off* otrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i/lub innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu (DBS).

Decyzją Committee for Orphan Medicinal Products, działającego przy EMA, Dacepton otrzymał status leku sierocego we wskazaniach:

- leczenie stanów *off* w chorobie Parkinsona u chorych nieodpowiadających na terapię doustną (24 sierpnia 2006, EMEA/COMP/25291/2006);
- leczenie umiarkowanego oraz ciężkiego urazowego uszkodzenia mózgu (19 maja 2011, EMA/COMP/158697/2011);
- leczenie stwardnienia zanikowego bocznego (22 maja 2012 r., EMA/COMP/5395/2012).

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”.

Do programu kwalifikowani byłiby chorzy spełniający łącznie wszystkie kryteria włączenia, oparte przede wszystkim na wieku powyżej 18 roku życia i rozpoznaniu idiopatycznej postaci choroby Parkinsona w określonym stadium zaawansowania (według ustalonych kryteriów) dającej objawy od co najmniej 5 lat, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego za pomocą głębokiej stymulacji mózgu, a wykazują pozytywną odpowiedź na iniekcję apomorfiny.

Przewidywane jest wyłączenie z udziału w programie w przypadku ciężkiej depresji, niepełnej lub niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, wystąpienia działań niepożądanych, a także z powodu braku współpracy pacjenta lub opiekuna, braku zgody chorego na leczenie bądź jego rezygnacja z udziału w programie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z dostępnymi wytycznymi i opiniami ekspertów klinicznych poproszonych o opinię przez Agencję, w obecnej praktyce klinicznej stosuje się podawanie podskórną apomorfiny (iniekcje lub wlewy) i dojelitowy żel lewodopa/karbidopa, przy czym wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznego algorytmu postępowania z pacjentami z zaawansowaną postacią choroby Parkinsona.

[Redacted text block]

### **Skuteczność kliniczna**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### Skuteczność praktyczna

Ograniczeniami analizy klinicznej są: mała liczba dowodów naukowych wysokiej jakości (badania RCT), niższa jakość dostępnych badań dla populacji odpowiadającej populacji programu lekowego (badania nierandomizowane), mała liczebność prób, brak możliwości

### Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Dacepton do bardzo często i często występujących działań niepożądanych należą: reakcje w miejscu podania, szczególnie w przypadku stosowania ciągłego (guzki podskórne, stwardnienie, rumień, tkliwość uciskowa i zapalenie tkanki podskórnej), reakcje miejscowe (np. podrażnienie, świąd, siniaczenie i ból), zaburzenia neuropsychiczne (w tym przemijające łagodne stany splątania i omamy wzrokowe), przemijająca sedacja po podaniu dawki chlorowodoru apomorfiny, senność, zawroty głowy i oszołomienie, ziewanie, nudności i wymioty.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej było dokonanie oceny opłacalności stosowania w Polsce apomorfiny (produktu Dacepton) w leczeniu obniżających sprawność fluktuacji ruchowych w przebiegu choroby Parkinsona. Do oceny efektywności kosztowej apomorfiny (APO) względem [Redacted text] [Redacted text] zastosowano technikę analityczną kosztów-

użyteczności, w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera badania RCT wskazujące na wyższość, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, przedmiotowego leku nad placebo.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy poszerzonej i z perspektywy pacjenta. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



### Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy zakłada leczenie obniżających sprawność fizyczną fluktuacji ruchowych (zjawiska "on-off") u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranej lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy oraz którzy mają przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu. Wskazanie wnioskowane (zgodne z wnioskiem i ChPL) nie obejmuje przeciwwskazania do DBS.

Schemat dawkowania ujęty w zaproponowanym programie lekowym odnosi się do zastosowania jedynie ciągłych podskórnych wlewów apomorfiny (nie odnosi się do zastosowania iniekcji podskórnych). Z zapisów programu nie wynika jasno, czy ustalanie pozytywnej odpowiedzi na apomorfine, które jest warunkiem zakwalifikowania do programu, odbywa się w ramach programu.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono rekomendacji dla produktu leczniczego Dacepton. Odnaleziono 6 pozytywnych rekomendacji klinicznych dla apomorfiny podawanej we wlewie podskórnym (EFNS i MDS-ES 2012, PSC 2012, NHS 2012 i 2011, SIGN 2010, Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMG) 2009, NICE 2006). Wszystkie rekomendacje wskazują na zastosowanie apomorfiny podawanej podskórną we wlewie ciągłym w leczeniu poważnych fluktuacji ruchowych (stanów off) w zaawansowanej chorobie Parkinsona.

Europejskie rekomendacje European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES) z 2011 i 2013 roku zalecają apomorfina podawaną podskórną w postaci iniekcji w leczeniu ciężkich fluktuacji ruchowych, zaś apomorfina podawana podskórną we wlewie ciągłym może być stosowana w leczeniu poważnych fluktuacji ruchowych, niemniej brak jest dowodów wysokiej jakości na temat jej skuteczności.

Rekomendacja kanadyjska Public Service Commission (PSC 2012) zaznacza, że apomorfina podawana podskórną może być stosowana w przypadku nagłego występowania stanów *off*.

Zgodnie z wytycznymi brytyjskimi (NHD Dudley 2012) i szkockimi Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010) wlewy apomorfiny należy stosować w jednostkach o odpowiednich zasobach i doświadczeniem klinicznym, przy czym brytyjskie wytyczne NHD Dudley 2012 bardziej precyzyjnie odnoszą się do udzielenia świadczenia, w ramach którego, w celu zastosowania apomorfiny wymagana jest hospitalizacja i przynajmniej 2 dni premedykacji domperidonem w celu uniknięcia nudności i wymiotów. Ponadto wymagane jest nagłe wstrzymanie terapii przeciw chorobie Parkinsona na co najmniej 3 dni w celu sprowokowania stanu *off*, ustalenia dawki, ustalenie stosowania innych leków na chorobę Parkinsona oraz ustalenia schematu podawania apomorfiny. Natomiast National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2006) uznaje konieczność ograniczenia inicjacji terapii do jednostek specjalistycznych i stoi na stanowisku, że terapia powinna być szczególnie monitorowana.

Ponadto, odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne odnoszące się do zastosowania apomorfiny w postaci iniekcji podskórnych (HAS 2012, PBAC 2009), zalecające jej finansowanie. Dodatkowo francuska rekomendacja Haute Autorité de Santé wskazuje na 65% refundację apomorfiny.



## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 07.06.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-17140-4/AD/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Dacepton, 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji, kod EAN: 5909990959600 w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 174/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Dacepton (apomorphini hydrochloridum) we wskazaniu leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu.

**Piśmiennictwo:**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 174/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Dacepton (apomorphini hydrochloridum) we wskazaniu leczenie obniżających sprawność fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które utrzymują się pomimo indywidualnie dobranego leczenia lewodopą (z działającym obwodowo inhibitorem dekarboksylazy) i (lub) innymi agonistami dopaminy w przypadku, gdy stwierdzono przeciwwskazania do zastosowania zabiegu głębokiej stymulacji mózgu.
2. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-RK-4351-7. Wniosek o objęcie refundacją leku: Dacepton (apomorphini hydrochloridum) w ramach programu lekowego: Leczenie zaawansowanej choroby Parkinsona za pomocą apomorfiny podawanej parenteralnie.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.