



(20467 / 20468) APO-GO Pen und Fertigspritze, Spirig HealthCare AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2020

1 Zulassung Swissmedic

APO-GO wurde von Swissmedic per 7. Oktober 2015 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur Behandlung von Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen (ON-OFF-Phänomen), die trotz individuell eingestellter Behandlung mit Levodopa (und einem peripheren Decarboxylase-Hemmer) und/oder Dopamin-Agonisten weiter bestehen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studien zur Fertigspritze

Studie 1 - Katzenschlager et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2018 Sep;17(9):749-759

Design

Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie in 23 europäischen Zentren (Österreich, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Spanien Niederlande, Grossbritannien).

Intervention

3-8 mg/h Apomorphin oder NaCl-Infusion während der Wachphasen (16 h, 14-18 h) über 12 Wochen (anschliessend 52-Wochen offene Phase). Die Flussrate der Studienmedikation sowie die orale Medikation konnten innerhalb der ersten 4 Wochen angepasst werden.

Anzahl Probanden

106 Patienten 1:1 randomisiert.

Primärer Endpunkt

Absolute Reduktion der Off-Phasen nach 12 Wochen gemäss dem Patiententagebuch:

Verum (n=53, FAS): - 2.47 h/Tag (SD 3.70)

Placebo (n=53, FAS): -0.58 h/Tag (SD 2.80)

Unterschied zwischen Verum und Placebo: -1.89 (-3.16 bis -0.62) mit p=0.0025

Sekundäre Endpunkte

- Anzahl Patienten mit einer Reduktion der Off-Zeit um mindestens 2 Stunden nach 12 Wochen: 33 Patienten (62%) versus 15 Patienten (29%), Unterschied 33.4% (15.5 bis 51.4), p=0.0008
- Veränderung des PGIC-Score: 3.23 vs. 4.43, Unterschied -1.20 (-1.71 bis -0.69), p<0.0001
- Veränderung der On-Zeit ohne störende Dyskinesien: 2.77 h vs. 0.8 h, Unterschied 1.97 (0.69 bis 3.24), p=0.0008
- Änderung der oralen Levodopa-Dosis: -207.8 mg vs. -94.3 mg, Unterschied -113.5 (-262.3 bis 35.2), p=0.0615
- Veränderung der Levodopa-Äquivalenz-Dosis: -492.1 mg vs. 163.7 mg, Unterschied -328.5 (-535.2 bis -121.7), p=0.0014

- Veränderung im MDS-UPDRS-Teil III-Score während der On-Zeiten: -3.42 vs. -0.89, Unterschied -2.52 (-7.53 bis 2.48), $p=0.4642$
- Veränderung der QoL (PDQ-8): -0.06 vs. 2.40, Unterschied -2.47 (-7.62 bis 2.69), $p=0.3971$

Studie 2 - Gunzler et al. Effect of Low Concentrations of Apomorphine on Parkinsonism in a Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study. Arch Neurol. 2008; 65: 193-8 (NCT00472355)

Design

Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase II-Studie

Intervention

Subkutane Verabreichung jeden Tag während 4 Stunden:

- 1) Placebo während 2 h und danach die doppelte Menge während weiteren 2 h
- 2) Apomorphin 12.5 µg/kg/h während 2 h und danach 25 µg/kg/h (tiefe Dosierung)
- 3) Apomorphin 50 µg/kg/h während 2 h und danach 100 µg/kg/h (hohe Dosierung)

Primärer Endpunkt

Finger- und Fuss-Klopftests als Mass für die Bradykinesie: 12.5 und 25 µg/kg/h Apomorphin sowie Placebo hatten keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit des Klopfens, die im Finger- und Fuss-Klopftest erreicht wurde. Dosen von 50 oder 100 µg/kg/h Apomorphin zeigten eine erhöhte Bewegungsfähigkeit in den Füßen während der ersten 2 ($p=0.007$) und der letzten 2 Stunden ($p<0.001$) gegenüber Placebo und einen Trend zu einer erhöhten Fingerklopfgeschwindigkeit verglichen mit Placebo ($p=0.15$).

Andere Endpunkte

Dyskinesien waren gering und sporadisch gemessen durch die Krankenpflegenden bei einer Skala von 0-24. Beim tiefdosierte Apomorphin und Placebo lag die durchschnittliche Punktezah bei 0.2. Bei dem höher dosierte Apomorphin lag die durchschnittliche Punktezah bei 1.00. SD war bei 0.54 (0.95) für Placebo, 0.23 (0.60) für das tief dosierte Apomorphin und 4.54 (4.42) für das hoch dosierte Apomorphin. Analoge Skalen für Gemütslage, Angst und Müdigkeit wurden nicht durch die Behandlung beeinträchtigt.

Studie 3 - Garcia Ruiz et al. Efficacy of Long-Term Continuous Subcutaneous Apomorphine Infusion in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuations: A Multicenter Study. Movement Disorders 2008; 23: 1130-6

Design

Retrospektive Analyse klinischer Daten von 82 Parkinson-Patienten, die mit einer kontinuierlichen subkutanen Apomorphin Infusion (continuous subcutaneous apomorphine infusion, CSAI) behandelt wurden. 27 Patienten erhielten die CSAI über mehr als 2 Jahre, und 9 Patienten über mindestens 4 Jahre.

Intervention

Apomorphin subkutan als CSAI. Apomorphin 10 mg/ml verdünnt mit NaCl 5 mg/ml via Cane Crono APO-go portable Pumpe für ambulatorische Zwecke.

Wirksamkeit

Die meisten Parameter verbesserten sich nach der CSAI-Therapie inklusive total und motorische „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (UPDRS), tägliche Off-Zeiten und Anzahl der täglichen Off-Episoden. Die Anzahl an Gang-Gleichgewichtsstörungen und Dyskinesien verbesserte sich ebenfalls. Die erreichte Reduktion der Antiparkinson-Arzneimittel mit CSAI war nominal statistisch signifikant. Nur 3 Patienten erreichten ein komplettes Absetzen der anderen Antiparkinson-Arzneimittel. Tägliche Dosierung: Die tägliche Dosis von Apomorphin reichte von 35 bis 160 mg (72.00 ± 21.38 mg) verteilt auf 14.05 h ($SD \pm 1.81$) jeden Tag (10.0-16.5 h). Die durchschnittliche Rate von Apomorphin betrug 5.03 mg ($SD \pm 1.34$).

Verträglichkeit

Insgesamt wurde die Apomorphin-Infusion bei diesen Patienten gut vertragen. Von 148 dokumentierten unerwünschte Wirkungen waren 93 (62.8%) mild, 44 (29.7%) moderat und 11 (7.4%) schwer. Diese führten nicht zu einem Ausschluss der Behandlung. Bei den 82 langzeitbehandelten Patienten wurde kein Fall einer hämolytischen Anämie berichtet.

Studien zum Pen

Studie 4 – Isaacson et al. Apomorphine Subcutaneous Injection for the Management of Morning Akinesia in Parkinson's Disease. Mov Disord Clin Pract. 2017 Jan-Feb;4(1):78-83 (NCT01770145)

Design

Multizentrische, offene Phase IV-Studie an 127 Patienten

Intervention

Nachdem mittels einer Dosistitration die optimale Dosis festgelegt wurde, wurde die morgendliche orale Levodopa-Dosis während 7 Tagen mit einem subkutanen Apomorphin-Bolus ersetzt. Der Patient dokumentierte die Zeit bis zum Einsetzen des On-Zustandes (time-to-On, TTO), in dem er alle 5 Minuten für den Zeitraum von insgesamt 60 Minuten ein Ja oder ein Nein notierte.

Primärer Endpunkt

Die Veränderung der durchschnittlichen täglichen TTO von Baseline (unter einer oralen Levodopa-Dosis) im Vergleich zur durchschnittlichen täglichen TTO während 7 Tagen mit dem subkutanen Apomorphin-Bolus wurde als primärer Endpunkt definiert. Der TTO-Mittelwert (\pm SD), der zum Studienbeginn 60.86 ± 18.11 Minuten betrug, wurde am Ende des Behandlungszeitraumes auf 23.72 ± 14.55 Minuten reduziert. Dies entspricht einer Reduktion um 37.14 ± 20.51 Minuten ($p < 0.0001$) gegenüber dem Ausgangswert. Unter oralem Levodopa wiesen 144 von 310 (46%) Patienten eine TTO von über 60 Minuten auf und zeigten damit gemäss Definition ein Versagen der Dosis respektive der Therapie. Mit der Apomorphin-Injektion reduzierte sich das Therapieversagen auf 20 von 307 (7%) Patienten.

Sekundäre Endpunkte

Diese umfassen die Veränderungen der Werte in Bezug auf den EQ-5D-3L Index, die EQ-5D VAS, die Clinical Global Impression of Severity (CGI-S) und die Patient Global Impression of Severity Skala (PGI-S). Bei allen diesen Parametern wurden über den Apomorphin-Behandlungszeitraum statistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zum Basislinienwert unter Levodopa festgestellt. Objektive Bewertungen der motorischen Funktion bestätigten, dass subkutane Apomorphin-Injektionen die motorische Funktion signifikant verbesserten.

Studie 5 - Pahwa et al. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: A dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. J Neurol Sci. 2007; 258: 137-43

Design

Die Studie umfasst eine offene Dosisfindungsphase, die in Arztpraxen unter Aufsicht durchgeführt wurde, und eine anschliessende, offene 6-monatige Phase, während der die Patienten das Apomorphin zu Hause injizierten. Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Crossover-Komponente wurde in die Dosisfindungsphase integriert, in dem nach dem Erreichen einer Dosis von 4 mg die Studienarme getauscht wurden und so die 4 mg Dosisstufe im Crossover wiederholt wurde. 56 Apomorphin-naive Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wobei 5 Patienten bereits nach der 2 mg Dosis wieder ausschieden. 51 Patienten erreichten die doppelblinde Phase und wurden als ITT-Population definiert.

Intervention

Apomorphin wurde in der Konzentration von 10 mg/ml in 2 ml Ampullen zur Verfügung gestellt. Beim ersten Arztbesuch wurden 2 mg injiziert. Bei jedem der nachfolgenden Arztbesuche wurde die Dosis um 2 mg erhöht bis zu einer Dosis von maximal 10 mg. Bei einer Dosis von 4 mg wurde nach dem Zufälligkeitsprinzip ein Placebo-Arm zwischengeschaltet.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt wurde definiert als die Veränderung des Wertes für motorische Fähigkeiten auf der „unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (UPDRS) von vor der Injektion bis 20 Minuten danach. Die durchschnittliche Reduktion des Wertes betrug -11.2 im Apomorphin- und -2.8 im Placebo-Arm und fiel damit im Apomorphin-Arm statistisch signifikant grösser aus als im Placebo-Arm ($p = 0.0002$).

Sekundäre Endpunkte

- Veränderung des Wertes für motorische Fähigkeiten auf der UPDRS von vor der Injektion bis 40 Minuten danach: - 13.5 im Apomorphin- und -3.0 im Placebo-Arm, $p < 0.0001$
- Veränderung des Wertes für motorische Fähigkeiten auf der UPDRS von vor der Injektion bis 90 Minuten danach: -5.1 im Apomorphin- und -1.6 im Placebo-Arm, $p < 0.0229$

- Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) des Verlaufs der Werte für motorische Fähigkeiten auf der UPDRS: Die durchschnittliche AUC über 90 Minuten war nach der doppelblinden Phase, der zweiten Sequenz mit der 4 mg Dosierung, im Apomorphin-Arm signifikant grösser als unter Placebo (-825 vs. -199; $p < 0.0001$). Während der ersten Sequenz des Crossover wurde die Signifikanz nicht erreicht ($p = 0.0834$).
- Dyskinesien traten bei der Crossover Population nach der Apomorphin Injektion (4 mg) zu allen Zeitpunkten signifikant häufiger auf ($p < 0.0333$). Bei höheren Dosierungen wurde zu allen Zeitpunkten und bei allen Vergleichen über erhöhte Dyskinesie-Werte berichtet ($p < 0.001$).

Studie 6 - Pfeiffer R. et al. Continued efficacy and safety of subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders. 2007; 13: 93-100

Design

Prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie an 26 Zentren in den USA. Eingeschlossen wurden Patienten, die älter als 18 Jahre waren, einen Krankheitsgrad nach der Hoehn-Yahr-Skala von II-IV aufwiesen, bei denen Off-Episoden trotz optimaler oraler Medikation auftraten, die bereits während 3 Monaten oder länger mit subkutanen Apomorphin-Injektionen therapiert wurden und die in der Woche vor Studienbeginn 2 oder mehr Injektionen pro Tag benötigten. 62 Patienten wurden in 4 Studienarme randomisiert:

- 1) Apomorphin in der typisch wirksamen Dosis (APO)
- 2) Apomorphin in der typisch wirksamen Dosis + 2 mg (APO+2)
- 3) Placebo in analogem Volumen zum Studienarm 1 (PL)
- 4) Placebo in analogem Volumen zum Studienarm 2 (PL+2)

Intervention

Der subkutane Bolus in der typisch wirksamen Dosis (1.5 mg - 10.0 mg) oder dem entsprechenden Volumen gemäss Studienarm wurde nach Einsetzen einer off-Episode nach der morgendlichen oralen Anti-Parkinson-Medikation gegeben.

Primärer Endpunkt

Veränderung des Wertes für motorische Fähigkeiten auf der UPDRS nach 20 Minuten: zwischen APO und APO+2 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nach 20 Minuten zeigte sich jedoch ein nominal statistisch signifikanter Unterschied (-24.2 vs. -7.4; $p < 0.0001$) zwischen dem Pool der Apomorphin-Studienarme (APO und APO+2) und dem Pool der Placebo-Studienarme (PL und PL+2).

Sekundäre Endpunkte

Veränderung des Wertes für motorische Fähigkeiten auf der UPDRS 10 und 90 Minuten nach Verabreichung des subkutanen Bolus sowie prozentuale Veränderungen 10, 20 und 90 Minuten danach: Die Veränderung nach 10 Minuten war bei den gepoolten APO-Studienarme (APO und APO+2) im Vergleich zu den gepoolten Placebo-Studienarme signifikant grösser (-19.9 vs. -5.6; $p < 0.0001$). Nach 90 Minuten zeigte sich keine Signifikanz mehr ($p = 0.8558$). In Bezug auf die prozentuale Veränderung waren die gepoolten Apomorphin-Studienarme den gepoolten Placebo-Studienarme zu den Zeitpunkten 10 Minuten (-48.9% vs. -19.3%; $p < 0.0001$) und 20 Minuten (-58.7% vs. 24.1%; $p < 0.0001$) signifikant überlegen, nicht jedoch zum Zeitpunkt 90 Minuten nach Injektion ($p = 0.9031$).

Unerwünschte Wirkungen

25 von 62 Patienten erlitten eine oder mehrere Nebenwirkungen. Zwischen den gepoolten Apomorphin-Studienarmen und den gepoolten Placebo-Studienarmen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (47.5% vs. 33.3%, $p = 0.3284$). Am häufigsten litten die Patienten mit einer Apomorphin-Studienmedikation unter Gähnen (22.9%), Schläfrigkeit 17.1%, Schwindel (11.4%), Rhinorrhoe (8.6%) und Nausea (5.7%). Todesfälle oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in dieser Eintagesstudie nicht festgestellt.

Apomorphin senkte dosisabhängig Puls und Blutdruck. Zwischen den gepoolten Apomorphin- und Placebo-Studienarmen wurden Unterschiede in individuellen orthostatischen Überwachungsparametern festgestellt, die keine statistische Signifikanz aufwiesen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in Bezug auf die Erhöhung des QT-Intervalls in den gepoolten Apomorphin-Studienarme beim Vergleich vor Injektion und 20 Minuten danach. Patienten, die Apomorphin erhielten, wiesen eine signifikante Erhöhung von Dyskinesien auf verglichen mit Placebo 10 und 20 Minuten nach der Injektion ($p = 0.0021$ und $p < 0.0001$), nicht jedoch 90 Minuten danach ($p = 0.2536$).

Sicherheit / Verträglichkeit

Häufige bis sehr häufige unerwünschte Wirkungen gemäss der Fachinformation sind die folgenden: Schläfrigkeit, Übelkeit und Erbrechen (vor allem zu Beginn der Behandlung), vorübergehende Sedierung (dosisunabhängig, vor allem zu Beginn der Therapie) sowie subkutane Verhärtungen und Knotenbildungen am Injektionsort (normalerweise asymptomatisch, bei hohen Dosen mit Rötungen und Empfindlichkeit einhergehend).

Es wurde berichtet, dass Patienten, die zur Behandlung des Morbus Parkinson Dopamin-Agonisten, einschliesslich Apomorphin, insbesondere in hohen Dosierungen, angewendet haben, Zeichen von Spielsucht oder pathologischem Spielen, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang zeigten, die allgemein bei Dosisreduktion oder mit Beendigung der Behandlung zurückgingen.

Medizinische Leitlinien

Die Schweiz verfügt über keine eigenen Leitlinien zu Morbus Parkinson. Die Schweizerische Neurologische Gesellschaft war am Konsensusprozess zur S3-Leitlinie zum idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) aus Deutschland beteiligt. Die Empfehlungen der EFNS/MDS-ES wurden ebenfalls mit Schweizerischer Beteiligung erstellt.

Die S3-Leitlinie (Aktualisierung 2016) macht folgende Empfehlungen zum Einsatz von Apomorphin in der Behandlung eines fortgeschrittenen IPS:

- Intermittierende subkutane Apomorphin-Injektionen können zusätzlich zur oralen Therapie eingesetzt werden, um die tägliche Off-Dauer bei Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen zu verkürzen. (Empfehlungsgrad nach AWMF: 0; Evidenz nach SIGN: 1+)
- Die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion kann eingesetzt werden, um Off-Dauer und Dyskinesien bei Patienten mit schweren motorischen Komplikationen zu bessern. (Empfehlung nach AWMF: 0; Evidenz nach SIGN: 3)
- Diese Therapieform sollte nur von darin erfahrenen Ärzten/innen initiiert werden und bedarf eines entsprechenden Monitorings. (Empfehlung nach AWMF: 0; Evidenz nach SIGN: 3)

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Das BAG sieht die Wirksamkeit einer APO-GO Fertigspritze zur subkutanen Dauerinfusion und die Wirksamkeit des APO-GO Pens als nicht vergleichbar mit anderen Arzneimitteln. Mit der subkutanen Dauerinfusion am ehesten vergleichbar erachtet das BAG die intrajeunale Verabreichung von DUODOPA. DUODOPA ist nicht in der SL aufgeführt.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die subkutane Verabreichung von Apomorphin stellt eine evidenzbasierte Therapie im fortgeschrittenen Stadium des idiopathischen Parkinson Syndroms dar. Die mit der Verabreichung von Apomorphin einhergehenden unerwünschten Wirkungen können in vielen Fällen mit geeigneten Massnahmen in Grenzen gehalten werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen/

Gemäss der Fachinformation ist die optimale Dosierung von Apomorphin individuell unterschiedlich und variiert von Patient zu Patient erheblich.

Fertigspritzen

APO-GO 50 mg/10 ml Infusionslösung in einer Fertigspritze, ist eine vorverdünnte Infusionslösung in einer Fertigspritze, die ohne Verdünnung für die Anwendung als kontinuierliche subkutane Infusion mittels Minipumpe und/oder Injektionspumpe bestimmt ist. APO-GO 50 mg/10 ml Infusionslösung in einer Fertigspritze darf nicht für eine intermittierende Injektion verwendet werden.

In der Fachinformation ist zudem ausgeführt, dass - ist die Dosierung einmal festgelegt - sie für einen einzelnen Patienten mit 3-30 mg pro Tag relativ konstant bleibt. Dabei soll die maximale tägliche Dosierung von 100 mg nicht überschritten werden. Die Fertigspritze soll nach dem Öffnen sofort verwendet werden. Teilweise verwendete Fertigspritzen sollen verworfen werden.

Die Minipumpe mit einem Injektionsvolumen von 20 ml ist in der Mittel- und Gegenständeliste aufgeführt und wird somit vergütet. Das BAG hat festgestellt, dass sich die Minipumpen auf dem Markt in ihrer Anwendungsweise stark unterscheiden. Das BAG erachtet die Anwenderfreundlichkeit der Minipumpe als ein Kriterium der Zweckmässigkeit von (20468) APO-GO Fertigspritzen. Daher verpflichtet das BAG die Zulassungsinhaberin mit dem Erbringen von Nachweisen der Anwenderfreundlichkeit ihrer Crono APO-GO Pumpen im Rahmen einer Auflage bei Ablauf der befristeten Aufnahme von (20468) APO-GO in die SL und mit dem zur Verfügung stellen eines Patientensupports bei Notfällen rund um die Uhr.

Pen

Bestimmung der Schwellendosis:

1. Dosis: 1 mg Apomorphin (0.1 ml, ca. 15–20 µg/kg) wird während einer hypokinetischen oder Off-Phase subkutan injiziert. Danach wird während 30 Minuten beobachtet, ob sich eine Verbesserung der motorischen Beweglichkeit zeigt.

Falls keine oder nur eine unzureichende Verbesserung eintritt:

2. Dosis: 2 mg Apomorphin (0.2 ml) werden subkutan injiziert und der Patient wird für weitere 30 Minuten bezüglich einer Verbesserung der Beweglichkeit beobachtet. Die Dosierung kann durch weitere Injektionen schrittweise erhöht werden, bis eine zufriedenstellende Verbesserung der motorischen Beweglichkeit erreicht wird, wobei der Zeitabstand zwischen den aufeinander folgenden Injektionen mindestens 40 Minuten betragen soll.

Ist die Dosierung einmal festgelegt, bleibt diese für einen einzelnen Patienten relativ konstant: 3-30 mg, in 1-10 gegebenenfalls bis 12 einzelnen Injektionen pro Tag. Dabei soll die maximale tägliche Dosierung von 100 mg und eine einzelne Bolusinjektion von 10 mg nicht überschritten werden.

Der APO-GO 10 mg/ml Pen kann bis zu 48 Stunden nach Erstgebrauch verwendet werden. Den gebrauchten Pen ist anschliessend zu entsorgen.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden und Institute

Von der **EMA** liegen keine Beurteilungen für Apomorphin in der Indikation Parkinson-Syndrom vor. In den USA ist Apomorphin in der Indikation Parkinson nicht zugelassen, weshalb keine Beurteilung der **FDA** vorliegt.

Weder vom **IQWiG** noch vom **G-BA** aus Deutschland liegen Beurteilungen zu Apomorphin vor.

HAS hat 2017 eine Neubewertung erstellt. Es sieht den Einsatz von Apomorphin als wichtig und schlägt eine Übernahme von 65% der Kosten vor.

NICE erwähnt, dass Apomorphin intermittierend oder als subkutane Dauerinfusion eine Alternative sein kann bei Menschen mit fortgeschrittener Parkinsonerkrankung. Eine THS komme in Betracht, wenn die optimale medikamentöse Therapie die Symptome nicht genügend verbessere.

SIGN hatte in seinem Quick Reference Guide zu Parkinson 2010 Apomorphin subkutan intermittierend mit einer Empfehlung A (mind. eine Meta-Analyse, systematische Review oder Klinische Studie mit einer Evidenz von 1++) aufgeführt für die Reduktion der Off-Zeiten. Eine Anwendung der subkutanen Dauerinfusion von Apomorphin wurde mit einem D (Fallstudien, Expertenmeinung) bewertet für die Behandlung von schweren motorischen Komplikationen, jedoch nur in Einrichtungen mit genügend Erfahrung und Ressourcen.

Medizinischer Bedarf

Für Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung, die trotz optimierter, leitliniengerechter, konventioneller (oralen und transdermaler) Pharmakotherapie unkontrollierbare motorische Komplikationen (z.B. Off-Phasen, On-Off-Fluktuationen, Dyskinesien, Dystonien etc.) aufweisen, kommen sogenannte eskalierende bzw. intensivierte Therapieverfahren in Betracht. Im Sinne der „zweckmässigen Vergleichstherapie“ gehören dazu einerseits neurochirurgische Verfahren wie die Tiefe Hirnstimulation (DBS) oder neuerdings auch die Anwendung von fokussiertem Ultraschall (resp. skalpellfreie Thalamotomie) und andererseits als medikamentöse Optionen die intrajeunale (über eine JET/PEG-Sonde)

Gabe von Levodopa/Carbidopa mittels „Duodopa“-Pumpe sowie, schon länger, die subkutane Dauerinfusion von Apomorphin. Die Auswahl der jeweils geeigneten Therapie beruht auf Kontraindikationen und Patienten- sowie Arztpräferenzen.

On-Off-Fluktuationen der Beweglichkeit bei Parkinson-Patienten sind unter anderem durch im Krankheitsverlauf zunehmend häufige Wirkungsschwankungen (bei „engerem therapeutischen Fenster“) bzw. insbesondere auch Plasmaspiegelschwankungen der oralen Medikamente verursacht. Hierfür kann eine verzögerte Entleerung des Magens verantwortlich sein, die bei Parkinson-Erkrankung gehäuft auftritt. Eingenommene Tabletten gelangen dann verzögert in den Dünndarm und werden dadurch mit Verspätung ins Blut aufgenommen. In der Folge verzögert sich dann auch der Wirkungseintritt. Mit Madopar LIQ wird ein Wirkungseintritt 30 bis 45 Minuten nach Einnahme erreicht, mit einem Bolus Apomorphin mittels Pen ein Wirkungseintritt 7 bis 8 Minuten nach Injektion. Dabei führe Apomorphin weniger zu einer willkürlichen Überbeweglichkeit (Dyskinesien).

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wird befristet und mit Auflagen als erfüllt erachtet. Das BAG wird das Kriterium der Zweckmässigkeit bei Ablauf einer befristeten Aufnahme von (20467 / 20468) APO-GO in die SL erneut überprüfen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:

„Befristete Limitatio APO-go Fertigspritzen

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur subkutanen Infusionstherapie bei Parkinson-Patienten, deren motorische On-Off-Fluktuationen trotz individuell eingestellter Behandlung mit oralem Levodopa (und einem peripheren Decarboxylase-Hemmer) und/oder oralen Dopamin-Agonisten weiterbestehen, deren Parkinson-Diagnose mindestens 5 Jahre zurückliegt und die selber in der Lage sind, die tägliche Verabreichung zu erledigen bzw. die eine Pflegeperson zur Verfügung haben, die dazu in der Lage ist. Die Verordnung und die stationäre Einstellung darf ausschliesslich durch eine auf die Behandlung der Parkinson'schen Krankheit spezialisierte, durch das BAG definierte Klinik erfolgen (vgl. Liste publiziert unter <http://www.bag.admin.ch/sl-ref>). Die Überwachung der Therapie darf ausschliesslich durch einen in der Behandlung der Parkinson'schen Krankheit erfahrenen Facharzt der Neurologie erfolgen. Die Kostengutsprache wird für maximal 12 Monate gewährt und ist alle 12 Monate neu zu beantragen.“

„Befristete Limitatio APO-go Pen

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes zur subkutanen Bedarfsbehandlung von Parkinson-Patienten mit motorischen On-Off-Fluktuationen zusätzlich zur oralen Therapie, um die tägliche Off-Dauer zu verkürzen. Die Patienten müssen in der Lage sein, den Beginn ihrer Off-Symptome selber zu erkennen und die Selbstverabreichung mit dem Pen vorzunehmen bzw. die eine Betreuungsperson zur Verfügung haben, die dazu in der Lage ist. Die Verordnung und die Überwachung der Therapie darf ausschliesslich durch einen in der Behandlung der Parkinson'schen Krankheit erfahrenen Facharzt der Neurologie erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:

- Ein Patientensupport für Notfälle mit den Crono APO-GO Pumpen ist rund um die Uhr gewährleistet. Wird dieser Patientensupport in Anspruch genommen, sind die Kosten dafür von der Spirig HealthCare AG zu übernehmen.
- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Ablauf dieser Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch mit aktuellen Daten zu den Kriterien der Wirksamkeit, der Zweckmässigkeit und der Wirtschaftlichkeit ein. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden vor allem die Kriterien der Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Zur Beurteilung des Kriteriums der Zweckmässigkeit sind mindestens drei Expertenstatements aus unterschiedlichen Institutionen zur Bedienung der Pumpe und zum Patientensupport bei Anwendungsproblemen der Pumpe einzureichen. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird (20467 / 20468) APO-GO nach Ablauf der Befristung nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

- (20467 / 20468) APO-GO muss per 1. Februar 2020 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.
- ohne therapeutischer Quervergleich (TQV),
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 7. Januar 2020, mit Preisen aus A, B, D, DK, F, NL, S und UK bei der Fertigspritze, mit Preisen aus allen 9 Referenzländern beim Pen und mit Wechselkursen zu Fr. 1.11/Euro; Fr. 1.27/GBP; Fr. 0.1490/DKK; Fr. 0.1051/SEK.

Aus diesem APV resultieren folgende durchschnittliche Preise:

	APV (FAP)
Injektionslösung in einem Pen 10 mg/ml, 5 Stk	Fr. 150.37
Infusionslösung in einer Fertigspritze 50 mg/10 ml, 5 Stk	Fr. 101.64

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Injektionslösung in einem Pen 10 mg/ml, 5 Stk	Fr. 150.37	Fr. 189.00
Infusionslösung in einer Fertigspritze 50 mg/10 ml, 5 Stk	Fr. 101.64	Fr. 133.10

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2023.