



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: Givosiran**

**INDICAȚIA: *tratamentul porfiriei hepatice acute (PHA) la adulți și adolescenți  
cu vârsta de 12 ani și peste***

**Data depunerii dosarului** 30.09.2020

**Numărul dosarului** 15508

**PUNCTAJ: 70**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Givosiran
- 1.2. DC: Givlaari soluție injectabilă 189 mg/ml
- 1.3. Cod ATC: A16Ax16
- 1.4. Data eliberării APP: 02.03.2020
- 1.5. Deținătorul de APP: Alnylam Netherlands B.V. Olanda reprezentat prin Genesis Pharma (Cipru) Ltd.
- 1.6. . Tip DCI: orfană
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrația	Fiecare flacon conține givosiran 189 mg
Calea de administrare	injectabilă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din sticlă x 1 ml soluție injectabilă

- 1.8.1. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 1 iulie 2020, actualizat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	237 627,33 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	237 627,33 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Givlaari

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul porfiriei hepatice acute (PHA) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.	Doza recomandată de Givlaari este de 2,5 mg/kgc o dată pe lună, administrată prin injecție subcutanată. Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă. Doza minimă: 1,25 mg/kgc, o dată pe lună. Doza maximă: 2,5 mg/kgc o dată pe lună.	Tratament cronic.

### **Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta > 65 ani.

**Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie  $\leq 1 \times$  limita superioară a valorilor normale (LSN) și concentrație plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST)  $> 1 \times$  LSN sau bilirubinemie  $> 1 \times$  LSN până la  $1,5 \times$  LSN). Givlaari nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFR]  $\geq 15$  până la  $< 90$  ml/min /1,73 m<sup>2</sup>). Givlaari nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții dializați.

**Copii și adolescenți:** Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta  $\geq 12$  până la  $< 18$  ani. Siguranța și eficacitatea Givlaari la copii cu vârsta  $< 12$  ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## 1. GENERALITĂȚI PRIVIND PORFIRIA HEPATICĂ ACUTĂ

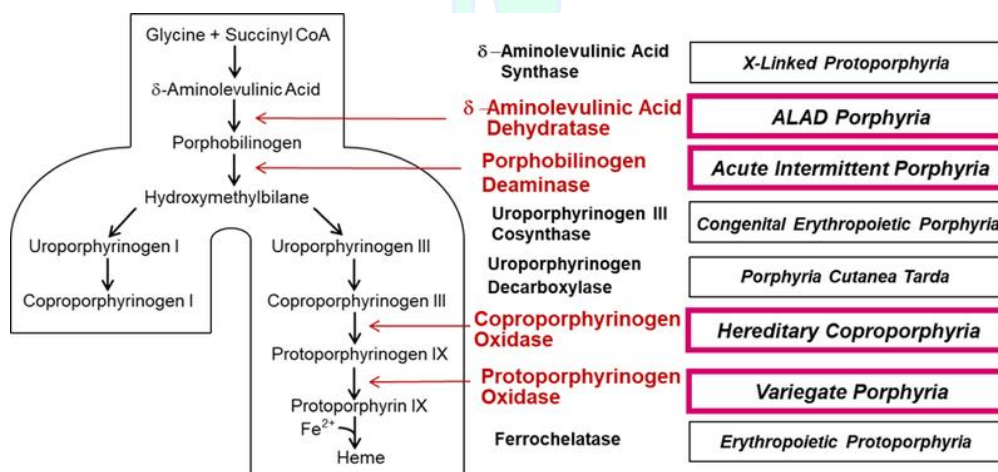
Porfiriile constituie un grup de boli, genetice sau dobândite, rare cauzate de deficiența unor enzime specifice cu funcție în biosinteza hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici, responsabilă de manifestările clinice și modificările histologice. Trăsăturile clinice depind de metabolizii intermediari care se acumulează și caracterizează biochimic fiecare boală.

În Statele Unite, prevalența porfiriei este aproximativă la una din 25.000 de indivizi. Prevalența mondială este aproximativă pentru a varia de la unul din 500 la unul din 50.000 de indivizi.

Cinci dintre acestea (*porfirie acută intermitentă, coproporfirie ereditară, porfirie variegată, porfirie cutanea târzie și protoporfirie eritropoietică ereditară*) se transmit autozomal dominant și se caracterizează prin reducerea cu 50% a activității enzimei care a suferit mutația.

Când intervin factori suplimentari, precum creșterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activității enzimatice, apar manifestările clinice, fie sub forma de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele. Celelalte două (*deficiența de ALA dehidrază și porfirie eritropoietică ereditară*) se transmit autozomal recesiv și se întâlnesc mult mai rar. În general, porfiriile se întâlnesc în forma heterozigotă, formele homozigotă și compus heterozigotă, extrem de rare, asociindu-se cu manifestări clinice în timpul copilariei și fenotipuri mult mai severe (1, 3).

**Tipuri de porfirie funcție de calea de biosinteza a hemului (2, 3).**





Spre deosebire de alte porfirii în care se acumulează numai porfirine și se dezvoltă fotosensibilitatea pielii, acestea sunt asociate cu acumularea de precursori ai porfirinei - acid  $\delta$ -aminolevulinic (ALA - un aminoacid) și porfobilinogen (PBG - un pirrol) și prin simptome și semne care rezultă de la efectele asupra sistemului nervos la mai multe niveluri. ALA și PBG sunt substratul și produsul ALA dehidratazei (ALAD). Pacienții suferă de obicei atacuri acute cu o combinație de manifestări ale bolii care durează zile sau săptămâni, cu intervale în care starea generală este bună. Este recunoscut faptul că simptomele se pot croniciza din ce în ce mai mult, în special la pacienții care au avut exacerbări repetate (3, 4).

*Porfirie acută intermitentă (PAI)*, cea mai frecventă porfirie acută și a treia cea mai comună porfirie umană, rezultă din mutația celei de-a treia enzime din calea de biosinteză a hemului, cunoscută sub numele de porfobilinogen deaminază (PBGD) sau hidroximetilbilan sintază (HMBS).

*Coproporfiria ereditară (CPH)* și *porfirie variegată (PV)* rezultă din mutația enzimei a șasea și a șaptea din cale [coproporfirinogen oxidazei (CPOX) și respectiv protoporfirinogen oxidazei (PPOX)]. Substraturile acestor enzime se acumulează în ficat în CPH și PV și se crede că inhibă PBGD (5), crescând astfel ALA și PBG și provocând simptome neurologice. Acești porfirinogeni (adică porfirinogeni reduși) se oxidează și la porfirinele corespunzătoare, care sunt fotosensibilizante și pot provoca leziuni cutanate cu vezicule. Creșterile ALA și PBG pot fi mai puțin proeminente în CPH și PV decât în PAI. Cu toate acestea, atacurile CPH și PV pot fi severe și pot pune viața în pericol.

*Porfirie prin deficiența de ALA dehidrază (ADP)* se datorează mutației ALAD, a doua enzimă din cale și este foarte rară. Analizele de laborator biochimice arată creșteri marcate ale ALA urinară și ale coproporfirinei III și ale protoporfirinei zincului eritrocitar.

PAI, CPH și PV sunt tulburări moștenite autozomal dominante cu penetranță scăzută. Persoanele care au o boală latentă sau activă sunt heterozigoți pentru o alelă mutantă și prezintă o activitate a enzimei afectate de aproximativ jumătate față de normal. În schimb, ADP este o afecțiune autosomal recesivă și rezultă dintr-o deficiență severă de ALAD; părinții sunt purtători neafecțați cu activitate ALAD pe jumătate normală. Doar 8 cazuri au fost documentate în literatură (5, 7), deci rămâne cel mai puțin înțeles tip de porfirie acută.

Majoritatea indivizilor care moștenesc mutații și care pot provoca PAI, CPH și PV nu dezvoltă niciodată simptome - adică penetranța este scăzută (8). Aceste porfirii devin active atunci când acidul  $\delta$ -aminolevulinic hepatic sintază (ALAS1 - forma omniprezentă a primei enzime și limitatoare a ratei acestei căi) devine indusă de factori de mediu și metabolici. Sinteza ALAS1 hepatică se află sub controlul feedback-ului negativ de către un bazin de hem regulator, care devine epuizat atunci când



disponibilitatea hemului este scăzută. Când disponibilitatea hemului este adecvată, sinteza ALAS1 și importul acesteia în mitocondrii sunt reprimare la un nivel necesar pentru menținerea homeostaziei hemului. Deficiențele enzimei moștenite în PAI, CPH și PV reduc doar activitățile enzimice la aproximativ 50% din normal. Deși nu sunt suficiente de la sine pentru a provoca un deficit substanțial de hem în hepatocite, aceste deficiențe parțiale pot duce la inducerea crescută a ALAS1 atunci când sinteza hemului este stimulată de anumite medicamente, hormoni sau factori metabolici. În aceste condiții, ALA și PBG se acumulează datorită inducției marcate a ALAS1 și a activității scăzute a PBGD. Dovezile sugerează, deși nu în mod concludent, că ALA este neuropatică și poate explica simptomele neuropatice ale porfiriilor hepatice acute (9).

De ce AIP, HCP și VP rămân „latente” (definite adesea ca fără creșterea PBG sau simptome) în marea majoritate a indivizilor care le moștenesc nu știu ca le au. Trăsăturile genetice modificatoare necunoscute sunt probabil importante, simptomele se dezvoltă după pubertate și mai frecvent la femei. Acest lucru sugerează că hormonii feminini (în special progesteronul) joacă un rol. Într-adevăr, creșterea nivelului de progesteron este asociată cu atacuri în timpul fazei luteale a ciclului menstrual la unele femei (10). Factorii de mediu, nutriționali și metabolici, cum ar fi medicamentele (de exemplu, barbiturice, fenitoină, rifampicină) și produsele hormonale (de exemplu, progesteron și progestine), fumatul și restricția dietetică sunt recunoscuți ca factori declanșatori ai atacurilor acute. Astfel de factori acționează prin inducerea enzimelor hepatice ALAS1 și citocromului P450 (CYP); inducția hepatică ALAS1 rezultată din restricția dietetică este mediată de receptorul activat de proliferator peroxizom gamma coactivator 1-alfa (PGC1- $\delta$ ) (11).

Clinic, porfiriile se divid în două mari categorii: porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice și porfiriile cutanate, care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea. Două dintre porfiriile acute prezintă și fotosensibilitate. Porfiria acută intermitentă, porfiria variegată și coproporfiria ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale. Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenței unui deficit enzimatic care este amplificat de acțiunea unor factori dobândiți (de exemplu: estrogeni, cure de slăbire, consum de alcool și anumite medicamente) și se datorează afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu greață, vărsături și constipație, rareori diaree. De asemenea, pot fi prezente hipertensiunea arterială, tahicardia, hiponatremia (consecința pierderilor de sodiu sau a afectării hipotalamice – SIADH), mialgii, convulsii (fie prin dezechilibru electrolitic, fie prin afectare nervoasă), neuropatie motorie progresivă care poate mima sindromul Guillan-Bare și poate necesita suport ventilator. Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitația, confuzia ori halucinațiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.



Leziunile cutanate specifice porfiriei cutanate tardive, porfiriei eritropoietice congenitale, dar întâlnite și în porfirie variegată și coproporfirie ereditară, sunt cauzate de fotoactivarea porfirinelor care duc la producerea unor specii reactive de oxigen ce lezează celulele dermului (12, 13).

Deoarece porfiriile sunt o patologie rară, fără manifestări clinice specifice, pentru stabilirea diagnosticului este necesar un grad înalt de suspiciune din partea clinicianului și un laborator unde să fie posibile dozările porfirinelor. Un diagnostic corect urmat de măsuri de profilaxie a crizelor de porfirie, previne tratamentele simptomatice inutile sau chiar dăunătoare. De asemenea, trebuie recomandat screening-ul familial pentru a descoperi această afecțiune și a o trata corespunzător.

În ceea ce privește tratamentul, trebuie subliniată importanța profilaxiei crizei de porfirie la persoanele cunoscute cu această afecțiune.

Tratamentul propriu-zis constă în sistarea medicației trigger a crizei de porfirie, reechilibrare hidroelectrolitică, administrarea de soluții glucozate și tratament etiologic, administrarea de hemină. Ca analgezice, se recomandă cele opioide, celelalte nefiind eficiente. Ca tratamente simptomatice se utilizează: clorpromazina, droperidolul, proclopramazina și ondasetron pentru greață și vărsături, corecție electrolitică și diazepam în caz de convulsii, propranolol pentru controlul fenomenelor simpatomimetice, ventilație mecanică în caz de insuficiență respiratorie acută. Pe termen lung se recomandă monitorizare ecografică periodică, având în vedere riscul crescut de cancer hepatic. Ca terapii noi, sunt citate terapia enzimatică care constă în administrarea intravenoasă de PBGD (porfobilinogen deaminază) despre care s-a demonstrat că reduce nivelele plasmatiche și urinare ale porfobilinogenului, dar nu îmbunătățește prognosticul în crizele acute de porfirie. De asemenea, au fost studiate pe modele animale terapia celulară care constă în administrarea portală de hepatocite și terapia genică (13). Transplantul hepatic este rezervat pacienților cu atacuri acute de AIP care pun în pericol viața sau progresia simptomelor în ciuda terapiei cu hemină.

În cazul porfiriilor cutanate, de maximă importanță este evitarea expunerii solare, a traumatismelor pielii și prevenirea infecțiilor, îndepărtarea factorilor precipitanți (alcoolul, estrogenii, suplimentele care conțin fier, tratamentul hepatitelor virale). Un real beneficiu aduce flebotomia. Utile sunt și terapia cu clorochină și infuziile subcutanate cu desferoxamină (13, 14).

## **2. LOCUL ȘI ROLUL ÎN TRATAMENTUL PORFIRIILOR HEPATICE ACUTE**

Givosiran este un acid ribonucleic interferent scurt (ARNim), dublu-catenar, care determină degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) acid aminolevulinic sintază 1 (ALAS1) în hepatocite, prin interferență ARN, rezultând o reducere a ARNm ALAS1 hepatic indus la normal. Acest lucru duce la reducere a concentrațiilor plasmatiche ale intermediarilor neurotoxici acid aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor și altor manifestări ale PHA.





Eficacitatea givosiranului a fost evaluată în cadrul unui studiu multinațional randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (ENVISION). Un număr total de 94 pacienți cu PHA (89 pacienți cu porfirie intermitentă acută (PIA), 2 pacienți cu porfirie variegată (PV), 1 pacient cu coproporfirie ereditară (CPE) și 2 pacienți fără mutație identificată într-o genă corelată cu porfiriea) au fost repartizați randomizat în raport 1:1 pentru a li se administra o dată pe lună injecții subcutanate cu givosiran 2,5 mg/kg sau placebo în timpul perioadei de 6 luni în regim dublu-orb. Givosiranul a redus crizele de porfirie, comparativ cu placebo, la pacienții cu PHA, în toate subgrupurile prespecificate, incluzând vârsta, sexul, rasa, regiunea, indicele de masă corporală (IMC) inițial, utilizarea anterioară a profilaxiei cu hemină, rata istorică de crize, utilizarea anterioară cronică de opioide în perioada fără crize și prezența simptomatologiei cronice anterioare în perioada dintre crize.

### **3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

În data de 29 august 2016 în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului produsul medicamentos "*Oligonucleotidă siARN cu catenă dublă, sintetică, orientate împotriva ARNm al sintazei 1 a acidului delta-aminolevulinic legată covalent la un ligand care conține trei reziduuri de N-acetilgalactozamină*" este desemnat ca medicament orfan pentru indicația: "*Tratamentul porfiriei hepatice*". Decizia a fost înregistrată în Registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/16/1731.

În data de 14 decembrie 2018, Comisia Europeană emite decizia de punere în aplicare a transferului desemnării produsului medicamentos "*Oligonucleotidă siARN cu catenă dublă, sintetică, orientată împotriva ARNm al sintazei 1 a acidului delta-aminolevulinic legată covalent la un ligand care conține trei reziduuri de N-acetilgalactozamină*" ca medicament orfan, înregistrată în Registrul comunitar al medicamentelor orfane cu nr. EU/3/16/1731 și deținută de Alnylam UK Limited către Alnylam Netherlands B.V.

Începând cu 2 martie 2020 "*Oligonucleotidă siARN cu catenă dublă, sintetică, orientată împotriva ARNm al sintazei 1 a acidului delta-aminolevulinic legată covalent la un ligand care conține trei reziduuri de N-acetilgalactozamină*" a fost autorizată ca Givlaari cu nr. EU/1/20/1428/001.

### **4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE**

Cu titlu informativ, solicitantul a declarat rambursarea Givlaari în următoarele state membre ale Uniunii Europene: Austria, Franța, Germania și Italia.



## 5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Nr. puncte
1. <i>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</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă*;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>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>	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>

\*GIVLAARI 189 mg/ml soluție injectabilă (givosiran) este un medicament inovativ, cu statut de medicament orfan de uz uman, autorizat de Agenția Europeană a Medicamentului la data de 02/03/2020 cu Nr. EU/1/20/1428/001 care se află pe lista de medicamente care sunt considerate prioritare pentru evaluarea de către EUnetHTA, datorită faptului că reprezintă primul tratament specific autorizat pentru terapia porfiriei hepatice acute (PHA) la adulți și adolescenți în vârstă de 12 ani și peste<sup>17</sup>.

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Givosiran întrunește punctajul de admitere **condiționată** 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.*





## 7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Givosiran pentru indicația: „Tratamentul porfiriei hepatice acute (PHA) la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste,„.

### Referințe :

1. **Anderson KE.** "Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management" *Mol Genet Metab.* 2019 Nov;128(3):219-227. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.002. Epub 2019 Jul 5;
2. **Phillips JD, Anderson KE.** "Porfirii"(Capitolul 58): **Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT și colab.,** Eds. *Williams Hematology*, ediția a IX-a. New York: McGraw-Hill; 2016: 839–63.
3. **Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR și colab.** "Porfirie acută în SUA: caracteristici ale 108 subiecți din grupul porfiriilor." *Am J Med* 2014; 127 ( 12 ): 1233–41.
4. **Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR și colab.** "Recomandări pentru diagnosticul și tratamentul porfiriilor acute." *Ann Intern Med* 2005; 142 ( 6 ): 439-50.
5. **Meissner P, Adams P, Kirsch R.** "Allosteric inhibition of human lymphoblast and purified porphobilinogen deaminase by protoporphyrinogen and coproporphyrinogen ". *J Clin Invest* 1993; 91 ( 4 ): 1436–44.
6. **Akagi R, Kato N, Inoue R, Anderson KE, Jaffe EK, Sassa S.** "δ-Aminolevulinat dehidratază (ALAD) porfirie: Primul caz în America de Nord cu două mutații ALAD noi." *Mol Genet Metab* 2006; 87 : 329–36.
7. **Neeleman RA, van Beers EJ, Friesema EC, Koole-Lesuis R, van der Pol WL, Wilson JHP și colab.** "Clinical remission of delta-aminolevulinic acid dehydratase deficiency through suppression of erythroid heme synthesis." *Hepatology* 2019.
8. **Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, Qiao W, Srinivasan RR, Yasuda M, și colab.** "Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease". *Hum Mutat* 2016; 37 ( 11 ): 1215–22.
9. **Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD.** Rolul acidului delta-aminolevulinic în simptomele porfiriei acute. *Am J Med* 2015; 128 ( 3 ): 313-7.
10. **Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A.** Rolul analogului GnRH în prevenirea atacurilor ciclice ale porfiriei. *Arch Int Med* 1990; 150 : 1469–74.
11. **Handschin C, Lin J, Rhee J, Peyer AK, Chin S, Wu PH, și colab.** Reglarea nutrițională a biosintezei hemului hepatic și a porfiriei prin PGC-1alpha. *Cell* 2005; 122 ( 4 ): 505-15.
12. **Badminton M.N., Elder G.H.** "Molecular mechanisms of dominant expressions in porphyria". *J Inherit Metab Dis* 28 (2005) 277-286
13. **Harrison și colab.,** "Porfiriile, Principiile medicinei interne", ed.14, vol.2, 2368-2375;
14. **Harper P., Wahlin S.** "Treatment options in acute porphyria, porphyria cutanea tarda and erythropoietic protoporphyria. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 2007", 10:444-455;
15. **Constantinescu M.** "Porfirie – diagnostic uitat?" *Revista Societății de Medicina Internă, Nr.3 din luna 2010;*
16. **Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Givlaari 189 mg/ml soluție injectabilă** [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200302147425/anx\\_147425\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200302147425/anx_147425_ro.pdf), accesat martie 2021;
17. **Websiteul eunetha,** <https://eunetha.eu/assessments/prioritisation-list/>, accesat martie 2021 ;

Raport finalizat la data de: 19.03.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu