



Rekomendacja nr 258/2014

z dnia 15 grudnia 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
APO-go PEN, apomorphini hydrochloridum, roztwór do
wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, we wskazaniu:
leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie
kontrolowane przez stosowanie doustnych leków
przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego APO-go PEN, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233, we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona, w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe w postaci badań randomizowanych z grupą kontrolną oraz obserwacyjnych w sposób wystarczający potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii.

Eksperci praktyki klinicznej poproszeni przez Agencję o przekazanie opinii uważają zgodnie, że apomorfina powinna być finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Stanowisko to wspierają wytyczne kliniczne, które w znakomitej większości zalecają stosowanie apomorfiny u pacjentów z chorobą Parkinsona, u których utrzymują się ograniczające sprawność chorych fluktuacje ruchowe (zjawiska „on-off”) pomimo indywidualnie dobranego leczenia doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi.

Podawanie apomorfiny w postaci iniekcji lub wlewów podskórnych nie wiąże się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi wobec korzyści klinicznych wynikających z jej stosowania, ale konieczność ewentualnego podania środków przeciwwymiotnych



(domperidon) oraz możliwość bieżącej obserwacji pacjenta, może uzasadniać stosowanie wnioskowanej technologii w bardziej kontrolowanych warunkach. Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości i proponuje rozważenie refundacji apomorfiny, zarówno w formie wstrzyknięć podskórnych, jak również wlewu podskórnego, w ramach programu lekowego.

Z uwagi na wątpliwości Rady Przejrzystości względem liczebności grup pacjentów, u których apomorfiną może być zastosowana, a w konsekwencji - przewidywanego obciążenia budżetu płatnika publicznego, Prezes Agencji jest zdania, że warunkiem refundacji powinno być osiągnięcie przez wnioskowaną technologię efektywności kosztowej poprzez zastosowanie korzystniejszego instrumentu podziału ryzyka lub innego mechanizmu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego, dla którego podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją, zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [] za opakowanie APO-go PEN, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach odrębnej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Parkinsona (ChP) należy do pierwotnych schorzeń zwyrodnieniowych układu pozapiramidowego, zajmuje układ nigrostriatalny i przebiega z objawami zespołu hipertoniczno-hipokinetycznego, na który składają się: sztywność mięśni, spowolnienie ruchowe oraz drżenie spoczynkowe.

Choroba postępuje w czasie, zaczyna się od problemów z poruszaniem się i zaburzenia aktywności życia codziennego do osiągnięcia ciężkiej niesprawności prowadzącej do całkowitego uzależnienia chorego od pomocy innych osób.

W Polsce na chorobę Parkinsona cierpi około 80-90 tys. osób, z czego 36 tys. ma fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Rocznie rozpoznaje się to schorzenie u około 1% osób powyżej 60 roku życia. Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia parkinsonizmu jest wiek. Choroba ta rzadko występuje poniżej 50-go roku życia, a wraz z wiekiem częstość jej występowania stopniowo wzrasta.

Do celów leczenia w chorobie Parkinsona zalicza się:

- zwolnienie postępu choroby (neuroprotekcja, neuromodulacja);
- zmniejszenie nasilenia objawów ruchowych (farmakoterapia, leczenie operacyjne);
- zapobieganie lub opóźnienie pojawienia się powikłań (np. dyskinez i fluktuacji) oraz ich leczenie: farmakologiczne i operacyjne;
- leczenie objawów pozaruchowych: depresji, otępienia, zaburzeń snu, zaburzeń wegetatywnych;
- odtworzenie uszkodzonych struktur nerwowych i przywrócenie zaburzonych funkcji neuronalnych (terapia genowa, czynniki troficzne, przeszczepy komórkowe)

Opis wnioskowanego świadczenia

Apomorfina w sposób bezpośredni pobudza receptory dopaminowe, jednak pomimo wykazywania działania agonistycznego zarówno w stosunku do receptorów D1, jak i D2, nie współdzieli z lewodopą szlaków transportowych ani metabolicznych.

Mimo, iż u zdrowych zwierząt laboratoryjnych apomorfina zmniejsza częstotliwość wyzwalania impulsów przez komórki układu nigrostriatalnego, a w niskich dawkach powoduje zmniejszenie aktywności lokomotorycznej (co – jak się uważa – jest wykładnikiem presynaptycznego hamowania uwalniania dopaminy endogennej), to jej wpływ na zaburzenia ruchowe w chorobie Parkinsona jest najprawdopodobniej wynikiem oddziaływania na receptory postsynaptyczne. To dwufazowe działanie obserwowane jest też u ludzi.

Wnioskowane i jednocześnie zarejestrowane wskazanie (produkt leczniczy APO-go PEN, droga podania: podskórna w postaci przerywanych bolusów) stanowi leczenie fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w swoich analizach jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazał kontynuację leczenia zoptymalizowaną terapią doustną (OTD). Jest to technologia aktualnie refundowana oraz według opinii eksperckich stosowana w docelowej populacji pacjentów, najtańsza.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania apomorfiny w powtarzalnych wstrzyknięciach podskórnych (Apo-go PEN) w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, do analizy głównej, włączono 6 pierwotnych badań klinicznych z randomizacją (*Hattori 2014, Rascol 2010, Pfeiffer 2007, Dewey 2001, Østergaard 1995, van Laar 1993*), w których porównywano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo apomorfiny (APO) w postaci podskórnych wstrzyknięć z placebo (PLC), w leczeniu fluktuacji ruchowych, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych, u pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Pomiędzy APO (wstrzyknięcia) + optymalna terapia doustna (OTD) w porównaniu do PLC + OTD wykazano różnicę istotną statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w stosunku do punktów końcowych, tj.: obniżenie wyniku w skali UPDRS III (ang. *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) w czasie 10, 20 minut, 1 dnia (*Hattori 2014, Rascol 2010, Pfeiffer 2007, Dewey 2001*), częstość przełączeń na stan *on* (*Hattori 2014, Rascol 2010*), czas trwania stanów *on* (*Rascol 2010*), czas trwania opóźnienia przełączenia na stan *on* (*Rascol 2010, Pfeiffer 2007, Dewey 2001*), częstość uniknięcia stanów *off* (*Dewey 2001*), zmiana czasu trwania stanów *off* (*Dewey 2001, Ostergaard 1995*), czas trwania ruchów mimowolnych (*Østergaard 1995*), zmniejszenie zaburzeń motorycznych ocenianych w skali *hand-tapping* (*Dewey 2001*), sprawność oceniana w teście szybkości stawiania kroków (WSST, ang. *Webster step seconds test*) w czasie 7,5, 10, 15, 20 i 40 minut (*Pfeiffer 2007* oraz *Dewey 2001*). Ponadto nie można stwierdzić wpływu ocenianego leczenia na nasilenie dyskinez, ponieważ w pierwszej fazie badania *Dewey 2001* odnotowano istotne statystyczne różnice na korzyść placebo, a drugiej fazie badania nie wykazano takich różnic.

Pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie odnośnie: liczby stanów *off* zarówno w ocenie pacjenta jak i badacza (*Østergaard 1995*), obniżenia wyniku w skali UPDRS III w czasie 90 minut, jakości uzyskanej odpowiedzi na leczenie (*Dewey 2001*).

Skuteczność praktyczna

Do analizy skuteczności praktycznej włączono 5 badań prospektywnych i retrospektywnych pretest/posttest, w tym 1 było przedłużoną fazą RCT.

Stosowanie apomorfiny (powtarzalne iniekcje) skutkowało istotną statystycznie redukcją czasu trwania stanu off o średnio 4 godziny (Frankel 1990) lub o średnio 20,5% (Pietz 1998) w porównaniu z wartościami początkowymi lub też obserwowano redukcję o średnio 2,6 godzin, ale nie podano informacji o znamienności statystycznej wyniku (Hughes 1993). Ponadto leczenie apomorfina związane było z istotnie statystycznym: zwiększeniem o średnio 1 stan off na dzień (Pietz 1998), lepszą oceną sprawności ruchowej w skali UPDRS po 20, 40 i 90 min w porównaniu do stanu wyjściowego (Trosch 2008).

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosił od 7,5-12 min, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie 40-60 min (Frankel 1990, Steiger 1992, Pietz 1998). Nie odnotowano istotnych zmian w odniesieniu do: oceny stanu pacjenta w skali Hoehn-Yahra (HY) w stanie on i stanie off (Pietz 1998), a także nasilenia (Pietz 1998, Trosch 2008) i trwania dyskinez (Pietz 1998) po przyjęciu apomorfiny (brak danych o znamienności statystycznej wyników). Natomiast stosowanie zwiększonej dawki apomorfiny wiązało się z dłuższą odpowiedzią na leczenie z jednoczesnym zwiększeniem nasilenia dyskinez (Frankel 1990). Leczenie apomorfina wiązało się z poprawą stanu ogólnego (znacząca i łagodna poprawa) w 75-84%, brakiem zmian w 21-17%, łagodnym pogorszeniem w 0-4%, odpowiednio w ocenie pacjenta i badacza (Pietz 1998).

Bezpieczeństwo stosowania

Pomiędzy APO (wstrzyknięcia) + OTD w porównaniu do PLC + OTD wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji w stosunku do: zwiększenia długości odcinka QT sprzed dawki do stanu w 20 minucie, obniżenia ciśnienia skurczowego w pozycji stojącej i siedzącej oraz rozkurczowego w pozycji stojącej, podwyższenia tętna w pozycji siedzącej w 20 min po podaniu leku (Pfeiffer 2007) oraz stężenia kwasu moczowego we krwi (Dewey 2001).

Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane, nudności i wymioty, zawroty głowy, nieprawidłowości w zapisie EKG (Pfeiffer 2007, Rascol 2010, Dewey 2001), niedociśnienie ortostatyczne (Pfeiffer 2007, Rascol 2010), wodnisty wyciek z nosa, ziewanie, senność lub ospałość (Pfeiffer 2007, Dewey 2001), halucynacje lub splątanie, dyskinezy, ból w klatce piersiowej, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, obrzęk lub obrzęk kończyn (Dewey 2001), zwiększenie długości odcinka RR (Pfeiffer 2007), pogorszenie objawów ChP (Rascol 2010).

W 8 badaniach włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa po podaniu APO (wstrzyknięcia) obserwowano następujące działania niepożądane występujące u >10% pacjentów: ciężkie działania niepożądane, miejscowe skórne działania niepożądane (w tym: sinienie w miejscu iniekcji, wybroczyny), działania neuropsychiatryczne (w tym: sedacja, halucynacje wzrokowe, depresja) oraz senność, zaburzenia snu, nudności, wymioty, niedociśnienie ortostatyczne, bóle głowy, zawroty głowy, ziewanie, upadki, pogorszenie dyskinez, nasilenie objawów choroby, ból kończyn, ból stawów, obrzęk kończyn dolnych, ból pleców, wodnisty wyciek z nosa, zakażenia układu moczowego, uderzenia gorąca, eozynofilia.

Według ChPL Apo-go PEN stosowanie ocenianej interwencji wiąże się z bardzo częstym występowaniem: reakcji w miejscu podania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*),

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego APO-go PEN, 10 mg/ml (apomorfina) roztwór do wstrzykiwań (dodanego do optymalnej terapii doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi) w porównaniu z optymalną terapią doustnymi lekami przeciwparkinsonowymi w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk *on-off*), u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) w 10-letnim horyzoncie czasowym.

Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie, a wyniki zdrowotne na poziomie 3,5% rocznie. Uwzględniono następujące koszty medyczne: leków, podania apomorfiny, hospitalizacji (w ramach, której następuje ustalanie dawki progowej leku), monitorowania stanu chorego, związane z zaawansowaniem choroby Parkinsona. Efekty kliniczne zaczerpnięto z badań dotyczących skuteczności praktycznej apomorfiny.

Analiza podstawowa wnioskodawcy wskazała, że APO (wstrzyknięcia) + OTD vs OTD jest technologią kosztowo-nieefektywną, ponieważ ICUR wyniósł 140,16 tys. zł (z RSS: ██████████) z perspektywy NFZ oraz 157,68 tys. zł (z RSS: ██████████) z perspektywy wspólnej.

Przy ww. wartości ICUR i aktualnym proggu opłacalności (119 577 zł), cena progowa zbytu netto produktu leczniczego APO-go PEN wynosi 387,48 (z RSS: ██████████) z perspektywy NFZ oraz 334,28 zł (z RSS: ██████████) z perspektywy wspólnej.

Analiza wrażliwości wykazała, że oceniana interwencja we wnioskowanym wskazaniu stawała się technologią opłacalną przy zmianie takich parametrów jak: koszty ogólne ChP (+100%), dyskontowanie (0% dla efektów i 5% dla kosztów), stadium zaawansowania pacjentów z ChP wg skali HY na podstawie badania van Laar 1993, średniej dawki apomorfiny (12,4 mg) z perspektywy NFZ w wariancie z RSS oraz średniej dawki apomorfiny (10,2 mg) z perspektywy NFZ z/bez RSS oraz z perspektywy wspólnej z RSS.

Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia jakim podlega analiza wnioskodawcy. Wątpliwości budzi fakt aktualnego braku dostępności leku zawierającego domperidon (który nie jest refundowany) jako substancję czynną na rynku polskim i możliwości jego dostarczenia dla każdego pacjenta stosującego terapię apomorfina. Dodatkowo, autorzy AE wnioskodawcy w analizie wrażliwości, pomimo, że testowali parametry, które mogłyby wpłynąć na zmianę wyników z analizy podstawowej, nie uwzględnili maksymalnych wyników (wariant pesymistyczny) z dostępnych badań dotyczących, np. dawkowania leków, w związku z czym Agencja przeprowadziła wyliczenia własne.

Według oszacowań Agencji największy wpływ na wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy miało przyjęcie maksymalnej dziennej dawki apomorfiny, co powodowało wzrost współczynnika ICUR o 136-██████% z perspektywy NFZ i o 122-██████% z perspektywy wspólnej odpowiednio bez/z zastosowaniem RSS (według opinii eksperckich) oraz o 370-██████% z perspektywy NFZ i o 330-██████% z perspektywy wspólnej odpowiednio bez/z zastosowaniem RSS (średniej ważonej z górnych wartości zakresu).

Wnioskowana technologia stawała się opłacalna przy zmianie dziennej dawki lewodopy na maksymalną (górna wartość zakresu z badania Pietz 1998) z perspektywy NFZ w wariancie z RSS.

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 randomizowane badania kliniczne wykazujące wyższą skuteczność apomorfiny nad optymalną terapią doustną, która jest obecnie finansowana ze środków publicznych, wobec czego nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) wnioskodawcy wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji leku APO-go PEN, stosowanego w leczeniu fluktuacji ruchowych (zjawisk „on-off”) u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparkinsonowych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy pacjenta dla trzyletniego horyzontu czasowego (lata 2015–2017).

W analizie wnioskodawcy rozważono scenariusz istniejący, w którym założono brak finansowania leku APO-go PEN i uwzględniono leczenie całej populacji docelowej w latach 2015-2017 optymalną terapią doustną (OTD), a także scenariusz nowy, w którym założono objęcie refundacją APO-go PEN w ramach nowej grupy limitowej oraz objęcie leczeniem wnioskowanym lekiem 50% populacji docelowej w 2015 roku i całej populacji docelowej od 2016 roku.

Wielkość populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego wnioskodawca oszacował na 135 (min. 47, max. 403) osób w I roku, 314 (123-426) osób w II roku i 309 (175-418) osób w III roku, co zawiera się w obliczeniach ekspertów klinicznych, o których opinię wystąpiła Agencja.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, że wprowadzenia refundacji preparatu APO-go PEN spowoduje wzrost wydatków NFZ w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem od 1,37 mln zł w 2015 roku do 4,49 mln zł w 2017 r. (z RSS: ██████████). W ww. wydatkach koszt refundacji leku APO-go PEN wyniesie od 1,2 mln zł w pierwszym roku do 4,38 mln zł w trzecim roku refundacji (z RSS: ██████████). Natomiast wydatki pacjenta wzrosną od 134,42 tys. zł w 2015 roku do 462,29 tys. zł w 2017 roku, w tym koszt refundacji leku APO-go PEN wyniesie od 7,27 tys. zł w pierwszym roku do 26,35 tys. zł w trzecim roku refundacji.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych wykazały, że wydatki NFZ będą wynosiły: od 473,55 tys.-4,10 mln zł w 2015 r. do 2,30 mln-6,15 mln zł w 2017 r. (z RSS: ██████████). Natomiast wydatki płatnika wyniosą od 46,45-402,13 tys. zł w 2015 r. do 234,77-622,89 tys. zł w 2017 r.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Z uwagi na brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii, Prezes uważa za konieczne pogłębienie przez wnioskodawcę zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Przedstawione przez wnioskodawcę rozwiązanie polega na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W wyniku przeprowadzonych działań nastąpi zmiana

podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie. Dodatkowym efektem może być wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili symulację proponowanego rozwiązania oszczędnościowego dla przykładowej grupy limitowej nr 178.2 (Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne).

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, natomiast w analizie wpływu na budżet przyjęto 3-letni horyzont.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie spowoduje uwolnienie środków w wysokości 60,48 mln zł w pierwszym i drugim roku analizy, co przewyższa wydatki, które ponosiłby NFZ w związku z refundacją leku APO-go PEN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 wytycznych klinicznych, które zalecają stosowanie apomorfiny w przerywanych iniekcjach w ChP z fluktuacjami ruchowymi: Swiss Neurological Society (SNS 2014), Sociedad Espanola de Neurologia (SEN 2013), European Federation of Neurological Society / Movement Disorders Society – European Section (EFNS/MDS-ES 2013), National Health Service (NHS, Dudley 2012, Calderale and Huddersfield 2011), Österreichische Parkinson Gesellschaft (APDS 2012), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010), BlueShield of Northeastern (BSN 2007), National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NCCC 2006), National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2006) i American Academy of Neurology (AAN 2006).

Tylko w 3 z nich podkreślono, że powinno się ją podawać, gdy pacjenci nie odpowiadają na zoptymalizowaną terapię doustną (dwie rekomendacje NHS i EFNS/MDS-ES).

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla wnioskowanego leku, natomiast odnaleziono 2 rekomendacje dla innych leków zawierających apomorfine w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Francuski *Haute Autorité de Santé* (HAS) wydał w 2012 roku pozytywną rekomendację odnośnie stosowania apomorfiny w leczeniu skojarzonym ciężkich fluktuacji (zjawisk *on-off*) związanych z leczeniem lewodopą w chorobie Parkinsona, a australijski *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) w 2012 roku wydał pozytywną rekomendację odnośnie stosowania apomorfiny w chorobie Parkinsona.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, APO-go PEN jest refundowany w 8 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej poziom refundacji jest wyznaczany indywidualnie. W większości krajów refundacja APO-go PEN nie jest w żaden sposób ograniczona. W 2 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest refundowany w 1 kraju (Grecja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, w 7 krajach nie jest finansowany ze środków publicznych (brak dystrybucji leku), a dla 1 (Chorwacja) nie przedstawiono informacji. W Grecji stosowany jest instrument podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.10.2014r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-448/MS/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: APO-go PFS, apomorphini hydrochloridum, roztwór do infuzji, 5 mg/ml, 5 ampułkostrzykawkę po 10 ml, kod EAN: 5909991000240; APO-go PEN, apomorphini hydrochloridum, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml, kod EAN: 5909991000233, 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 360/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku APO-go PEN (EAN: 5909991000233) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 360/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku APO-go PEN (EAN: 5909991000233) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
2. Raport nr AOTM-OT-4350-39/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku APO-go PEN (apomorfina) we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparknsonowych. Analiza weryfikacyjna.