



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC

INDICAȚIE: *tratamentul*

- pacienților cu amiotrofie spinală (atrofie musculară spinală, AMS) asociată cu cromozomul 5q cu o mutație bialelică la nivelul genei SMN1 și diagnostic clinic de AMS de tipul 1, sau

- pacienților cu AMS asociată cu cromozomul 5q cu o mutație bialelică la nivelul genei SMN1 și maximum 3 copii ale genei SMN2

Data depunerii dosarului

21.07.2021

Număr dosar

11923

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Onasemnogen abeparvovec
1.2. DC: Zolgensma 2×10^{13} genomuri vector/ml soluție perfuzabilă
1.3. Cod ATC: M09AX09
1.4. Data eliberării APP: 18 mai 2020
1.5. Deținătorul APP : Novartis Gene Therapies EU Limited, Irlanda
1.6. Tip DCI: orfană
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Soluție perfuzabilă
Concentrația	2×10^{13} genomuri vector/ml
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă în doză unică
Mărimea ambalajului	Onasemnogen abeparvovec este disponibil în flacon (Crystal Zenith polimeric de 10 ml) cu dop (din cauciuc clorobutlic, de 20 mm) și sigiliu (din aluminiu, detașabil) cu capac fără filet colorant (din plastic), în două flacoane cu capacitate diferită, fie de 5,5 ml, fie de 8,3 ml.

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020 actualizat:

Mărimea ambalajului	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)
flacon de 8,3 ml x 2	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 1	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 2	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 3	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 2	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 3	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 4	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 3	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 4	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 5	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 4	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 5	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 6	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 5	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 6	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 7	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 6	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 7	10.038.719,61



flacon de 8,3 ml x 8	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 8	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 9	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 8	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 9	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 10	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 9	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 10	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 11	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 10	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 11	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 12	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 11	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 12	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 13	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 2, flacon de 8,3 ml x 12	10.038.719,61
flacon de 5,5 ml x 1, flacon de 8,3 ml x 13	10.038.719,61
flacon de 8,3 ml x 14	10.038.719,61

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Zolgensma :

Indicația terapeutică : Zolgensma este indicat pentru tratamentul:

- pacienților cu amiotrofie spinală (atrofie musculară spinală, AMS) asociată cu cromozomul 5q cu o mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* și diagnostic clinic de AMS de tipul 1, sau
- pacienților cu AMS asociată cu cromozomul 5q cu o mutație bialelică la nivelul genei *SMN1* și maximum 3 copii ale genei *SMN2*.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie instituit și administrat în centre clinice și supervizat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu AMS.

Înainte de administrarea onasemnogen abeparvovec, sunt necesare teste inițiale de laborator, inclusiv:

- testarea anticorpilor anti-VAA9 utilizând un test validat corespunzător,
- funcția hepatică: alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) și bilirubina totală,
- creatinina,
- hemoleucograma completă (inclusiv hemoglobină și număr de trombocite) și
- troponina-I.

Necesitatea de a monitoriza cu atenție funcția hepatică, numărul de trombocite și troponina-I după administrare și necesitatea tratamentului cu corticosteroizi trebuie să fie luate în considerare atunci când se stabilește momentul tratamentului cu onasemnogen abeparvovec.



În cazul infecțiilor active necontrolate acute sau cronice, tratamentul trebuie să fie amânat până când infecția se remite sau este controlată.

Doze

Numai pentru perfuzie intravenoasă în **doză unică**. Pacienților li se va administra o doză nominală de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg onasemnogen abeparvovec. Volumul total este stabilit în funcție de greutatea corporală a pacientului.

În Tabelul 1 este prezentată doza recomandată pentru pacienții cu greutatea corporală cuprinsă între 2,6 kg și 21,0 kg.

Tabelul 1 Doza recomandată în funcție de greutatea corporală a pacientului

Intervalul de greutate a pacientului (kg)	Doza (vg)	Volumul total al dozei ^a (ml)
2,6-3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1-3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6-4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1-4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6-5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1-5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6-6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1-6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6-7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1-7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6-8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1-8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a NOTĂ: Numărul de flacoane dintr-o trusă și numărul de truse necesare depind de greutate. Volumul dozei este calculat folosind limita superioară a intervalului de greutate a pacientului.



Mod de administrare: pentru administrare intravenoasă.

Onasemnogen abeparvovec este administrat în doză unică prin perfuzie intravenoasă. Trebuie să fie administrat prin injectomat, prin perfuzie intravenoasă unică, lentă, cu durata de aproximativ 60 de minute. Nu trebuie să fie administrat prin administrare intravenoasă rapidă sau bolus intravenos. Se recomandă introducerea unui cateter secundar („de rezervă”) în caz de obstrucție a primului cateter. După finalizarea perfuziei, linia trebuie să fie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea onasemnogen abeparvovec nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală, iar terapia cu onasemnogen abeparvovec trebuie să fie luată în considerare cu precauție. Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu valori ale ALT, AST sau ale bilirubinei totale (cu excepția celor induse de icterul neonatal) $> 2 \times$ LSN nu au fost incluși în studiile clinice cu onasemnogen abeparvovec. Terapia cu onasemnogen abeparvovec trebuie să fie luată în considerare cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică. Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei.

Genotipul OSMN1/1SMN2

Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei la pacienții cu o mutație bialelică a genei SMN1 și doar o singură copie a SMN2.

Anticorpi anti-VAA9

Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei la pacienții cu titruri inițiale ale anticorpilor anti-VAA9 de peste 1:50.

Copii și adolescenții

Siguranța și eficacitatea onasemnogen abeparvovec la nou-născuții prematuri, înainte ca aceștia să ajungă la vârsta gestațională de naștere la termen nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Administrarea onasemnogen abeparvovec trebuie să fie analizată cu atenție, deoarece tratamentul concomitent cu corticosteroizi poate afecta dezvoltarea neurologică.

Există o experiență limitată la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste sau cu greutatea corporală de peste 13,5 kg. Siguranța și eficacitatea onasemnogen abeparvovec la acești pacienți nu au fost stabilite. Nu trebuie să fie luată în considerare ajustarea dozei.

Noile progrese științifice din domeniul biotehnologiei moleculare și celulare au condus la dezvoltarea terapiilor avansate, ca de exemplu terapia genică, terapia celulară somatică și ingineria tisulară. Această nouă disciplină a biomedicinii oferă noi posibilități de tratare a bolilor și a disfuncțiilor organismului uman, având un potențial imens pentru viitorul medicinei.

Medicamentul pentru terapie genică :

- conține o substanță activă care include un acid nucleic recombinant utilizat la om cu scopul de a ajuta, înlocui, adăuga sau șterge o secvență genetică
- efectul terapeutic este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant sau cu produsul expresiei genice, microorganism sau virus modificat genetic.

Până în prezent aceste terapii sunt percepute ca fiind vârful de gamă al terapiilor personalizate, însă vin la pachet cu mai multe provocări, și anume prețuri ridicate ce presupun regândirea sistemelor de sănătate, infrastructură, centre de expertiză și trainingul personalului medical, presiuni din partea pacienților, aparținătorilor



sau medicilor asupra plătitorului, tratamentul adresându-se unei nevoi medicale neacoperite. Medicamentele pentru terapia genică și cele pentru terapia celulară somatică au fost definite în anexa I la Directiva 2001/83/CE.

2. Atrofia musculară spinală - natura cronic debilitantă și amenințătoare de viață a bolii

Atrofia musculară spinală (SMA) este o boală neurodegenerativă care se manifestă cu degenerarea progresivă a motoneuronului alfa și atrofia musculară ulterioară. În aproximativ 95% din cazuri este cauzată de deleția, mutația sau conversia genei SMN1 de pe cromozomul 5q și este moștenită ca o boală autozomal recesivă. SMN1 produce proteina neuronului motor de supraviețuire, a cărui rol este multifactorial și încă incomplet înțeles. Una dintre cele mai studiate funcții este asamblarea ribonucleoproteinelor nucleare mici (snRNPs), care este mediată printr-un complex de mai multe proteine, inclusiv Gemin 2-8 și unrip.

Proteina SMN se găsește atât în citoplasmă, cât și în nucleu și a fost identificată în structuri numite „Gemeni ai corpurilor încolăcite” sau pur și simplu „gems”. Gena SMN este prezentă în mai multe copii în genomul uman: un SMN1 (telomeric) și mai multe SMN2 (centromerice). Transcrierile SMN2 nu sunt capabile să se traducă în mod corespunzător, deoarece în timpul îmbinării ARNm, exonul 7 nu este inclus, rezultând o proteină probabil instabilă și nefuncțională care este degradată. În consecință, în cazul în care funcția SMN1 este pierdută, chiar dacă pot exista mai multe copii SMN2, acestea nu pot compensa pe deplin pierderea expresiei proteinei SMN. Îmbinarea corectă poate varia în funcție de severitatea bolii și se poate spune că apare în doar aproximativ 10% din transcrierile SMN2.

În cea mai comună formă de SMA (SMA corelată cu cromozomul 5 sau SMA corelată cu gena SMN), există o mare variabilitate în ceea ce privește vârsta de debut, simptome și rata de progresie. Pentru a ține seama de aceste diferențe, SMA legată de cromozomul 5, care este adesea autozomal recesivă, este clasificată în tipurile 1 până la 4. Vârsta la care debutează simptomele SMA este corelată aproximativ cu gradul în care funcția motrică este afectată: cu cât este mai mică vârsta de debut, cu atât este mai mare impactul asupra funcției motorii. Copiii care prezintă simptome la naștere sau în copilărie au de obicei cel mai scăzut nivel de motricitate (tip 1). SMA cu debut mai târziu, cu o evoluție mai puțin severă (tipurile 2 și 3, iar la adolescenți sau adulți, tipul 4) se corelează în general cu niveluri din ce în ce mai ridicate ale funcției motorii.

SMA corelată cu cromozomul 5

Tipurile de atrofie musculară spinală (SMA) de la 1 la 4 au o singură cauză cunoscută - o deficiență a unei proteine denumite SMN, care înseamnă „supraviețuirea neuronului motor”. Deficiența proteinei SMN apare atunci când o mutație (defect) este prezentă în ambele copii ale genei SMN1 - câte una pe fiecare cromozom 5. În mod normal, majoritatea proteinelor obținute din genele SMN1 sunt de lungime completă și sunt funcționale, dar când apar mutații, sunt produse mai puține proteine, sau de lungime incompletă.



Această pierdere poate fi parțial compensată de prezența genelor SMN2 învecinate, care sunt 99% similare cu genele SMN1. Numărul de copii ale genei SMN2 variază de la persoană la persoană. Majoritatea proteinelor obținute din genele SMN2 sunt scurte și nu sunt funcționale, dar unele sunt de lungime completă și funcționale.

În SMA corelată cu cromozomul 5, cu cât este mai mare numărul de copii ale genei SMN2 pe care o persoană le are, cu atât proteina SMN este mai funcțională și, prin urmare, cu atât este mai tardiv debutul simptomelor bolii și cu atât evoluția bolii este mai ușoară.

SMA tip 0 se caracterizează printr-o scădere a mișcării fetale în timpul sarcinii. La naștere, pacienții cu SMA tip 0 prezintă slăbiciune severă și hipotonie. Adesea, acești pacienți prezintă lipsa reacției la stimuli, diplegie facială și defecte cardiace congenitale. Pacienții născuți cu SMA de tip 0 mor până la vârsta de 6 luni și uneori chiar mai devreme de 1 lună.

În cazurile în care simptomele SMA sunt prezente la naștere sau până la vârsta de 6 luni, boala este denumită *SMA tip 1* (denumită și *debut infantil* sau *boala Werdnig-Hoffmann*). Bebelușii prezintă, de obicei, slăbiciune musculară generalizată, plâns slab și dificultăți de respirație. Adesea, au dificultăți de înghițire și supt și nu ating reperul semnificativ de dezvoltare de a putea sta în picioare neasistați. Acești bebeluși au un risc crescut de aspirație și incapacitate de a se dezvolta. De obicei, acești bebeluși au două sau trei copii ale genei SMN2.

Când SMA debutează între 3 și 15 luni și înainte ca acești copii să poată sta în picioare sau să meargă independent, este denumită *SMA tip 2*, sau *SMA intermediară* sau *boala Dubowitz*. Copiii cu SMA tip 2 au în general trei copii ale genei SMN2. Slăbiciunea musculară este predominant proximală (aproape de centrul corpului) și implică mai mult membrele inferioare decât cele superioare. De obicei, fața și mușchii ochilor nu sunt afectați.

SMA cu debut tardiv (cunoscută și ca *SMA tipurile 3 și 4*, *SMA ușoară*, *SMA cu debut la adulți* și *boala Kugelberg-Welander*) prezintă niveluri variabile de slăbiciune. Pacienții cu SMA de tip 3 au 3 până la 4 copii ale genei SMN2. SMA de tip 3 (debut juvenil) reprezintă 30% din totalul cazurilor de SMA. Simptomele apar de obicei între vârsta de 18 luni și vârsta adultă. Persoanele afectate dobândesc o mobilitate independentă. Cu toate acestea, slăbiciunea proximală la acești pacienți poate provoca căderi și dificultăți la urcatul scării. De-a lungul timpului, mulți își pierd capacitatea de a sta în picioare și de a merge, astfel că, ajung dependenți de scaunul cu roțile pentru a se deplasa. Majoritatea pacienților dezvoltă deformări ale picioarelor, scolioză și slăbiciunea mușchilor respiratori.

SMA de tip 4 este cu debut tardiv și reprezintă mai puțin de 5% din totalul cazurilor de SMA. Acești pacienți au patru până la opt copii ale genei SMN2. Vârsta de debut nu este definită, dar este de obicei după vârsta de 30 de ani. Tipul 4 este o formă ușoară de SMA și, prin urmare, nu afectează durata de viață a pacienților. Pacienții sunt capabili să-și atingă repera motorii și să-și mențină mobilitatea pe tot parcursul vieții.

Simptomele SMA – depind de debutul bolii și de tipul de SMA.

Simptomele tipice includ:



- slăbiciune musculară în brațe și picioare
- probleme de mobilitate – cum ar fi dificultate de a se ridica, de a se târî și de a merge
- zvâcniri și tremurături la nivelul mușchilor
- probleme la nivelul oaselor și articulațiilor – cum ar fi o coloană vertebrală neobișnuit de curbată (scolioză)
- probleme la înghițire
- dificultăți de respirație

SMA nu afectează inteligența și nu provoacă dificultăți de învățare.

Transmiterea ereditară a SMA

În cele mai multe cazuri, un copil se poate naște cu SMA numai dacă ambii părinți au o genă defectă care provoacă afecțiunea. Părinții nu au de obicei boala, ei sunt doar purtători ai genei defecte.

Aproximativ 1 din 40 până la 60 de persoane este purtătoare a principalei gene defecte care cauzează SMA.

Dacă 2 părinți care sunt purtători au un copil, există:

- 1 din 4 (25%) șanse ca copilul lor să aibă SMA
- 1 din 2 (50%) șanse ca copilul lor să fie purtător al genei defecte, dar să nu aibă SMA
- 1 din 4 (25%) șanse ca copilul lor să nu aibă SMA și să nu fie purtător

Unele tipuri mai rare de SMA sunt moștenite într-un mod ușor diferit sau pot să nu fie transmise deloc.

Tratamente pentru SMA

În prezent, nu este posibilă vindecarea SMA, însă cercetările sunt în desfășurare pentru a găsi noi tratamente posibile.

Nu există terapii care modifică boala SMA. Tratamentele actuale se bazează pe controlul simptomelor și urmăresc să mențină motilitatea și funcționalitatea cât mai mult timp posibil și să îmbunătățească calitatea vieții. Aceasta implică o abordare multidisciplinară care include terapie respiratorie, gastroenterologică și ortopedică, precum și suport nutrițional, fizioterapie, tehnologii de asistență, terapie ocupațională și îngrijire socială. Cu toate acestea, experții clinicieni au subliniat că tratamentele actuale nu influențează progresia bolii, astfel încât persoanele cu SMA vor deveni în cele din urmă total dependente de familiile și îngrijitorii lor.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC ZOLGENSMA

La data de 19 iunie 2015, a fost acordată de către Comisia Europeană desemnarea orfană (EU/3/15/1509) pentru AveXis EU, Ltd, Irlanda, pentru vectorul viral adeno-asociat serotipul 9, care conține gena SMN umană pentru tratamentul atrofiei musculare spinale.



Atrofia musculară spinală este o boală debilitantă pe termen lung, care pune viața în pericol, deoarece provoacă probleme respiratorii și paralizie care se agravează în timp.

La momentul desemnării, atrofia musculară spinală afecta mai puțin de 0,4 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Acest lucru este echivalent cu un total de mai puțin de 21.000 de persoane (raportat la populația UE de 512.000.000) și este sub plafonul pentru desemnarea medicamentelor orfane, care este de 5 persoane din 10.000. La bază stau informațiile furnizate de către sponsor și de către Comitetul pentru medicamente orfane (COMP).

La momentul desemnării, în UE nu erau autorizate metode satisfăcătoare pentru tratamentul atrofiei musculare spinale. Pacienții primeau tratament de susținere pentru a-i ajuta atât pe ei, cât și pe familiile lor să facă față simptomelor bolii. Acestea au inclus fizioterapie toracică și de susținere a funcției musculare și ventilatoare pentru asistarea respirației.

Onasemnogen abeparvovec este o terapie genică creată pentru a introduce o copie funcțională a genei pentru supraviețuirea neuronului motor (*SMN1*) în celulele transduse, pentru a aborda cauza primară monogenică a bolii. Prin faptul că oferă o sursă alternativă pentru expresia proteinei SMN în neuronii motori, se preconizează că va promova supraviețuirea și funcționarea neuronilor motori transduși.

Onasemnogen abeparvovec este un vector VAA recombinant, incapabil de replicare, care utilizează capsida virusului VAA9 pentru a introduce în organism o transgenă *SMN* umană stabilă și pe deplin funcțională. A fost demonstrată capacitatea capsidei VAA9 de a traversa bariera hematoencefalică și a transduce neuronii motori. Gena *SMN1* prezentă în onasemnogen abeparvovec este proiectată pentru a rămâne fixată ca ADN epizomal în nucleul celulelor transduse și se preconizează că va fi exprimată stabil pe o perioadă îndelungată de timp în celulele post-mitotice. Despre virusul VAA9 nu se cunoaște că ar provoca boli la om. Transgena este introdusă în celulele-țintă sub forma unei molecule bicatenare autocomplementare. Expresia transgenei este determinată de un promotor constitutiv (format din amplificatorul (enhancer) citomegalovirusului și promotorul hibrid al β -actinei de găină), care determină expresia continuă și susținută a proteinei SMN. Dovezile mecanismului de acțiune sunt susținute de studii non-clinice și date privind biodistribuția la om.

Efectele medicamentului au fost evaluate pe modele experimentale. La momentul depunerii cererii de desemnare orfană, studiile clinice cu ZOLGENSMA la pacienții cu atrofie musculară spinală erau în curs de desfășurare, iar medicamentul nu era autorizat nicăieri în UE pentru atrofia musculară spinală. Desemnarea orfană a medicamentului fusese acordată în Statele Unite pentru atrofia musculară spinală.



Cel mai recent raport de reevaluare a desemnării orfane a fost publicat de COMP la data de 18 mai 2020 (EMA/OD/0000003028). Pe baza informațiilor și estimărilor recente oferite de sponsor, COMP a menținut decizia că boala afectează mai puțin de 0,4 persoane din 10.000, la nivelul UE.

COMP a analizat eficacitatea ZOLGENSMA, comparativ, pe baza metodelor de tratament existente la data reevaluării, precum și a informațiilor obținute din studiile clinice încheiate sau în derulare.

DC Spinraza (DCI Nusinersen) este o oligonucleotidă antisens 2'-O-(2-metoxietil) (ASO) constând din 18 nucleotide, care a obținut o autorizație centralizată în UE în mai 2017 și este indicată pentru „tratamentul atrofiei musculare spinale 5q”.

Astfel, beneficiul semnificativ al Zolgensma a fost studiat prin *comparație indirectă versus Spinraza și anume, comparând indirect studiul clinic Spinraza, CS3B (ENDEAR) cu studiul clinic al sponsorului, CL-101*. Având în vedere studiul eficacității comparative a celor 2 medicamente, au fost luați în considerare atât pacienții simptomatici de tip 1, cât și pacienții presimptomatici.

În ceea ce privește pacienții simptomatici de tip 1, îmbunătățirea eficacității este argumentată pe baza datelor din studiul CL-101, juxtapuse studiilor Spinraza ENDEAR (CS3B), precum și CS3A. CS3B a fost un studiu pivot de fază 3, dublu orb pentru Nusinersen, care a înrolat pacienți cu SMA de tip 1, în timp ce CS3A a fost un studiu deschis, care a înrolat aceeași pacienți.

Studiul CS3B (ENDEAR) a înrolat sugari simptomatici (debutul simptomelor înainte de vârsta de 6 luni și ≤ 7 luni la screening), diagnosticați cu SMA-1 (2 copii ale genei SMN2). Comparativ, populația de pacienți din studiul AVXS-101-CL-101 avea vârsta de 6 luni și mai mică în ziua perfuziei vectorului, diagnosticați cu SMA de tip 1, așa cum este definită de următoarele criterii: (a) mutații ale genei SMN1 bi-alelice cu 2 copii ale SMN2; (b) pacienți cu vârsta de până la 6 luni cu debut de boală; (c). Hipotonie, evaluată clinic ca lentoare a abilităților motorii, control slab al capului, postura umărului și hipermobilitatea articulațiilor (primii 9 pacienți au fost înrolați conform versiunilor anterioare ale protocolului, care a permis un interval de vârstă de 9 luni sau mai mic).

În studiul ENDEAR, supraviețuirea a fost definită fie ca timp până la deces sau până la ventilație permanentă, cea din urmă definită ca ≥ 16 ore ventilație/zi în mod continuu timp de > 21 de zile în absența unui eveniment acut reversibil sau a traheostomiei. Pentru CS3A, supraviețuirea fără evenimente a fost determinată de proporția de pacienți care erau în viață și nu au necesitat suport ventilator permanent (definită ca traheostomie sau necesitatea de ventilație ≥ 16 ore/zi în mod continuu timp de cel puțin 2 săptămâni în absența unei afecțiuni acute reversibile).

În studiul AVXS-101-CL-101, obiectivul principal de eficacitate a fost timpul de la naștere până la (a) necesitatea traheostomiei sau ≥ 16 ore de asistență respiratorie pe zi (inclusiv presiunea pozitivă pe două niveluri a căilor respiratorii [BiPAP]) în mod continuu timp de ≥ 2 săptămâni în absența unei boli acute reversibile, excluzând ventilația perioperatorie sau (b) deces.

Este de remarcat faptul că obiectivul principal de supraviețuire al eficacității pentru studiul nusinersen ENDEAR a fost ceva mai puțin restrictiv decât criteriile utilizate în studiul AveXis AVXS-101-CL-101 (ventilație permanentă, definită ca ≥ 16 ore ventilație/zi continuu timp de > 21 zile, comparativ cu criteriile convenționale de 14 zile utilizate în studiul AveXis).

Sponsorul afirmă că la toți cei 12 pacienți (100%) din AVXS-101-CL-101 Cohorta 2 (doza terapeutică) nu s-au înregistrat evenimente pe o perioadă de urmărire de 24 de luni, comparativ cu 61% dintre pacienții tratați cu nusinersen și 32% dintre pacienții din brațul de control din ENDEAR pe o perioadă de observație de aproximativ 13 luni. În studiul nusinersen CS3A, 3 pacienți au murit în timpul perioadei de studiu. Supraviețuirea fără evenimente în ziua 910 a fost de 69% în Cohorta 2 CS3A (64% atunci când cei 2 copii cu 3 copii ale SMN2 au fost excluși), toate evenimentele apărând până în ziua 546 a studiului. În cohorta cu administrare de 12 mg nusinersen, 2 participanți au suferit o traheostomie la 6,3 luni și, respectiv la 17,4 luni.

În studiul AVXS-101-CL-101, toți pacienții (15/15) erau în viață și nu aveau nevoie de ventilație permanentă la vizita finală a studiului, la 24 de luni după administrare (un pacient din Cohorta 1 a necesitat ventilație permanentă la aproximativ 28 de luni [22 de luni după administrarea dozei] pentru hipersalivație; cu toate acestea, necesarul de ventilație al copilului a scăzut sub pragul de 16 ore/zi după ligatura chirurgicală a glandelor salivare, îndeplinind astfel obiectivul final de supraviețuire). Toți cei 12 pacienți din brațul de tratament au rămas în viață, fără să necesite ventilație permanentă pe parcursul perioadei de urmărire de 24 de luni a studiului. La niciun pacient nu s-a înregistrat eșecul terapiei și nu a fost nevoie de administrarea altor terapii suplimentare pentru SMA (cum ar fi nusinersen).

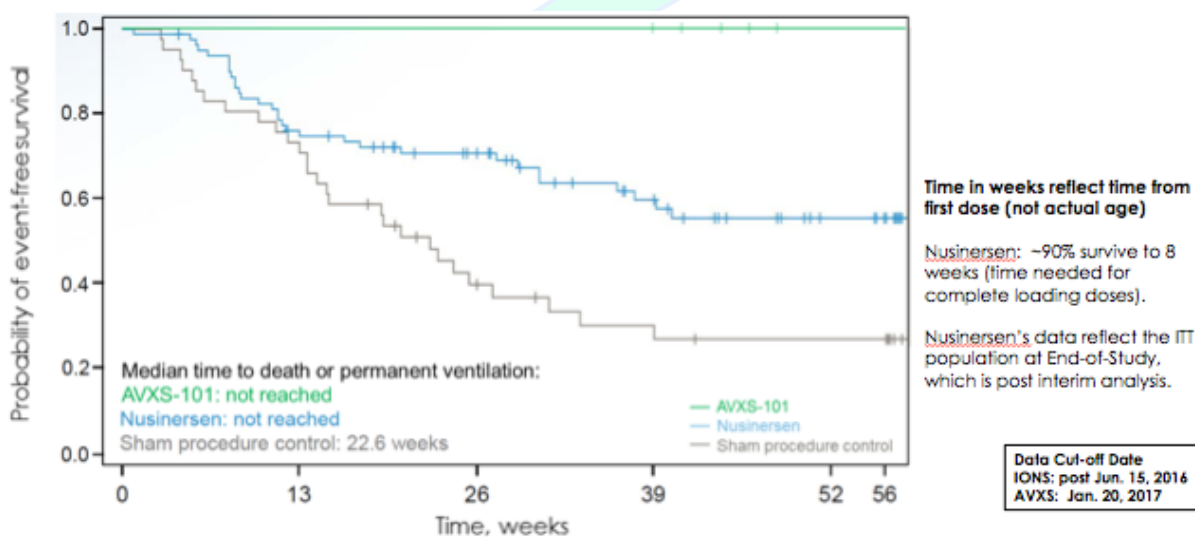


Figura 1. Curba Kaplan – Meier a timpului până la deces sau până la ventilația permanentă: Nusinersen vs. Zolgensma



În plus, față de observațiile referitoare la comparațiile în ceea ce privește obiectivul principal al studiului, sponsorul notează următoarele elemente:

- îmbunătățiri ale funcției motorii, așa cum sunt evaluate de scorul total CHOP-INTEND. Scorul a crescut la scurt timp după administrarea Zolgensma și s-a menținut în timp pentru toți cei 12 pacienți din Cohorta 2 AVXS-101-CL-101, iar nivelul de îmbunătățire a funcției motorii atins de pacienții tratați cu Zolgensma l-a depășit substanțial pe cel atins de nusinersen, atât în cazul pacienților tratați în studiul ENDEAR, cât și în studiul CS3A;
- îmbunătățiri ale ventilației: se raportează că 7 din 12 pacienți tratați cu Onasemnogen abeparovec (58%) nu au necesitat niciun suport ventilator cronic (și, prin urmare, au necesitat < 10% din timp suport ventilator), fiind evaluați atunci când toți pacienții au atins cel puțin vârsta de 13,6 luni. Cei 5 pacienți care au avut nevoie de ventilație, toți au fost cazuri unice de intubare pe durata spitalizării, cu durata de ventilație variind de la 1 la 9 zile. Prin comparație, 33% dintre pacienții tratați cu nusinersen din ENDEAR au necesitat < 10% din timp pe suport ventilator, iar 31% au necesitat suport ventilator mai mult de 50% din timp;
- de asemenea, toate reperle comparabile din etapele studiului au arătat un avantaj pentru Onasemnogen abeparovec față de Nusinersen. De exemplu, 92% dintre pacienții tratați cu Onasemnogen abeparovec au reușit să stea fără sprijin, față de 10% dintre pacienții tratați cu nusinersen în analiza finală a studiului ENDEAR și 36% la analiza intermediară din studiul CS3A. 2 din cei 12 (17%) pacienți tratați cu Onasemnogen abeparovec au reușit să meargă independent la momentul obiectivului principal de eficacitate de 13,6 luni, în timp ce niciun pacient tratat cu nusinersen nu a atins această etapă după perioade de tratament similare.
- s-a observat și îmbunătățirea numărului de spitalizări. Pacienții tratați cu doza terapeutică de Onasemnogen abeparovec au necesitat în medie 2,1 spitalizări pe an pacient (până la 24 de luni de urmărire), în timp ce pacienții tratați cu nusinersen în ENDEAR au necesitat în medie 4,5 spitalizări pe an pacient (până la 13 luni). Proporția medie de timp de spitalizare pentru pacienții tratați cu nusinersen a fost de 11,4% (interval, 0-50,0%); 59% au fost internați în spital < 10% din timp, iar 18% au fost internați \geq 20% din timp. Pentru pacienții tratați cu Zolgensma, proporția medie de timp spitalizat a fost de 4,4% (interval, 0-18,3%); 83% au fost internați în spital < 10% din timp; niciunul nu a fost spitalizat \geq 20% din timp. 16% dintre pacienții tratați cu Onasemnogen abeparovec nu au necesitat spitalizări, în timp ce doar 2% dintre pacienții tratați cu nusinersen nu au necesitat spitalizări.

O a doua comparație indirectă în ceea ce privește efectele asupra pacienților presimptomatici este, de asemenea, efectuată între studiile în curs CL-304 ale sponsorului și studiul nusinersen CS5 (NURTURE). AVXS-101-CL-304 este un studiu global de fază 3, deschis, cu un singur braț, cu administrarea unei singure perfuzii intravenoase de Onasemnogen abeparovec la pacienții SMA pre-simptomatici cu tipurile 1 și 2 diagnosticate genetic, care au vârsta \leq 6 săptămâni.



Studiul este în desfășurare, iar pacienții au fost înrolați complet începând cu data de 08 noiembrie 2019, cu un total de 30 de pacienți înscriși. Derularea studiului se juxtaponeste peste studiul nusinersen CS5 (NURTURE), care este un studiu multinațional deschis, de fază 2, cu un singur braț, cu administrarea intratecală a nusinersen la sugarii care inițiază tratamentul devreme. NURTURE include o perioadă de tratament de 5 ani și o evaluare de urmărire post-tratament. Participanții au primit nusinersen 12 mg administrat ca injecții intratecale prin puncție lombară, cu patru doze de încărcare (administrare în zilele 1, 15, 29 și 64), urmate de o doză de întreținere la fiecare 119 zile timp de cinci ani.

Studiul NURTURE este în desfășurare de peste 24 de luni, iar la momentul publicării rezultatelor intermediare din martie 2019, toți sugarii aveau ≥ 25 de luni. Studiul AVXS-101-CL-304 se desfășoară de aproximativ 18 luni, pacienții fiind mai tineri decât cei raportați în studiul NURTURE. Sponsorul remarcă o eficacitate „comparabilă” pentru parametri de eficacitate prezentați, care sunt comuni ambelor studii la sugarii pre-simptomatici cu SMA (supraviețuire, atingerea reperelor de dezvoltare, funcția motrică).

O astfel de eficacitate „comparabilă” nu este utilă pentru a stabili un beneficiu semnificativ. De exemplu, în ceea ce privește supraviețuirea, la o analiză intermediară a studiului CS5 (NURTURE), pacienții erau în studiu de o perioadă mediană de 27,1 luni și aveau o vârstă medie la ultima vizită de 26,0 luni, toți cei 25 de pacienți (2 copii ale genei SMN2, n=15; 3 copii ale genei SMN2, n=10) fiind în viață fără ventilație permanentă. Obiectivul final primar reprezentat de timpul până la deces sau intervenția respiratorie, nu a putut fi estimat la analiza intermediară, deoarece au existat prea puține evenimente.

Un alt argument se bazează pe contribuția majoră în îngrijirea pacientului. Se presupune că doar o singură doză de Zolgensma este foarte probabil să reducă povara tratamentului pentru pacienți și îngrijitori în comparație cu nusinersen și nu este limitată de posibilitatea de întrerupere a terapiei. Zolgensma dovedește o îmbunătățire a rezultatelor estimate ca având un impact asupra îngrijirii pacientului (inclusiv funcția de deglutiție, suportul nutrițional, frecvența și durata spitalizărilor, evenimentele pulmonare, suportul ventilator și funcția bulbară). Cu toate acestea, există puține date disponibile în literatură pentru nusinersen pentru aceste rezultate, care ar permite o comparație.

În CL-101, părinții/tutorele legal au raportat numărul de ore pe zi în care pacientul a avut nevoie de suport de ventilație în cele două săptămâni dinaintea vizitei, în cazul în care ventilația a fost utilizată. La momentul inițial (vârsta medie 3,4 luni, interval [0,9-7,9]), 10 din 12 (83%) pacienți din Cohorta 2 nu au necesitat ventilație neinvazivă (VNI) și niciun pacient nu a necesitat traheostomie în niciun moment pe parcursul a 2 ani de perioadă de studiu.

La vizita finală de studiu, 7 din cei 10 pacienți nu au avut nevoie de suport ventilator înainte de dozare și au finalizat studiul fără nici un suport ventilator. Cei 3 pacienți care nu au avut nevoie de VNI la momentul inițial, dar au necesitat aceasta după dozare, au avut un debut precoce al simptomelor în prima lună de viață și o progresie rapidă a bolii caracterizată prin slăbiciune musculară difuză, insuficiență respiratorie și incapacitate de a înghiți. VNI a fost



solicitată în contextul bolilor virale și a fost menținută ulterior. Toți cei 5 sugari care au avut nevoie de VNI la vizita finală a studiului au rămas stabili după administrare.

CL-101 a inclus evaluarea videofluoroscopică a testului de deglutiție pentru a determina integritatea deglutiției și necesitatea unei hrăniri enterale suplimentare. Acest test a fost efectuat la debutul și la sfârșitul studiului.

La momentul debutului studiului, 7 din 12 (58%) pacienți au putut să se hrănească pe cale orală și nu au necesitat suport nutrițional suplimentar, definit ca hrănire enterală. Dintre acești 7 pacienți care au intrat în studiu neavând nevoie de suport nutrițional, 6 (86%) nu au necesitat în continuare suport nutrițional și au fost hrăniți exclusiv pe cale orală (al 7-lea pacient continuă să se hrănească pe cale orală). Studiile video-fluoroscopice de deglutiție au arătat că numărul de pacienți care au obținut siguranță în deglutiție folosind lichide a crescut de la 4 (33%) pacienți înainte de tratament la 10 (83%) pacienți la sfârșitul perioadei de urmărire. Numărul de pacienți capabili să înghită în siguranță pentru a permite o hrănire orală, cel puțin parțială, a crescut de la 7 (58%) pacienți la momentul inițial la 11 (92%) pacienți la sfârșitul perioadei de urmărire. Din cei 5 pacienți care au intrat în studiul AVXS-101-CL-101 și au primit suport de hrănire non-orală, 4 au dezvoltat sau au menținut capacitatea de a se hrăni pe cale orală.

De asemenea, după tratamentul cu Onasemnogen abeparovvec a fost analizată și vorbirea, iar 11 din 12 (92%) pacienți au putut vorbi până la sfârșitul studiului.

După cum s-a discutat mai sus, deși nu există comparații cu privire la datele prezentate pentru îngrijirea pacienților, sponsorul a inclus o comparație indirectă a studiului pivot cu nusinersen față de datele din studiul CL-101, care susține o îmbunătățire a timpului până la deces sau până la ventilația permanentă. Acest lucru poate fi considerat un avantaj relevant din punct de vedere clinic. Totuși, trebuie menționat faptul că, pe perioada evaluării, studiul CL-101 a fost considerat a fi un studiu de susținere, datorită procesului de fabricație a medicamentului utilizat.

Trebuie specificat faptul că unele dintre datele de mai sus provin dintr-un proces diferit de fabricație decât produsul comercial (procesul B). Acesta este motivul pentru care CL-101 a fost considerat în timpul procedurii de evaluare ca fiind un studiu de susținere, iar studiul CL-303 un studiu pivot. Acesta din urmă este un studiu de fază 3, deschis, cu un singur braț, cu doză unică, finalizat recent (ultima vizită a pacientului, 12 noiembrie 2019) la pacienții cu SMA de tip 1, cu 1 sau 2 copii ale genei neuronului motor de supraviețuire 2 (SMN2), derulat în Statele Unite.

În ceea ce privește rezultatele studiului CL-303:

- Obiectivele co-primare ale eficacității au fost proporția de pacienți care au reușit să stea fără sprijin timp de ≥ 30 de secunde la vizita de studiu la vârsta de 18 luni și supraviețuirea la vârsta de 14 luni. Din cei 22 de pacienți înrolați, s-a raportat că 20 (90,9%) erau în viață fără ventilație permanentă la vârsta de 14 luni.



Solicitantul a mai raportat că 14 pacienți (63,6%) au atins obiectivul co-primar, stând fără sprijin timp de cel puțin 30 de secunde;

- Obiectivele co-secundare ale eficacității includ proporția de pacienți care își mențin capacitatea de a se dezvolta și proporția de pacienți care sunt independenți de suportul ventilator. 9 pacienți (40,9%) au îndeplinit toate criteriile pentru capacitatea de a se dezvolta la vârsta de 18 luni. 17 din 22 de pacienți (77,3%) au fost independenți de suportul ventilator (așa cum a fost evaluat prin datele Trilogy BiPAP) la vârsta de 18 luni. De asemenea, sponsorul a raportat că 21 de pacienți (95,5%) au obținut un scor CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacienți (63,6%) au obținut un scor CHOP-INTEND ≥ 50 și 5 pacienți (22,7%) au obținut un scor CHOP-INTEND ≥ 60 .

În ciuda faptului că sponsorul nu folosește studiul CL-303 pentru a efectua comparații față de nusinersen, îmbunătățirea supraviețuirii comparativ cu studiul CL-101, așa cum s-a prezentat mai sus, poate fi considerată un avantaj clinic relevant al eficacității îmbunătățite.

COMP a adoptat următoarele concluzii:

- indicația terapeutică propusă pentru medicamentul orfan desemnat intră în întregime în sfera de aplicabilitate a afecțiunii orfane;
- prevalența atrofiei musculare spinale a fost estimată ca fiind sub 5 la 10.000 și s-a concluzionat că ar fi mai mică de 0,4 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea pune viața în pericol și este cronic debilitantă din cauza pierderii musculare, slăbiciunii, incapacității de dezvoltare, complicațiilor pulmonare și ortopedice;
- deși în Uniunea Europeană au fost autorizate metode satisfăcătoare de tratament ale afecțiunii, ipoteza că Zolgensma poate avea un potențial benefic semnificativ pentru cei afectați de afecțiunea orfană rămâne valabilă. Sponsorul a prezentat o comparație indirectă față de nusinersen, susținând o îmbunătățire a supraviețuirii sau a timpului până la ventilația permanentă la pacienții tratați cu boala de tip I. Comitetul consideră că acesta constituie un avantaj relevant din punct de vedere clinic.

Evaluări HTA internaționale

HAS Franța

Conform avizului de reevaluare a tratamentului cu Zolgensma, elaborat la data de 8 septembrie 2021, Comitetul de Transparență HAS concluzionează următoarele:

- ZOLGENSMA menține un beneficiu moderat (ASMR III) în strategia terapeutică, la fel ca SPINRAZA, la:
 - pacienții simptomatici cu diagnostic de SMA tip 1,
 - pacienții presimptomatici cu diagnostic genetic de SMA și 1 până la 2 copii ale genei SMN2;
- ZOLGENSMA nu aduce un beneficiu suplimentar (ASMR V) în strategia terapeutică, excluzând SPINRAZA, la:
 - pacienții simptomatici cu diagnostic de SMA tip 2,

- pacienții presimptomatici cu diagnostic genetic de SMA și 3 copii ale genei SMN2;
- ZOLGENSMA rămâne un tratament de primă intenție în aceeași măsură ca și SPINRAZA pentru:
 - pacienții simptomatici cu SMA tip 1,
 - pacienții presimptomatici cu până la 3 copii ale genei SMN2;
- La pacienții simptomatici cu SMA tip 2, în absența datelor, Comisia consideră că ZOLGENSMA rămâne o opțiune terapeutică, însă ar trebui să fie favorizată SPINRAZA.

Datorită complexității managementului acestei boli rare și a riscurilor legate de administrarea de ZOLGENSMA, Comisia face următoarele recomandări:

- Utilizarea acestui medicament să fie rezervată medicilor specialiști SMA din spital;
- Să fie efectuată o monitorizare hepatică atentă ținând cont de leziunile hepatice foarte frecvente și severe observate în studiile clinice, cu insuficiență hepatică acută raportată în literatura de specialitate, în perioada de marketing și de către experți;
- Monitorizarea renală (creatinina serică) și efectuarea hemoleucogramei în săptămâna de după perfuzie, apoi la intervale regulate pentru toți pacienții, precum și depistarea hemolizei (schizocite, dozarea haptoglobinei și LDH) și o analiză renală completă în cazul depistării trombocitopeniei, luând în considerare mai multe cazuri de microangiopatie trombotică (TAM) gravă raportată în perioada de comercializare, aproximativ între 1 săptămână și 10 zile după administrarea ZOLGENSMA.
- ZOLGENSMA oferă un serviciu medical important (6).

NICE

Conform raportului publicat pe site, la data de 7 iulie 2021, NICE face următoarele recomandări:

- Onasemnogene abeparvovec este recomandat ca opțiune de tratament pentru atrofia musculară spinală 5q (SMA) cu o mutație bi-alelică a genei SMN1 și un diagnostic clinic de SMA de tip 1 la sugari, numai dacă:
 - au 6 luni sau mai puțin, sau
 - au vârsta cuprinsă între 7 și 12 luni, iar tratamentul lor este agreat de echipa multidisciplinară.

Tratamentul este recomandat pentru aceste vârste ale pacienților dacă:

- nu este necesară ventilația permanentă pentru mai mult de 16 ore pe zi sau traheostomia,
- **firma îl asigură conform acordului comercial.**
- Pentru bebelușii cu vârsta cuprinsă între 7 și 12 luni, echipa națională multidisciplinară ar trebui să dezvolte criteriile verificabile, pentru a permite alocarea onasemnogene abeparvovec bebelușilor cărora tratamentul le va oferi cel puțin 70% șanse de a putea sta independent;
- Onasemnogene abeparvovec este recomandat ca opțiune de tratament la bebelușii cu SMA 5q presimptomatică și cu o mutație bi-alelică în gena SMN1 și până la 3 copii ale genei SMN2 (7).



SMC

La data de 8 martie 2021, SMC a publicat raportul de evaluare pentru Zolgensma cu restricții față de RCP.

Restricția face referire la tratamentul pacienților cu SMA 5q cu o mutație bi-alelică a genei SMN1 și un diagnostic clinic de SMA tip 1. În conformitate cu această restricție, Zolgensma poate fi utilizat și pentru tratamentul pacienților presimptomatici cu 5q SMA cu o mutație bi-alelică a genei SMN1 și până la 3 copii ale genei SMN2, fiind de așteptat ca pacienții să dezvolte SMA de tip 1.

De asemenea, SMC face precizarea: într-un studiu de fază III al pacienților cu SMA simptomatică de tip 1 tratați cu onasemnogene abeparvovec, supraviețuirea a fost semnificativ mai bună decât a coortei de control. În plus, reperatele motorii atinse au depășit în general istoricul natural al SMA de tip 1 (8).

IQWIG/GBA

Decizia G-BA din data de 4 noiembrie 2021 referitoare la evaluarea tratamentului cu Zolgensma, comparativ cu tratamentul cu nusinersen, prezintă următoarele concluzii:

- a) În cazul pacienților cu atrofie musculară spinală asociată cu 5q (5q-SMA) tip 1 nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar;
- b) În cazul pacienților cu 5q-SMA tip 2 și până la 3 copii ale genei SMN 2, beneficiul suplimentar nu a fost dovedit;
- c) În cazul pacienților cu 5q-SMA tip 3 și până la 3 copii ale genei SMN 2, beneficiul suplimentar nu a fost dovedit;
- d) În cazul pacienților presimptomatici cu 5q-SMA și până la 3 copii ale genei SMN 2, un beneficiu suplimentar nu a fost dovedit.

G-BA își argumentează deciziile susținând faptul că există o *similaritate insuficientă a populațiilor de studiu*, în cazul comparației brațelor de studiu individuale prezentate de companie, conform observațiilor de mai jos.

Dovezi din studiile Zolgensma

- Studiile CL-101, CL-302 și CL-303

Studiile cu un singur braț CL-101, CL-302 și CL-303 au inclus pacienți cu o mutație bi-alelică SMN1, 2 copii ale genei SMN2, simptome clinice de SMA și o vârstă de 6 luni sau mai puțin la momentul tratamentului. Populațiile de pacienți au inclus subpopulația cu 2 copii ale genei SMN2 ale pacienților cu SMA tip 1.

Studiul CL-101 a inclus 15 pacienți în 2 cohorte (cohorta 1 [doză mică]: N = 3, cohorta 2 [doză terapeutică]: N = 12), studiul CL-302 a inclus 33 de pacienți, iar studiul CL-303 a inclus 22 de pacienți. Cu excepția coortei 1 a studiului CL-101, tratamentul cu onasemnogene abeparvovec în toate cele 3 studii a fost în conformitate cu specificațiile din

RCP. Cohorta 1 nu a fost luată în considerare în continuare din cauza dozajului, care nu a fost inclus cu respectarea indicației de tratament. Pe lângă tratamentul cu onasemnogene abeparvovec, pacienții au primit cea mai bună îngrijire suportivă (BSC) conform recomandărilor pentru SMA.

Dovezi referitoare la terapia de comparație adecvată nusinersen

▪ Studiul ENDEAR

Studiul ENDEAR este un studiu randomizat controlat dublu-orb. În studiu, pacienții au fost fie tratați cu nusinersen, sau a primit o intervenție simulată, în plus față de măsurile suportive (BSC). Studiul a inclus pacienți cu SMA asociată cromozomului 5q, cu vârsta ≤ 7 luni la începutul studiului, debutul simptomelor la ≤ 6 luni, precum și 2 copii ale genei SMN2.

Doar brațul nusinersen (N = 81) este relevant pentru comparația prezentată de companie. Tratamentul cu nusinersen a fost administrat prin injectare în bolus intratecal. După ultima vizită de studiu, pacienții au avut șansa de a participa la studiul deschis pe termen lung SHINE.

▪ Studiul CS3A

Studiul CS3A este un studiu cu un singur braț, cu creșterea dozei, care a inclus pacienți 5q SMA care aveau vârste cuprinse între 21 de zile până la 7 luni la screening, cu simptom de debut la ≥ 21 de zile și < 6 luni. Un total de 21 de pacienți au fost incluși în studiu, din care 20 de pacienți din 2 cohorte (cohorta 1: N = 4, cohorta 2: N = 16) au fost tratați cu nusinersen. Pacienții au primit măsuri suplimentare suportive (BSC), conform recomandărilor pentru SMA.

Tratamentul cu nusinersen s-a administrat prin injectare în bolus intratecal. După ultima vizită de studiu, pacienții au avut șansa de a participa la studiul deschis pe termen lung SHINE.

▪ Studiul SHINE

Studiul SHINE este un studiu deschis, pe termen lung, cu pacienți care au participat anterior la un studiu nusinersen (ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS12 sau EMBRACE). Toți pacienții incluși au fost tratați cu nusinersen în conformitate cu RCP. Nu există nicio informație despre măsuri suplimentare suportive (BSC) disponibile, conform recomandărilor pentru SMA. Pacienții au fost repartizați într-unul din cele 5 grupuri, în funcție de studiul la care au participat anterior. Pentru această evaluare, sunt relevante doar grupurile din studiul SHINE care au inclus pacienți care au fost deja tratați cu nusinersen în studiile ENDEAR și CS3A (denumite în continuare „SHINE ENDEAR” sau „SHINE-CS3A”).

Comparația brațelor individuale din diferite studii

Pentru onasemnogene abeparvovec, compania a folosit populația cumulată din studiile CL-102, CL-302 și CL-303 pentru compararea brațelor individuale din diferite studii. Pentru nusinersen, compania a folosit rezultatele populației cumulate a studiilor SHINE-ENDEAR și SHINE-CS3A pentru rezultatele de eficacitate.



Similaritate insuficientă a populațiilor de studiu în ceea ce privește comparația brațelor de studiu individuale prezentată de companie

▪ **Diferențe semnificative în ceea ce privește durata bolii**

Deși pacienții din studiile pe onasemnogene abeparvovec și nusinersen au avut o vârstă similară la debutul simptomelor, pacienții din studiile cu onasemnogene abeparvovec au fost considerabil mai tineri la momentul administrării terapiei genice (CL-101: 14,8 săptămâni, CL-302: 17,8 săptămâni și CL303: 16,1 săptămâni), comparativ cu pacienții din studiile nusinersen la prima doză (ENDEAR: 23,3 săptămâni; CS3A: fără date [vârsta la screening: 20,1 săptămâni]). S-au înregistrat diferențe semnificative între studii în ceea ce privește media duratei bolii, măsurată ca timp de la debutul simptomelor până la prima doză sau terapie genică: CL-101: 8,7 săptămâni, CL-302: 10,8 săptămâni, CL-303: 7,8 săptămâni față de ENDEAR: 15,4 săptămâni. Pentru studiul CS3A, nu există informații despre timpul de la apariția simptomelor până la administrarea primei doze, ci doar despre timpul mediu dintre debutul simptomelor și screening (11,6 săptămâni). Presupunând un timp similar între screening și prima doză ca în studiul ENDEAR, timpul mediu dintre apariția simptomelor și prima doză pentru pacienții din studiul CS3A a fost de 13,8 săptămâni.

Durata bolii este un factor de confuzie foarte important. De exemplu, evaluarea beneficiului nusinersen a demonstrat faptul că, cu cât pacienții incluși în studiul ENDEAR au fost tratați mai devreme cu nusinersen după debutul simptomelor, cu atât eficacitatea tratamentului a fost mai mare.

În mod special, a existat o modificare a efectului tratamentului în cazul caracteristicii duratei bolii (≥ 12 săptămâni față de ≤ 12 săptămâni) pentru rezultatele „deces sau ventilație permanentă”, „ventilație permanentă” și „atingerea reperului motor”. S-a observat un efect semnificativ și relevant statistic pentru toate rezultatele numai la subgrupul de pacienți cu o durată a bolii ≤ 12 săptămâni.

▪ **Criterii diferite de includere și excludere privind morbiditatea respiratorie**

Studiile clinice pentru Zolgensma și Spinraza prezintă criterii diferite de includere și excludere privind morbiditatea respiratorie. De exemplu, studiile onasemnogene abeparvovec au exclus pacienții cu ventilație neinvazivă, ventilație invazivă sau traheostomie, în timp ce, pentru includerea în studiile nusinersen nu au existat restricții referitoare la ventilație. Ca urmare, studiile nusinersen au inclus potențial pacienți cu un prognostic mai puțin favorabil în ceea ce privește evenimentele respiratorii la momentul inițial decât studiile cu onasemnogene abeparvovec. Datele privind ventilația subdivizată în funcție de tipul și durata ventilației nu sunt disponibile pentru niciunul dintre studii.

În plus, pe baza informațiilor disponibile cu privire la caracteristicile pacientului, nu se pot face declarații clare cu privire la comparabilitatea populațiilor studiate în ceea ce privește severitatea bolii la momentul inițial. De exemplu, nu au existat diferențe la momentul inițial pentru unele caracteristici ale bolii (hipotensiune arterială,

slăbiciune a extremităților, funcție motorie măsurată prin scorul CHOP INTEND). Pentru alte caracteristici, însă, au existat diferențe clare între studiile onasemnogene abeparvovec și nusinersen, cum ar fi referitor la terapia de intervenție și comparatoare (de exemplu, pneumonie sau simptome respiratorii, pacienți cu suport nutrițional, dificultăți de înghițire/hrănire).

Rezumatul rezultatelor comparative ale obiectivelor studiilor onasemnogene abeparvovec: CL-101, CL-302 și CL-303 și studiile nusinersen: ENDEAR și CS3A sunt prezentate în tabelul nr.1.

Tabel nr.1. Rezultatele comparative ale obiectivelor studiilor clinice Zolgensma și Spinraza

Obiectiv studiu clinic	Onasemnogene abeparvovec (CL-303, CL-302 și CL-101)		Nusinersen (ENDEAR și CS3A)		Onasemnogene abeparvovec vs. nusinersen
	N	Mediana timpului până la eveniment, luni (Îl 95%) Pacienți cu eveniment n (%)	N	Mediana timpului până la eveniment, , luni (Îl 95%) Pacienți cu eveniment n (%)	HR [Îl 95%]; p ^a
Mortalitate	Comparație cu nusinersen – populația cumulată a studiilor				
Supraviețuirea generală	66	NA 2(3.0)	101	NA 22 (21.8)	0.14 [0.03; 0.62]; < 0.001
	Comparație cu nusinersen – subgrupul cu durata bolii ≤ 12 săptămâni				
	66	- 2 (3.0)	34 ^b	- 3 (8.8)	RR: 0.34 [0.06; 1.96]; 0.260 ^c
Morbiditate	Comparație cu nusinersen – populația cumulată a studiilor				
Deces sau ventilație permanentă^d	66	NA 3 (4.5)	101	NA 49 (48.5)	0.08 [0.02; 0.26]; < 0.001
	Comparație cu nusinersen – subgrupul cu durata bolii ≤ 12 săptămâni				
	66	NA 3 (4.5)	34 ^b	- 6 (17.6)	RR: 0.26 [0.07; 0.97]; 0.031 ^c
Ventilație permanentă	Comparație cu nusinersen – populația cumulată a studiilor				
	66	NA 1 (1.5)	101	NA 28 (27.7)	0.05 [0.01; 0.34]; < 0.001
	Comparație cu nusinersen – subgrupul cu durata bolii ≤ 12 săptămâni				
	66	- 1 (1.5)	34 ^b	- 3 (8.8)	RR: 0.17 [0.02; 1.59]; 0.085 ^c

a. HR, Îl 95% și valoarea p, conform modelului Cox.

b. Subgrupul de pacienți cu durata bolii ≤ 12 săptămâni din studiul ENDEAR.

c. Calculele efectuate de Institut; efectul RR, Îl (asimptomatic) și valoarea p (test exact necondiționat, metoda CSZ).

d. Obiectivul compozit format din componentele individuale „deces” și „ventilație permanentă”;

- studiile nusinersen: în studiul ENDEAR definită ca ventilație ≥ 16 ore pe zi, continuu, pentru > 21 de zile în absența evenimentelor acute reversibile sau traheostomie; în studiul CS3A definit ca ventilație ≥ 16 ore pe zi, continuu, pentru ≥ 14 zile în absența bolii acute



reversibile;

- studiile onasemnogene abeparvec: ventilația definită ca ≥ 16 ore pe zi continuu pentru ≥ 14 zile în absența bolii acute reversibile și excluzând ventilația perioperativă.

Î – interval de încredere; HR – hazard ratio; N – numărul pacienților incluși în analiză; n – numărul pacienților cu eveniment; NA – rezultat neatins; RR – riscul relativ.

În concluzie, în ceea ce privește rezultatele și beneficiul adițional, compania nu a prezentat date adecvate privind compararea onasemnogene abeparvec cu nusinersen la pacienții cu SMA de tip 1, 2 și 3 și la pacienții presimptomatici. Acest lucru nu a dus la niciun indiciu al unui beneficiu suplimentar al onasemnogene abeparvec în comparație cu nusinersen; prin urmare, un beneficiu suplimentar nu este dovedit (9:10).

4. Autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă, aprobată de ANMDMR

Solicitantul a depus la dosar documentele care fac dovada aprobării de către ANMDMR a autorizării de folosire în tratamente de ultimă instanță a medicamentului evaluat, Zolgensma, pentru indicația depusă.

În luna aprilie 2020, ANMDMR a emis autorizația nr.25 pentru DAPP AveXis EU Limited Irlanda, reprezentat legal în România de către Novartis Pharma Services SRL, de aprobare a utilizării DC Zolgensma în tratamente de ultimă instanță în România pentru un număr de 5 pacienți eligibili, pentru indicația de la punctul 1.9, locul de utilizare al tratamentului fiind Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii "Dr. Nicolae Robănescu", București.

Autorizația nr.25/2020 a fost emisă pe o perioadă de 6 luni, în baza ordinului nr.1018 din 3 septembrie 2014 privind aprobarea Condițiilor de autorizare a utilizării unui medicament de uz uman pentru a fi folosit în tratamente de ultimă instanță, în conformitate cu prevederile art. 83 din Regulamentul (CE) nr.726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2014 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene a Medicamentului.

Ulterior, conform Modificării nr.1/2020 a Autorizației de folosire a unui tratament de ultimă instanță nr.25/2020, ANMDMR a aprobat includerea a 2 pacienți eligibili noi în programul de tratament al DC Zolgensma.

La data de 6 mai 2020, conform Modificării nr.2/2020, ANMDMR a aprobat includerea în tratamentul cu Zolgensma a unui pacient eligibil nou, locurile de utilizare a tratamentului fiind Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii "Dr. Nicolae Robănescu" și Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Alexandru Obregia", București. Includerea în tratamentul cu Zolgensma a ultimului pacient eligibil, a fost aprobată de ANMDMR la data de

13 mai 2020, prin Modificarea nr.3/2020, fiind incluși în tratamentul de ultimă instanță un număr total de 9 pacienți eligibili. În luna octombrie 2020, ANMDMR aprobă reînnoirea autorizației de folosire în tratamente de ultimă instanță nr.25/2020, pe o perioadă suplimentară de 6 luni.



Conform obligațiilor ce decurg din condițiile acordării autorizației nr.25/2020, reprezentantul DAPP, Novartis Pharma Services SRL, a prezentat în luna martie 2021, declarația de închidere a Programului Global Novartis pentru tratamentul de ultimă instanță cu Zolgensma, a pacienților români eligibili incluși în program, conform căreia 5 pacienți români au beneficiat gratuit de tratamentul aprobat, restul pacienților exprimându-și opțiunea de retragere din program din diverse motive.

*Pe baza analizei epidemiologice efectuate de solicitant, depusă la dosar, acesta estimează că un număr de 6-9 pacienți nou diagnosticați cu SMA tip I ar putea fi tratați anual, după cum urmează:

“Numărul **maxim de pacienți estimați** a fi tratați anual a fost calculat astfel:

- Numărul mediu anual de nou-născuți în România în ultimii 13 ani a fost de 204.570.
- Conform datelor epidemiologice europene:

o Incidența atrofiei musculare spinale (AMS) este de 1 la 10.000 de nou-născuți, ceea ce înseamnă un număr maxim potențial de 20 de cazuri anual.

o Prevalența cazurilor de AMS tip I este de 6 din 10 cazuri, ceea ce înseamnă un număr anual **maxim** potențial de 12 cazuri eligibile pentru tratamentul cu Zolgensma.

o *Pe baza rezultatelor din studiile clinice și a experienței cu cei mai mult de o mie de pacienți tratați deja la nivel mondial, considerăm că populația care va beneficia cel mai mult este reprezentată în general de pacienții nou-diagnosticați cu SMA tip I (populația incidentă), respectiv de pacienții pre-simptomatici (cu până la trei copii ale genei SMN2) în particular. Pe baza datelor epidemiologice din România și a diferitelor criterii de eligibilitate (de exemplu testarea anticorpilor anti-AAV), estimarea noastră este că un număr de 6-9 pacienți nou diagnosticați cu SMA tip I ar putea fi tratați anual.”*

Statutul de compensare pentru DC Zolgensma în țările UE

DAPP a certificat faptul că DC Zolgensma este rambursat în 8 țări UE și Marea Britanie, pentru indicația de la punctul 1.9., după cum urmează: Austria, Cehia, Franța, Germania, Italia, Slovacia și Ungaria.

Menționăm faptul că, majoritatea țărilor au stabilit un protocol propriu de rambursare, cu restricții față de RCP (tabel nr.2).

Tabel nr.2. Rambursarea Zolgensma în țările UE

Țară	Compensare (da/nu)	Nivel compensare	Condiții de prescriere (inclusiv restricții)(da/nu)	Protocol de prescriere (da/nu)
1.Austria	Da	Rambursare din fonduri publice	Conform RCP program de acces timpuriu	Conform RCP
2.Belgia	Nu			
3.Bulgaria	Nu			
4.Cehia	Da	Rambursare din fonduri publice 60%		Conform RCP cu restricții aprobate în protocol
5.Cipru	Nu			
6.Danemarca	Nu			
7.Estonia	Nu			
8.Finlanda	Nu			
9.Franta	Da	Rambursare din fonduri publice	program de acces timpuriu ATU	AMS tip1,2 și presimptomatică
10.Germania	Da	Rambursare la nivel individual la un pret nereglementat – în prezent		Conform RCP
11.Grecia	Nu			
12.Ungaria	Da	Rambursare din fonduri publice NEAK prin Name Patient Support (NPS)		Conform RCP

13.Irlanda	Nu			
14.Italia	Da	Rambursare din fonduri publice		AMC tip 1 și presimptomatică copii ale genei SMN2
15.Letonia	Nu			
16.Lituania	Nu			
17.Luxemburg	Nu			
18.Malta	Nu			
19. Marea Britanie	Da	Rambursare din fonduri publice		AMC tip 1 și presimptomatică până la 3 copii ale genei SMN2
20.Olanda	Nu			
21.Polonia	Nu			
22.Portugalia	Nu			
23.Slovacia	Da	Rambursare din fonduri publice VsZP (60%); Rambursare din fonduri publice Dovera (30%)		Pacienți conform incidența și revalența până la 2 ani, până la 13,5 kg și CHOP-INTEND >12.
24.Slovenia	Nu			
25.Spania	Nu			
26.Suedia	Nu			
27.Croatia	Nu			



4. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	10
TOTAL	80

*NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZIE

Conform legisției actuale, respectiv **OMS 1353/2020** care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC** și **DC ZOLGENSMA** întrunește punctajul de includere 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, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, P6 PROGRAMUL NAȚIONAL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT PENTRU BOLI RARE ȘI SEPSIS SEVER, subprogramul nr P6.24: Amiotrofia spinală musculară,*

cu următoarele recomandări de luat în considerare:

- Concluziile evaluărilor HTA internaționale (HAS, NICE/SMC, IQWIG/G-BA), care susțin lipsa unui beneficiu suplimentar al terapiei cu DC Zolgensma comparativ cu DC Spinraza (DCI Nusinersen), cu recomandarea



tratamentului cu Zolgensma cu restricții față de RCP, sau în anumite condiții stabilite (prezentate în acest raport de evaluare) (6,7,8,9,10).

- Majoritatea țărilor din UE au stabilit un protocol propriu de rambursare al tratamentului cu DC Zolgensma (tabelul nr.2 din acest raport de evaluare, extras din dosarul de evaluare depus de DAPP);
- DC Zolgensma a fost autorizat în România ca tratament de ultimă instanță; în acest sens, 5 pacienți au fost tratați gratuit cu Zolgensma în cadrul Programului Global Novartis. Motivul principal invocat de medicii specialiști pentru includerea pacienților selectați în acest program l-a constituit faptul că terapia cu Nusinersen (Spinraza) acționează în principal la nivelul genei SMN2 care ameliorează tonusul motor, dar nu acționează pe centrii nervoși din trunchiul cerebral, astfel că acești pacienți își pot pierde *deglutiția și funcția respiratorie*, având risc vital major; în aceeași ordine de idei, terapia cu Nusinersen necesită administrare intratecală și doze periodice, terapie care poate conduce la complicații septice, comparativ cu terapia cu Zolgensma, care presupune o singură administrare intravenoasă.
- Stabilirea unui model de rambursare potrivit țării noastre, având în vedere alte modele care pot fi preluate din statele membre UE, respectiv crearea unui fond separat și actualizarea metodologiei prin crearea unui cadru care să permită o rambursare eșalonată bazată pe rezultat (doar dacă tratamentul atinge anumite obiective clinice prestabilite). Având în vedere prețurile de sute de mii până la milioane de euro pe care îl au terapiile genice, modelele clasice de plată și rambursare nu vor mai funcționa. Nu în ultimul rând de avut în vedere rambursarea/nerambursarea medicamentului la pacienții non-responderi.

Referințe bibliografice:

1. RCP ZOLGENSMA (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210518151503/anx_151503_ro.pdf)
2. Muscular Dystrophy Association (<https://www.mda.org/disease/spinal-muscular-atrophy>)
3. NHS – Spinal Muscular Atrophy (<https://www.nhs.uk/conditions/spinal-muscular-atrophy-sma/treatment/>)
4. EMA/COMP/351110/2015 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1509-public-summary-opinion-orphan-designation-adenoviral-associated-viral-vector-serotype-9-containing_en.pdf)
5. EMA/OD/0000003028,COMP (https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/zolgensma-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf)
6. Raport de reevaluare tratament zolgensma-HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19301_ZOLGENSMA_PIC_r%C3%A9val_AVIS%20DEF_CT19301.pdf)
7. NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/resources/onasemnogene-abeparvovec-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-50216260528069>)
8. SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5819/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma.pdf>)
9. GBA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5111/2021-11-04_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_D-679.pdf)
10. IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a21-68_onasemnogene-abeparvovec_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
11. <https://www.anm.ro/ /Tratamente%20de%20ultima%20instanta.pdf>
12. <https://ino-med.ro/docs/carta-alba-terapii-genice-2020.pdf>

Raport finalizat la data de: 07.12.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu