



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RISDIPLAMUM

INDICAȚIE: tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu vârsta de 2 luni și peste, cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3 sau cu una până la patru copii ale genei SMN2

Data depunerii dosarului	27.05.2021
Numărul dosarului	10178

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Risdiplamum
- 1.2. DC: Evrysdi 0,75 mg/ml
- 1.3. Cod ATC: M09AX10
- 1.4. Data eliberării APP: ianuarie 2021
- 1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GMBH
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	PULBERE PT. SOLUȚIE ORALĂ
Concentrație	0,75 mg/ml
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon din sticlă + adaptor + seringi reutilizabile pentru administrare orală (2 de 6 ml + 2 de 12ml) (Pulberea pentru soluție orală-2 ani; Soluția orală reconstituită-64 zile la frigider)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat și completat pentru Evrysdi 0,75 mg/ml

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	45.909,02
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	45.909,02

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform Evrysdi

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Evrysdi este indicat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu vârsta de 2 luni și peste, cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3 sau cu una până la patru copii ale genei SMN2.	Doza de Evrysdi recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcție de vârstă și greutatea corporală. Evrysdi se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi. Schema de administrare în funcție de vârstă și greutatea corporală Vârsta și greutatea corporală Doza zilnică recomandată Vârsta de 2 luni până la < 2 ani 0,20 mg/kg Vârsta ≥ 2 ani (< 20 kg) 0,25 mg/kg Vârsta ≥ 2 ani (≥ 20 kg) 5 mg	Nu este menționat în RCP



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza datelor limitate provenite de la subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienți. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost investigați și pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplamum.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND AMIOTROFIA SPINALĂ

Atrofia musculară spinală (SMA) este o boală genetică ereditară care atacă celulele nervoase, numite neuroni motorii, din maduva spinării și trunchiul cerebral (așa se explică tulburările de deglutiție și ventilație deși cei mai sensibili neuroni sunt cei din coarnele anterioare ale nervilor spinali și cranieni). Aceste celule transmit semnale mușchilor voluntari - cei pe care îi poți controla, cum ar fi brațele și picioarele. Pe măsură ce neuronii mor, mușchii se atrofiază și slăbesc. Acest lucru poate afecta progresiv mersul, respirația, înghițirea și controlul capului și gâtului. Consilierea genetică este importantă dacă există cazuri diagnosticate în familie. Există mai multe tipuri de SMA, unele fatale, altele care au o speranță de viață normală.

SMA este principala cauză genetică de deces la sugari și copii mici. Boala poate apărea din primele luni de la naștere, când manifestă simptome, în general, severe, până la vârsta adultă, atunci când forma bolii tinde să fie mult mai ușoară. 1 din 6.000 până la 1 din 10.000 de copii se naște cu această boală. Prevalența bolii, adică numărul de persoane care traiesc cu ea este comparabilă cu alte boli rare, cum ar fi fibroza chistică și distrofia musculară Duchenne. Totuși numărul purtătorilor genei defecte este mult mai mare, de aproximativ 1 din 50 de persoane. Deși nu prezintă simptomele bolii, purtătorii ar putea să o transmită descendenților lor.

Cauza bolii este cunoscută și este de natură genetică. Modificările apar la nivelul unei gene numite SMN - (Survival Motor Neuron), localizată pe cromozomul 5, care este prezentă sub forma a două izomorfuri SMN1 (85 %, codificată de o regiune telomerică a cromozomului 5, și SMN 2 15% codificată de regiunea centromerică a cromozomului 5) care, în mod normal, produce o proteină importantă pentru supraviețuirea neuronilor motori situați în măduva spinării, cu rol de a controla mișcările mușchilor scheletici. Mutațiile genei, numite deleții, care constau din pierderea de material genetic la nivelul lanțurilor de ADN, duc la sinteza unei proteine deficitare care perturbă grav activitatea neuronilor motori, impulsurile nervoase nu se mai transmit normal către mușchi, iar aceștia devin disfuncționali și atrofiați.



Pentru a se manifesta boala, nu este suficient ca doar un parinte să transmită o copie defectă a genei, ci este necesar ca ambii părinți să transmită copilului gena SMN1 mutantă. Acest tip de transmitere se numește autozomal recesiv.

Dacă este transmisă o copie defectă SMN1 de la un părinte și o copie normală de la celălalt părinte, va fi posibil ca persoana respectivă să producă suficientă proteină SMN pentru a preveni orice simptom al SMA. Astfel de indivizi cu o copie SMN1 normală și una defectă sunt numiți purtători. Dacă ambii părinți sunt purtători ai genei SMN1 defecte, atunci fiecare dintre copiii lor are o șansă de 1 din 4 (25%) de a avea boala.

Tipuri de SMA

Au fost descrise patru forme de amiotrofie spinală care diferă între ele prin severitate și vârsta la care se instalează simptomele.

- Tipul I, forma acută de SMA (Werdnig-Hoffmann): Aproximativ 60% dintre pacienții cu SMA se nasc cu aceasta formă a bolii. Copiii au dificultăți în a-și ține capul drept, în hrănire și înghițire. Rezistența redusă a mușchilor toracici duce adesea la respirație dificilă. Slăbirea progresivă a mușchilor duce la staza secrețiilor în plămâni, infecții respiratorii, colaps pulmonar și eventual deces, de obicei până la vârsta de doi ani.
- Tipul II, forma intermediară de SMA (Dubowitz): Simptomele apar de obicei la pacienții între 6 și 18 luni. Sugarii și copiii cu această formă de boală nu reușesc să meargă independent, însă vor putea să stea în șezut fără ajutor. Speranța de viață variază, de la copilăria timpurie până la vârsta adultă, din cauza unei evoluții imprevizibile a bolii. Majoritatea pacienților de tip II trăiesc la vârsta adultă.
- Tipul III, forma ușoară de SMA (Kugelberg-Welander): Simptomele apar de obicei între 18 luni și vârsta adultă timpurie. Manifestările constau în dificultăți la mers, slăbiciune musculară ușoară și infecții respiratorii frecvente. Acești pacienți au o speranță de viață normală.
- Tipul IV, forma SMA la adulți: o formă rară de SMA care afectează adulții și se caracterizează printr-o evoluție mai lentă a simptomelor care vizează în special mersul pe jos. Simptomele apar de obicei după vârsta de 35 de ani.

Speranța de viață a pacienților cu SMA variază în funcție de tip. Cea mai severă evoluție o are SMA de tip I, în care 95% dintre copii mor înainte de vârsta de doi ani. Cu toate acestea, speranța de viață a pacienților de tip I depinde într-adevăr de gravitatea bolii la diagnostic, precum și de opțiunile de tratament. Prin urmare, în funcție de îngrijirea acordată și de gravitatea bolii, unii pacienți de tip I pot trăi până la maturitate.





Copiii cu forme moderate până la ușoare de SMA (tipurile II și III) trăiesc până la maturitate și pot avea o speranță de viață normală, în funcție de severitatea simptomelor respiratorii, nutriționale și ortopedice, iar pacienții cu SMA de tip IV au o durată de viață similară cu a populației generale.

Manifestările bolii și durata de viață depind, în cazul amiotrofiei spinale de un aspect unic al geneticii bolii. Slăbiciunea musculară și atrofia în SMA rezultă din deficiența unei proteine numite SMN. Gena SMN1 este responsabilă în primul rând de producerea acestei proteine, iar pacienții cu SMA au copii defecte ale acestei gene. Cu toate acestea, fiecare persoană cu SMA are, de asemenea, o genă similară cunoscută sub numele de SMN2, care produce și proteine SMN. Din păcate, gena SMN2 nu este capabilă să producă singură suficientă proteina SMN pentru a susține funcția normală a neuronului motor și a muschilor. Persoanele cu SMA care au mai multe copii ale SMN2 tind să aibă o formă mai puțin severă a bolii decât persoanele care au mai puține copii ale genei SMN2. Din motivele enunțate mai sus, gena SMN2 oferă o oportunitate unică pentru dezvoltarea medicamentelor, și mai multe companii lucrează la dezvoltarea de terapii care ar ajuta gena SMN2 să producă mai multe proteine SMN pentru a sprijini mai bine neuronii motori și funcția musculară.

3. LOCUL ȘI ROLUL RISIDIPLAMUM ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU - AMIOTROFIE SPINALĂ

Risdiplam este un modificator al matisării ARN premesager ce codifică proteina pentru supraviețuirea neuronului motor 2 (survival of motor neuron 2, SMN2), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutațiile genei SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN funcțională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motorii și slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare ARN pentru SMN2 prin favorizarea retenției la locul eliminării a exonului 7, la nivelul transcripției ARN mesager, având ca rezultat creșterea producerii proteinei SMN funcționale și stabile. În acest fel, risdiplam tratează AMS prin creșterea concentrațiilor proteinei SMN funcționale, precum și prin menținerea acestor concentrații.

Eficacitatea Evrysdi în tratamentul pacienților care prezintă AMS cu debut în perioada infantilă (AMS de tip 1) și cu debut tardiv (AMS de tip 2 și 3) a fost evaluată în 2 studii clinice pivot, FIREFISH și SUNFISH. Pacienții cu un diagnostic clinic de AMS de tip 4 nu au fost incluși în studiile clinice.

AMS cu debut în perioada infantilă

Studiul BP39056 (FIREFISH) este un studiu deschis, cu 2 părți, pentru investigarea eficacității, siguranței, FC și farmacodinamicii (FD) Evrysdi la pacienți cu AMS de tip 1 simptomatică (toți pacienții au prezentat boală confirmată citogenetic, cu 2 copii ale genei SMN2). Partea 1 a studiului FIREFISH a fost planificată să determine doza adecvată pentru utilizare. Partea a 2-a, confirmativă, a studiului FIREFISH, a



evaluat eficacitatea tratamentului cu Evrysdi. Pacienții din partea 1 nu au fost incluși în partea a 2-a.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost capacitatea de a sta în poziția șezut fără susținere timp de cel puțin 5 secunde, evaluată pe baza itemului 22 al scalei pentru dezvoltare motorie grosieră din cadrul Scalelor Bayley privind dezvoltarea sugarului și copilului mic - ediția a treia (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition, BSID-III), după 12 luni de tratament.

Studiul FIREFISH Partea 2

În partea a 2-a a studiului FIREFISH au fost înrolați 41 de pacienți cu AMS de tip 1. Vârsta mediană a debutului semnelor și simptomelor clinice ale AMS de tip 1 a fost 1,5 luni (interval: 1,0-3,0 luni), 54% dintre pacienți au fost de sex feminin, 54% au fost de rasă caucaziană și 34% de rasă asiatică. Vârsta mediană la înrolare a fost de 5,3 luni (interval: 2,2-6,9 luni) și intervalul median de timp între debutul simptomelor și momentul administrării primei doze a fost de 3,4 luni (interval: 1,0-6,0 luni). La momentul inițial, scorul median la Testul pentru sugari al Children's Hospital of Philadelphia privind bolile neuromusculare (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, CHOP-INTEND) a fost de 22,0 puncte (interval: 8,0-37,0), iar scorul median la modulul 2 al examinării neurologice Hammersmith pentru sugari (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2, HINE-2) a fost 1,0 (interval: 0,0-5,0). Criteriul de evaluare principal a fost procentul pacienților capabili să stea în poziția șezut fără susținere timp de minimum 5 secunde, după 12 luni de tratament (scala de evaluare a motricității grosiere din BSID-III, item 22).

Pacienții cu AMS cu debut în perioada infantilă care nu beneficiază de tratament nu ar fi niciodată capabili să stea în șezut fără susținere și se estimează că doar 25% ar supraviețui fără ventilație permanentă după vârsta de 14 luni.

Studiul FIREFISH Partea 1

Eficacitatea Evrysdi la pacienții cu AMS de tip 1 este susținută și de rezultatele din partea 1 a studiului FIREFISH. Caracteristicile inițiale ale celor 21 de pacienți din partea 1 au fost specifice pacienților simptomatici cu AMS de tip 1. Vârsta mediană la înrolare a fost de 6,7 luni (interval: 3,3-6,9 luni) și intervalul median de timp între debutul simptomelor și momentul administrării primei doze a fost de 4,0 luni (interval: 2,0-5,8 luni).

În total, 17 pacienți au fost tratați cu doza terapeutică de Evrysdi (doza selectată pentru partea a 2-a). După 12 luni de tratament, 41% (7/17) dintre acești pacienți au fost capabili să stea neasistați în poziția șezut minimum 5 secunde (BSID-III, item 22). După 24 luni de tratament, încă 3 pacienți tratați cu doza terapeutică au fost capabili să stea neasistați în poziția șezut minimum 5 secunde, ajungându-se la un număr total de 10 pacienți (59%) cu răspuns pe această categorie de reper al funcției motorii.

După 12 luni de tratament, 90% (19/21) dintre pacienți erau în viață, fără să fi prezentat niciun eveniment (fără ventilație permanentă) și atinseseră vârsta de 15 luni sau peste. După minimum 24 luni de



tratament, 81% (17/21) dintre pacienți erau în viață, fără să fi prezentat niciun eveniment și atinseseră vârsta de 28 luni sau peste (vârsta mediană de 32 luni; interval 28 până la 45 luni). Trei pacienți au decedat pe parcursul tratamentului și un pacient a decedat la 3,5 luni după întreruperea tratamentului.

AMS cu debut tardive

Studiul BP39055 (SUNFISH) este un studiu în 2 părți, multicentric, pentru investigarea eficacității, siguranței, FC și FD ale Evrysdi la pacienți cu AMS de tip 2 sau tip 3 și vârste cuprinse între 2 și 25 de ani. Partea 1 a avut un caracter explorator, de identificare a dozei terapeutice, și partea a 2-a a fost porțiunea de confirmare, cu protocol randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Pacienții din partea 1 nu au fost incluși în partea a 2-a.

Criteriul de evaluare principal a fost modificarea față de valorile inițiale, în luna a 12-a, a scorului obținut pe Scala de evaluare a funcției motorii cu 32 de itemi (Motor Function Measure-32, MFM32). Scala MFM32 are capacitatea de a evalua o gamă amplă de componente ale funcției motorii la numeroase categorii de pacienți cu AMS. Scorul MFM32 total este exprimat ca procentaj (interval: 0- 100) din scorul maxim posibil, scorurile superioare indicând o funcție motorie mai bună.

Studiul SUNFISH Partea a 2

Partea a 2-a a studiului SUNFISH este porțiunea cu protocol randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a studiului, care a fost derulat la 180 de pacienți cu AMS de tip 2 (71%) sau tip 3 (29%), incapabili de deplasare. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie Evrysdi în doza terapeutică, fie placebo. Randomizarea a fost stratificată în funcție de grupa de vârstă (2-5 ani, 6-11 ani, 12-17 ani și 18-25 ani).

Vârsta mediană a pacienților la începutul tratamentului a fost de 9,0 ani (interval de vârstă 2-25 de ani), intervalul median de timp între debutul simptomelor inițiale de AMS și prima administrare a tratamentului a fost de 102,6 (1-275) luni. În general, 30% au avut vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, 32% vârsta între 6 și 11 ani, 26% vârsta între 12 și 17 ani și 12% vârsta între 18 și 25 ani la înrolarea în studiu. Dintre cei 180 de pacienți incluși în studiu, 51% au fost de sex feminin, 67% au fost de rasă caucaziană și 19%, de rasă asiatică. La momentul inițial, 67% dintre pacienți aveau scolioză (32% dintre pacienți prezentau scolioză severă). Pacienții au avut un scor MFM32 mediu inițial de 46,1 și scor de 20,1 pe modulul revizuit de evaluare a membrelor superioare (Revised Upper Limb Module, RULM). Caracteristicile demografice inițiale au fost bine echilibrate între brațele de tratament cu Evrysdi și administrare de placebo, cu excepția pacienților cu scolioză (63% dintre pacienți în brațul de tratament cu Evrysdi și 73% dintre pacienți în brațul de control cu administrare de placebo).

Analiza primară pentru partea a 2-a a studiului SUNFISH, care a vizat modificarea față de valorile inițiale a scorului MFM32 total în luna 12, a evidențiat o diferență relevantă clinic și semnificativă statistic



între pacienții tratați cu Evrysdi și cei la care s-a administrat placebo.

După finalizarea a 12 luni de tratament, 117 pacienți au continuat să utilizeze Evrysdi. La momentul efectuării analizei de la 24 luni, acești pacienți care au fost tratați cu Evrysdi timp de 24 luni au prezentat, în general, menținerea îmbunătățirii funcției motorii, obținute între lunile 12 și 24. Modificarea medie față de valorile inițiale a scorului MFM32 a fost de 1,83 (ÎI 95%: 0,74, 2,92) și de 2,79 pentru scorul RULM (ÎI 95%: 1,94, 3,64).

Studiul SUNFISH Partea 1

Eficacitatea la pacienții cu AMS cu debut tardiv a fost susținută, de asemenea, de rezultatele părții 1 a studiului SUNFISH, care a vizat identificarea dozei terapeutice. În partea 1 au fost înrolați 51 de pacienți cu AMS de tip 2 și 3 (inclusiv 7 pacienți capabili de deplasare) cu vârste cuprinse între 2 și 25 de ani. După 1 an de tratament, s-a constatat o îmbunătățire relevantă clinic a funcției motorii evaluate prin MFM32, evidențiată de o modificare medie de 2,7 puncte față de valorile inițiale (ÎI 95%: 1,5, 3,8). Îmbunătățirea scorului MFM32 s-a menținut până la 2 ani de tratament (modificare medie de 2,7 puncte [ÎI 95%: 1,2, 4,2]).

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Evrysdi la un subgrup de copii și adolescenți în tratamentul amiotrofiei spinale.

Comisia pentru Transparență din Franța nu a publicat pe site-ul oficial raportul aferent medicamentului Risdiplam.

În raportul instituției din Regatul Unit care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv National Institute for Health and Care Excellence, pentru medicamentul Risdiplam, datat 16 decembrie a.c., acesta este recomandat în tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu vârsta de 2 luni și peste, cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3 sau cu una până la patru copii ale genei SMN2 fără restricții față de RCP **numai dacă firma îl asigură conform acordului comercial.**

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

Pentru tratamentul atrofiei musculare spinale (AMS), Comisia Europeană a acordat companiei Roche Registration GmbH, Germania, la data de 26 februarie 2019, statutul de medicament orfan pentru medicamentul Evrysdi (EU/3/19/2145).

În momentul deciziei, AMS afecta mai puțin de 0,4 din 10,000 locuitori din Uniunea Europeană, echivalentul a mai puțin de 21.000 de locuitori, valoare considerată a fi sub plafonul de 5 pacienți din 10 000 locuitori (unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan). În perioada de evaluare a dosarului medicamentului amintit, era aprobat în Uniunea Europeană medicamentul Spinraza



(nusinersen) autorizat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale. Pacienții primeau, în acea perioadă, tratament suportiv cu rolul de a ameliora simptomatologia prezentă: fizioterapie toracică, suport fizic pentru ameliorarea funcției musculare și ventilație asistată.

Medicamentul evaluat de experții Comitetului pentru Medicamente Orfane stimulează sinteza de proteină SMN.

Efectele produse de risdiplamum au fost studiate pe modele experimentale. La momentul evaluării dosarului, erau în desfășurare studii clinice cu risdiplamum la pacienții diagnosticați cu atrofie musculară spinală și niciun alt stat membru al Uniunii Europene nu a favorizat autorizarea medicamentului amintit pentru a fi comercializat. În schimb, SUA și Elveția a decis încadrarea risdiplamum ca medicament orfan pentru tratamentul AMS.

Deși pentru tratamentul AMS la momentul deciziei de clasificare a risdiplam ca medicament orfan era disponibil medicamentul Spinarza (nusinersen) care are un mecanism de acțiune asemănător risdiplam și anume ambele conduc la creșterea sintezei de proteină SMN2, în motivarea deciziei finale a experților Comitetului pentru clasificarea medicamentelor orfane (COMP) se precizează că datele preliminare disponibile pentru risdiplam arată un avantaj privind supraviețuirea generală și funcția motorie a risdiplam față de medicamentul autorizat nusinersen precum și avantajul administrării orale posibilă datorită formulării farmaceutice a risdiplam care conduce la o adresabilitate mai mare pentru pacienți putând fi administrat la domiciliu decât în cazul nusinersen care se administrează intratecal de către personal specializat (Public summary of opinion on orphan designation EU/3/19/2145). În acord cu reglementarea CE No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 24 ianuarie 2019 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru medicamentul Evrysdi destinat ameliorării AMS.

„Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:

c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;”

În urma depunerii documentației prevăzute de Ordinul Nr.1018 din 3 septembrie 2014 privind aprobarea Condițiilor de autorizare a utilizării unui medicament de uz uman pentru a fi disponibil pentru folosire în tratamente de ultimă instanță, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, aceasta din urmă, având în vedere și Opinia favorabilă a Comisie de Specialitate Neurologie Pediatrică din cadrul Ministerului Sănătății nr. 3465 R / 16.03.2020, decide folosirea Risdiplam ca tratament de ultimă instanță la pacienții care au făcut obiectul cererii depuse cu nr. 3205/25.02.2020 și nr. 3205/26.02.2020.



Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România emite în acest sens către Roche România SRL autorizația nr. 23/19.03.2020 cu valabilitate 6 luni de la data emiterii.

Ulterior, ca urmare a solicitărilor din partea medicilor specialiști neurologi, neurologi pediatri și pediatri privind includerea de noi pacienți în tratamentul de ultimă instanță cu Risdiplam, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România emite modificări ale Autorizației nr. 23/19.03.2020 cu actualizări ale numărului total de pacienți, după cum urmează:

30.04.2020 – 3 pacienți

12.04.2020 – 4 pacienți

23.06.2020 – 5 pacienți

24.07.2020 – 6 pacienți

27.08.2020 – 7 pacienți

În data de 16.09.2020, conform Ordinului Nr.1018 din 3 septembrie 2014, ANMDMR emite reînnoirea autorizației de folosire a unui medicament în tratament de ultimă instanță (Risdiplam) pentru încă 6 luni de la data ultimei reînnoiri.

Ulterior, ca urmare a solicitărilor din partea medicilor specialiști neurologi, neurologi pediatri și pediatri de includere de noi pacienți în tratamentul de ultima instanță cu Risdiplam, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România emite modificări ale Autorizației nr. 23/19.03.2020 cu actualizări ale numărului total de pacienți, după cum urmează:

03.11.2020 – 8 pacienți

05.02.2021 – 11 pacienți

05.03.2021 – 12 pacienți

12.03.2021 – 14 pacienți

17.03.2021 – 15 pacienți

În data de 16.03.2021, ca urmare a cererii depuse de către Roche România SRL cu nr 5529, ANMDMR emite Autorizația cu nr. 33/22.03.2021 prin care decide autorizarea pentru folosirea ca tratament de ultimă instanță cu Risdiplam pentru un grup de 15 potențiali pacienți. Nu a fost notificat pentru inițierea terapiei nici un pacient din acest grup potențial prin urmare, 15 pacienți au primit tratament în România sub validitatea unei autorizații de tratament de ultimă instanță.

De menționat că o parte din pacienții eligibili pentru programul de tratament de ultimă instanță care s-a desfășurat pentru medicamentul risdiplam în România au efectuat anterior tratament cu nursinersen dar după administrarea nursinersen au dezvoltat meningite aseptice care au condus la întreruperea terapiei, alți pacienți nu au fost eligibili pentru programul național cu nursinersen iar alții, deși erau eligibili pentru terapia cu nursinersen acesta nu a putut fi administrată deoarece prezentau scolioze



severe care au făcut imposibil abordul intratecal.

Costul terapiei pentru primul an pentru Spinraza este de 2.166.803,4 lei. Costul terapiei pentru primul an de trataemnt cu Evrysdi este 1.396.399,36 lei pentru copiii cu vârsta ≥ 2 ani și ≥ 20 kg, și 1.326.579,39 lei pentru copiii cu vârsta > 2 ani și < 20 kg.

Costul terapiei pentru al doilea an pentru Spinraza este de 1,083,401.70 lei. Costul terapiei pentru al doilea an de tratament cu Evrysdi este 1.396.399,36 lei pentru copiii cu vârsta ≥ 2 ani și ≥ 20 kg, și 1.326.579,39 lei pentru copiii cu vârsta > 2 ani și < 20 kg.

Costul terapiei pe 5 ani pentru cele 2 medicamente este 6.500.410,20 lei pentru Spinraza și 6.981.996,79 lei pentru copiii cu vârsta ≥ 2 ani și ≥ 20 kg respectiv 6.632.896,95 pentru copiii cu vârsta > 2 ani și < 20 kg.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>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 acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
<i>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.</i>	10
TOTAL PUNCTAJ	80



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 Risdiplamum și DC Evrysdi întrunește punctajul de admitere 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, cu următoarele mențiuni:*

- + creșterea complianței la terapie (administrare orală vs. intratecală),
- + accesibilitatea la terapie a pacienților care au scolioze severe asociate și care nu ar putea beneficia de terapia cu nursinersen
- + minimizarea riscurilor legate de administrare prin evitarea reacțiilor adverse legate de procedura de administrare intratecală (dorsalgii, meningite aseptice) reprezintă avantaje demne de a fi luate în considerare pentru terapia cu risdiplam la pacienții cu AMS.

7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru cu **DCI Risdiplamum** și **DC: Evrysdi** pentru indicația: "tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu vârsta de 2 luni și peste, cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3 sau cu una până la patru copii ale genei SMN2".

Raport finalizat la data de: 22.12.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu