MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SATRALIZUMABUM

INDICAȚIE*: în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpii anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG)*

Data depunerii dosarului	**20.12.2021**
Numărul dosarului	**21820**

PUNCTAJ: 80

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Satralizumabum

1.2. DC: Enspryng 120 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: L04AC19

1.4. Data eliberării APP: ianuarie 2021

1.5. Deţinătorul de APP: Roche Registration GMBH, Germania

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	soluţie injectabilă în seringă preumplută
Concentraţia	120 mg
Calea de administrare	Subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu o seringă preumplută a 1 ml soluţie (2 ani)

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății Preț conform O.M.S nr. 443/2022

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj - Enspryng 120	***43.140,48 lei***
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică - Enspryng 120	***43.140,48 lei***

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Enspryng 120 (1)

Indicaţie terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Enspryng este indicat în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpii anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG)	*Doza de încărcare* recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare subcutanată (s.c.) la intervale de două săptămâni în cazul primelor trei administrări (prima doză în săptămâna 0, a doua doză în săptămâna 2 şi a treia doză în săptămâna 4). *Doza de întreţinere* recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni.	Enspryng este indicat pentru tratamentul pe termen lung.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi

Dozele pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg, sunt similare cu cele utilizate la pacienţii adulţi. Siguranţa şi eficacitatea satralizumab la copii cu greutatea corporală < 40 kg nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţi cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficienţă renală

Siguranța şi eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienţi cu insuficiență renală. Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţi cu insuficiență renală ușoară.

Insuficiență hepatica

Siguranța şi eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienţi cu insuficiență hepatică. Nu sunt disponibile date.

Au fost observate creșteri ale valorilor enzimelor hepatice în timpul tratamentului cu satralizumab. Pentru ajustări ale dozei, a se vedea mai sus Recomandări privind modificarea dozelor în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND NEUROMIELITA OPTICA ȘI TULBURĂRILE DIN SPECTRUL NEUROMIELITEI OPTICE (TSNMO)

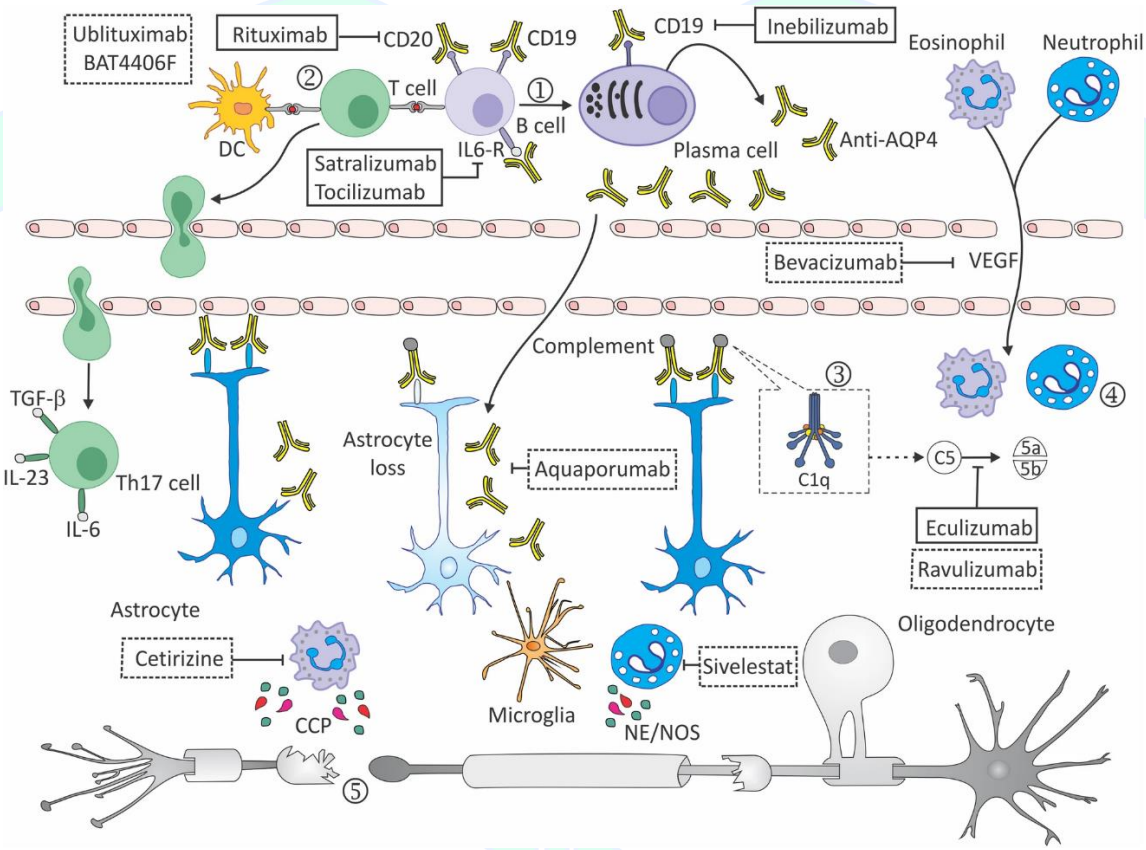
Neuromielita optică (NMO) și tulburarile din spectrul neuromielitei optice (NMOSD), sunt tulburări inflamatorii autoimmune demielinizante rare, care pot pune viața în pericol, ce afectează sistemul nervos central, determinând invaliditate neurologică substanțială. Sunt cunoscute și sub numele de boala Devic, care este o afecțiune cronică a creierului și a măduvei spinării, dominată de inflamația nervului optic (nevrita optică) și inflamația măduvei spinării (2). În mod clasic, a fost resimțită a fi o boală monofazică, constând în episoade de inflamație a unuia sau ambilor nervi optici și a măduvei spinării pe o perioadă scurtă de timp (zile sau săptămâni), dar, după episodul inițial, fără recidivă. În present se recunoaște faptul că majoritatea pacienților care îndeplinesc criteriile actuale pentru NMOSD prezintă atacuri repetate, separate de perioade de remisie. Intervalul dintre atacuri poate fi variabil, de săptămâni, luni sau ani. În stadiile sale incipiente, NMOSD poate fi confundat cu scleroza multiplă (SM). Relația dintre neuromielita optică și scleroza multiplă a fost dezbătută de mult timp, dar după descoperirea anticorpului acvaporină 4 (AQP4) specific pentru neuromielita optică (3,4), numeroase rapoarte au clarificat că neuromielita optică are simptomatologie, RMN, examene de laborator și caracteristici imunopatologice distincte de scleroza multiplă (2).

Mecanisme fiziopatologice și ținte terapeutice pentru opțiunile de tratament aprobate și experimentale în NMOSD.

Celulele B specifice AQP4 se diferențiază la periferie de plasmocite capabile să producă anticorpi anti-AQP4 (3), care pătrund în SNC și se depun în principal pe picioarele astrocitelor. Celulele T specifice interacționează cu celulele B sau celulele dendritice și, în prezența IL-6, IL-23 și TGF-β se diferențiază în celule Th17. Acestea, la rândul lor, pătrund în SNC, facilitează trecerea AQP4-ab în SNC prin deschiderea barierei hematoencefalice (BBB) și contribuie la recrutarea neutrofilelor (4). Acest mediu inflamator activează complementul prin C1q care se leagă de anti-AQP4-ab, induce scindarea C5 în fracțiile activate C5a și C5b, provocând leziuni astrocitelor prin citotoxicitate dependentă de complement (CDC) și citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi (ADCC). Când C1q se leagă de determinanții conformaționali Fc din complexele anticorp-antigen IgG sau IgM, produce leziuni celulare prin formarea complexului de atac al membranei asemănătoare porilor (MAC) (5). Pe lângă formarea MAC, activarea complementului produce factorii C3a și C5a, care împreună cu VEGF măresc permeabilitatea vasculară și oferă un gradient

chemotactic, rezultând recrutarea neutrofilelor, eozinofilelor, bazofilelor, mastocitelor, celulelor NK și macrofagelor (6). Aceste celule produc leziuni independente de complement a astrocitelor prin ADCC sau degranulare care implică receptorii Fc. Mecanismele descrise mai sus pot genera, de asemenea, citotoxicitate în celulele învecinate, inclusiv oligodendrocite și neuroni prin efectele observatorului (7). Tratamentele experimentale sau cele aflate în studii în curs sunt reprezentate grafic in fig. nr. 1 cu spații cu linii punctate(8).

Fig nr. 1: Mecanisme fiziopatologice și ținte terapeutice pentru opțiunile de tratament în NMOSD (8)



AQP4 acvaporin -4, proteine cationice citotoxice CCP , interleukina IL , elastaza neutrofilă NE, specii de oxid nitric NOS, factor de creștere endotelial vascular VEGF

Simptomele caracteristice ale NMOSD sunt nevrita optică, mielita, ce pot apărea ca prim simptom. Nevrita optică se manifestă cu durere în interiorul ochiului, urmată rapid de pierderea acuității. De obicei afectare oculara este al unilaterală, deși pot fi implicați ambii ochi simultan. NMOSD poate fi precedat sau nu de o infecție prodromală a căilor respiratorii superioare.

Cel de al doilea sindrom cardinal este inflamația măduvei spinării, o afecțiune cunoscută sub numele de mielită transversală, deoarece simptomele tind să afecteze unele și adesea toate funcțiile motorii, senzoriale și autonome (vezica urinară și intestin) sub un anumit nivel al corpului, deși, nu rareori, simptomele pot fi limitate la o parte a corpului. Persoanele afectate pot prezenta dureri la nivelul coloanei

vertebrale sau membrelor și paralizie ușoară până la severă (parapareză până la paraplegie) a membrelor inferioare și pierderea controlului intestinului și vezicii urinare. Reflexele tendinoase profunde pot fi exagerate sau pot fi diminuate sau absente initial, ulterior devenund exagerate. Poate apărea un grad variabil de pierdere senzorială. Persoanele afectate pot avea, de asemenea, dureri de gât, spate sau membre și/sau dureri de cap. Acest sindrom poate fi imposibil de distins de alte cazuri de mielită transversală „idiopatică".

La debutul bolii, distincția între NMOSD și scleroza multiplă poate fi dificil de facut, deoarece ambele pot provoca nevrita optică și mielita ca simptome. Cu toate acestea, nevrita optică și mielita tind să fie mai severe în NMOSD; RMN-ul crebral este mai frecvent normal, iar analiza lichidului cefalorahidian nu arată de obicei benzi oligoclonale în NMOSD, toate acestea ajutând la diagnosticul diferential cu SM.

În majoritatea cazurilor de NMOSD, simptomele inițiale ale pierderii vederii sau paraliziei se ameliorează cu tratamentul standard cu doze mari de corticosteroizi și are loc recuperarea parțială a funcției vederii, motorii, senzoriale sau vezicii urinare. Cu toate acestea, în cazurile recurente, NMOSD provoacă frecvent tulburări permanente semnificative ale vederii și/sau ale funcției măduvei spinării care conduc la orbire sau mobilitate redusă.

NMOSD include versiuni limitate ale neuromielitei asociate cu testul pozitiv pentru autoanticorpi acvaporina-4 și sindroamele cerebrale NMOSD asociate cu testul pozitiv pentru autoanticorpii acvaporina-4 (AQP4-IgG), precum și condiții clinice similare în care AQP4-IgG nu este detectat, dar riguros.

Un grup internațional a stabilit criterii de diagnostic pentru NMOSD în 2015 (7).

3. LOCUL ȘI ROLUL ENSPRYNG ÎN TRATAMENTUL TULBURĂRILOR DIN SPECTRUL NEUROMIELITEI OPTICE (TSNMO)

Satralizumabul este un anticorp monoclonal (un tip de proteină) care blochează acțiunea interleukinei-6 (IL-6), o proteină din organism implicată în producerea de anticorpi împotriva AQP4.

Pe baza rezultatelor pozitive din două studii pivot de fază III, satralizumab a primit prima sa aprobare globală în cadrul revizuirii prioritare în Canada la 1 iunie 2020 pentru tratamentul NMOSD ca monoterapie sau ca terapie combinată cu imunosupresoare la adulți și copii cu vârsta ≥ 12 ani care sunt AQP4 -IgG seropozitiv(9). La 29 iunie 2020, satralizumab a fost aprobat ulterior în Japonia pentru prevenirea recidivelor NMOSD, inclusiv neuromielita optică (NMO), la adulți și copii care sunt seropozitivi pentru AQP4-IgG.(10). La 13 iulie 2020, satralizumab a fost aprobat în Elveția pentru tratamentul NMOSD ca monoterapie sau ca terapie combinată cu imunosupresoare la adulți și adolescenți care sunt AQP4-IgG seropozitivi (12). La 17 august 2020, satralizumab a fost aprobat în SUA pentru tratamentul NMOSD la pacienții adulți care au anticorpi AQP4 pozitivi (13)

Rezultatele celor două studii indică faptul că anticorpul satralizumab care vizează receptorul IL-6 este sigur pentru tratamentul pe termen lung al tulburării spectrului neuromielitei optice (NMOSD). Noile date provin din perioadele de prelungire deschise ale studiilor SAkuraStar și SAkuraSky, care au testat satralizumab ca monoterapie și, respectiv, în combinație cu terapia imunosupresoare inițială. Expunerea mediană la tratament a fost de 4,0 ani în SAkuraStar și 4,4 ani în SAkuraSky, iar ratele evenimentelor adverse au fost similare cu cele observate în perioadele dublu-orb ale studiilor(14, 15,16).

În studiul SAkuraSky cu satralizumab plus imunoterapie de fond, 20% dintre participanții (8 din 41) din brațul de tratament au avut recăderi, comparativ cu 43% din controale (18 din 42), ceea ce a dus la o reducere cu 62% a riscului de recidivă adjudecat (raportul de risc 0,38; interval de încredere, CI 95%, 0,16 până la 0,88; P = 0,02). Proporția participanților care au utilizat satralizumab fără recidivă a fost de 89% (36 din 41) la 48 de săptămâni (față de 66% [28 din 44] pentru grupul de control) și 78% (31 din 41) la 96 de săptămâni (față de 59% [25 din 42] pentru grupul de control).

În *studiul SAkuraStar* privind satralizumab, 30% dintre participanții (19 din 63) din brațul de tratament au avut recăderi, comparativ cu 50% dintre controalele (16 din 32). Acest lucru a dus la o reducere cu 55% a riscului de recidivă adjudecat (raportul de risc, 0,45; IC 95%, 0,23 la 0,89; P= 0,018). Proporția participanților care au utilizat satralizumab fără recidivă a fost de 76% (48 din 63) (față de 62% [20 din 32] pentru grupul de control) la 48 de săptămâni și 72% (45 din 63) (față de 50% [16 din 32] pentru grupul de control) la 96 de săptămâni(17).

Precizare DETM

Subliniem faptul că solicitantul a completat documentația de evaluare cu autorizația de studii clinice eliberată conform Protocolului nr. SA-309JG, vers. 6.IAB/21.03.2016. și raportul final al studiului clinic - EudraCT nr 2015-005431-41 cu titlul *"A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Satralizumab (SA237) as monotherapy in patients with neuromyelitis optica (NMO) and neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMOSD)", care dovedesc desfășurarea acestui studiu clinic pe teritoriul României, al medicamentului evaluat pe indicația depusă.

Studiul s-a desfășurat în 44 de site-uri de investigație din 13 țări (Bulgaria, Canada, Georgia, Republica Coreea, Malaezia, Polonia, Turcia, Taiwan, Ucraina, Statele Unite ale Americii, Croația, Italia, și **România**). În România studiul s-a desfășurat în 2 centre, respectiv: Spitalul Clinic Județean de Urgență Tîrgu Mureș și Centrul Medical – S C Clubul Sănătății srl, Câmpullung, jud. Argeș.

Obiectivul primar al acestui studiu a urmărit evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu SA237 la pacienții cu neuromielita optică (NMO) și tulburarea spectrului de neuromielita optică (NMOSD).

Raportul final al studiului consemnează existența raportului beneficiu-risc pozitiv pentru terapia cu satralizumab în prevenirea recidivelor la pacienții cu NMO și NMOSD atunci când este utilizat ca

monoterapie.

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La 27 iunie 2016, desemnarea orfană (EU/3/16/1680) a fost acordată de către Comisia Europeană firmei Chugai Pharma Europe Ltd din Marea Britanie, pentru anticorpul monoclonal umanizat anti-IL-6 (cunoscut și ca SA237) pentru tratamentul tulburări ale spectrului neuromielitei optice(18).

În ianuarie 2019 sponsorizarea a fost transferată către Chugai Pharma France, apoi în august 2019 către Roche Registration GmbH, Germania(19,20). Medicamentul a fost autorizat în UE ca Enspryng în 24 iunie 2021.

La momentul desemnării, tulburările din spectrul neuromielitei optice afectau aproximativ 0,4 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Acest lucru a fost echivalent cu un total de aproximativ 21.000 de persoane și este sub plafonul pentru desemnarea orfanilor, care este de 5 persoane din 10.000. Aceasta se bazează pe informațiile furnizate de sponsor și pe cunoștințele Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COM). La momentul desemnării, nu erau autorizate metode satisfăcătoare în UE pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice. Tratamentele au avut ca scop reducerea inflamației. Acestea au inclus glucocorticoizi, imunosupresoare și plasmafereză.

Comitetul pentru produse medicamentoase orfane a revizuit denumirea orfană a Enspryng (anticorp monoclonal umanizat anti-IL-6 receptor) la momentul autorizației de introducere pe piață și a confirmat că denumirea orfană trebuie menținută.

Calculul costurilor terapiei

Conform RCP, doza de încărcare recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare subcutanată (s.c.) la intervale de două săptămâni în cazul primelor trei administrări (prima doză în săptămâna 0, a doua doză în săptămâna 2 şi a treia doză în săptămâna 4). Doza de întreţinere recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni.

Luand în considerare 14 săptămâni în primul an calculul costurilor terapiei va fi de 603.966,72 lei. Pentru anii următori, doza de întreținere va fi de 560.826,24 lei.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecţiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi 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 acţiune 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) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;*	10
TOTAL PUNCTAJ	**80**

Notă: Solicitantul a depus la dosarul de evaluare copie după autorizaţia de studii clinice eliberată conform Protocolului nr.: SA-309JG, vers. 6.IAB/21.03.2016. și raportul final, pentru studiului clinic - EudraCT nr 2015-005431-41 cu *titlul "A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)"* desfaşurat în România, Număr EudraCT: 2015-005431-41

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Satralizumabum și DC Enspryng 120 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută** întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în *„Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, 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 asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P6: Programul naţional de diagnostic şi tratament pentru boli rare şi sepsis sever cu recomandarea pentru decontarea investigaţiilor pentru depistarea tulburărilor din spectrul neuromielitei optice de către companie.

RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru **DCI Satralizumabum și DC Enspryng 120 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută** pentru indicatia:" *în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpii anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG)".*

Referințe:

1. **European Comission, Union Register of medicinal products for human use**. Rezumatul caracteristicilor produsului Enspryng [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220630156302/anx_156302_ro.pdf;
2. **Devic E.** Myélite aiguë compliquée de névrite optique. Bull Med (Paris) 1894; 8:1033–1034;
3. **Kawachi I, Lassmann H.** Neurodegenerarea în scleroza multiplă și neuromielita optică. J Neurol Neurosurg Psihiatrie. 2017;88(2):137–145,3. https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313300 .
4. **Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y. Eugène Devic (**1858-1930). J Neurol. 2002;249(3):351–2.

5. **Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG**. Cursul clinic al neuromielitei optice (sindromul Devic). Neurologie. 1999;53(5):1107–14. https://doi.org/10.1212/WNL.53.5.1107 .

6. **Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al.** Un marker autoanticorp seric al neuromielitei optice: distincție de scleroza multiplă. Lancet. 2004;364(9451):2106-12.

7. **Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al.** Markerul IgG al sclerozei multiplă optic-spinală se leagă de canalul de apă aquaporin-4. J Exp Med. 2005;202(4):473–7.

8. **Roche.** Roche's Enspryng® (satralizumab) approved in Japan for adults and children with neuromyelitis optica spectrum disorder [media release]. 29 Jun 2020.

9. **Chugai Pharmaceutical.** Chugai's Enspryng (satralizumab) subcutaneous injection 120 mg syringe approved in Japan for neuromyelitis optica spectrum disorder [media release]. 29 Jun 2020.

10. **Roche Pharma (Schweiz) AG. Enspryng®**: information for healthcare professionals. 2020. https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=EN. Accessed 3 Aug 2020.

11. **US Food and Drug Administration**. FDA approves treatment for rare disease affecting optic nerves, spinal cord [media release] 17 Aug 2020. https://www.fda.gov/

12. **Carnero Contentti E, et al.** Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies, J Neuroinflamație. 2021. PMID: 34530847, DOI: 10.1186/s12974-021-02249-1;

13. **Wingerchuk DM, și colab.** Criterii de diagnostic consens internațional pentru tulburările din spectrul neuromielitei optice. Neurologie. 2015. PMID: 26092914, DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729;

14. **Levy M, Fujihara K, Palace J, et al.** New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. Lancet Neurol 2021;20(1):60–67. doi:10.1016/S1474-4422(20)30392-6;

15. **Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al.** Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2020;19(5):402–412. doi:10.1016/S1474-4422(20)30078-8;

16. **Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al.** Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019;381(22):2114–2124. doi:10.1056/NEJMoa1901747;

17. Fio**na Costello, MD, FRCPC,** Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, Multiple Sclerosis and Related Disorders p. 1131-1170 August 2022, Vol.28, No.4 doi: 10.1212/CON.0000000000001168;

18. **European Medicines Agency, Commission Implementing Decision**/ 27.6.2016 C(2016)4121 (final) privind desemnarea produsului "Anticorp monoclonal umanizat anti-receptor pentru IL -6" ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European şi al Consiliului https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160627135274/dec_135274_ro.pdf, accesat sept. 2022;

19. **European Medicines Agency, Commission Implementing Decision**/ 11.1.2019 C(2019) 229 concerning the transfer of the designation of "Humanised anti-IL-6 receptor monoclonal antibody" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190111143371/dec_143371_en.pdf, accesat sept. 2022;

20. **European Medicines Agency, Commission Implementing Decision** / 14.08.2019 C(2019) 6160 concerning the transfer of the designation of "Humanised anti-IL-6 receptor monoclonal antibody" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190814145714/dec_145714_en.pdf, accesat sept. 2022;

Raport finalizat la data de: 20.09.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu