



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

TETRABENAZINUM

INDICAȚIA

TRATAMENTUL TULBURĂRILOR MOTORII HIPERKINETICE DIN COREEA HUNTINGTON

Data depunerii dosarului 21.04.2016

Număr dosar 25494

PUNCTAJ: 40



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TETRABENAZINUM

1.2. DC: TETMODIS 25 mg

1.3 Cod ATC: N07XX06

1.4. Data eliberării APP: 02.10.2013

1.5. Detinatorul de APP: AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG - AUSTRIA

1.6. Tip DCI: generic fără DCI în Listă

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

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrația	25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon PEID x 112 comprimate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	531,18 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4,74 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tetmodis 25 mg [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tetmodis este indicat pentru tratamentul tulburărilor motorii hiperkinetice din coreea Huntington	12,5 mg/zi x 1-3/zi doză poate fi crescută la interval de 3-4 zile cu 12,5 mg până când se observă un efect optim sau până la apariția unor fenomene de intoleranță (sedare, parkinsonism, depresie)	200 mg/zi	-	Dacă nu se observă nicio ameliorare în condițiile administrării dozei maxime timp de 7 zile, este puțin probabil ca medicamentul să aibă vreun beneficiu asupra pacientului dacă se crește doza sau se prelungeste durata de tratament

Menționăm că pe site-ul Organizației Mondiale a Sănătății Doza Zilnică Definită (DDD) pentru tetrabenazinum este 0,1 g.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Tetrabenazinum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „*tratamentul tulburărilor motorii hiperkinetice din coreea Huntington*” [2].

În raportul de evaluare publicat de HAS se precizează că tetrabenazinum este un generic al medicamentului original Xenazine 25 mg indicat în tulburări motorii hiperkinetice din coreea Huntington



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

care se regăsește pe lista medicamentelor rambursabile autorizate a fi utilizate în ambulatoriu și spital pentru tratarea:

- mișcărilor anormale asociate cu boala Huntington,
- hemibalismului.

Concluzia Comisiei de Transparență, după dezbateri și votare, a fost că medicamentul cu DCI Tetrabenazinum prezintă un **beneficiu terapeutic important** în tratamentul tulburărilor motorii hiperkinetice din coreea Huntington.

2.2. NICE/SMC

Nu există raport de evaluare publicat de autoritățile competente din Marea Britanie și Scoția pentru medicamentul cu DCI Tetrabenazinum.

2.3. IQWiG/G-BA

Nu există raport de evaluare publicat de autoritățile competente din Germania pentru medicamentul cu DCI Tetrabenazinum.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Tetrabenazinum este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene după cum urmează:

- în 11 țări UE compensarea este 100%:
 - ◆ Austria (în protocolul de prescriere este indicat conform recomandării medicului șef),
 - ◆ Belgia,
 - ◆ Republica Cehă, cu următoarele mențiuni referitoare la protocolul de prescriere
 - pentru tratamentul bolii Huntington în situația în care predomină coreea,
 - dacă tratamentul de primă linie cu antipsihotice nu este posibil sau este contraindicat datorită sensibilității, prelungirii intervalului QT, afecțiunilor severe cardiovasculare sau cerebrovasculare,
 - în caz de intoleranță manifestată prin alergii, depresie sau alte reacții adverse ale medicamentelor care nu pot fi controlate prin tratament sau prin reducerea dozei de tetrabenazină, tratamentul va fi întrerupt,
 - dacă după cel puțin 3 luni de tratament cu tetrabenazină nu a fost observată o schimbare clinică semnificativă sau în tabloul clinic predomină distonia sau sindromul parkinsonian, tratamentul va fi întrerupt,
 - ◆ Danemarca,
 - ◆ Estonia,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ◆ Germania (în condițiile perceperii unei coplăți de 10 euro pentru fiecare cutie prescrisă),
- ◆ Italia (încadrare în clasa A de rambursare),
- ◆ Marea Britanie (prescris numai de către medicul specialist neurolog din spital),
- ◆ Olanda,
- ◆ Polonia,
- ◆ Suedia, cu următoarele mențiuni:
 - există o valoare prag a contribuției pacientului la costul medicamentelor,
 - al medicamentului dacă prețul < SEK 1,100 pe o perioadă de 12 luni, se plătește integral,
 - coplata este variabilă
 - 50% pentru SEK 1,101-2,100,
 - 25% pentru SEK 2,101-3,900,
 - 10% SEK 3,901-5,400,
 - nu mai este necesară coplata pentru restul perioadei dacă se atinge pragul SEK 2,200 pentru medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală pe o perioadă de 12 luni,
- într-o țară UE compensarea este 80%: Lituania (rambursarea de bază=148,22 euro),
- într-un stat UE compensarea este 75%: Croația unde în protocol se specifică
 - utilizarea numai pentru tratamentul bolii Huntington avansate,
 - administrarea în Coreea Huntington refractară la terapii anterioare cu medicamente antipsihotice și dopaminergice,
 - prescrierea la recomandarea unui specialist neurolog,
- într-o țară UE compensarea este 50%: Letonia,
- într-un stat UE compensarea este 40%: Finlanda.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Conform ghidului clinic al Asociației Americane de Neurologie tratamentul farmacologic în Coreea Huntington cuprinde următoarele opțiuni terapeutice [3]:

- **tetrabenazinum** (până la 100mg/zi), riluzolum (200 mg/zi), amantadinum (300-400 mg/zi) – recomandare de nivel B; referitor la efectele anticoreice se menționează:

- ❖ **tetrabenazinum**

- este singurul medicament aprobat de FDA pentru tratamentul coreei din boala Huntington prin modificarea eliberării dopaminei,
- prezintă efecte anticoreice foarte importante, conform datelor prezentate în două studii de clasa I și II [4,5];
- ăreacțiile adverse frecvente care trebuie atent monitorizate sunt: sindromul Parkinson, depresia, tendințele suicidale;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- alte posibile reacții adverse: prelungirea intervalului QT și apariția Sindromului Neuroleptic Malign (SNM); se menționează că niciuna dintre aceste două reacții nu a fost raportată în studiile clinice;
 - ❖ **riluzolum** prin proprietățile anti glutamatergice și antiexcitotoxice prezintă beneficii moderate – recomandare nivel B;
 - se recomandă supravegherea nivelului enzimelor hepatice în sensul creșterii acestuia,
 - administrat în doze de 200mg/zi determină reducerea moderată a coreei (cu 2-3 puncte pe scala UHDRS) din boala Huntington după 8 săptămâni de tratament,
 - reducerea dozei la jumătate (100 mg/zi) aduce un beneficiu modest după 8 săptămâni (conform datelor prezentate într-un studiu clinic randomizat, controlat clasa I)[6],
 - prelungirea tratamentului cu 100mg/zi timp de 3 ani nu a demonstrat rezultate pozitive în coree,
 - ❖ **amantadinum** (acționează la nivelul neurotransmisiei glutamatergice) prezintă o utilizare controversată:
 - scorul coreei nu a fost diferit pentru amantadină comparativ cu placebo, conform rezultatelor unui studiu de clasa I [7]; s-a considerat că pentru amantadină efectul este modest în patologia Huntington,
 - amantadina este probabil eficace în reducerea coreei, conform rezultatelor unui studiu clinic de clasa II [8],
 - **clozapinum** (antipsihotic atipic); datele disponibile (obținute în urma unui studiu clinic randomizat și controlat, de clasă III) au fost considerate insuficiente pentru a susține sau respinge ipoteza privind eficacitatea clozapinei în tratamentul coreei [9],
 - **nabilonum** produce o ameliorare modestă a coreei (1-2 puncte pe scala UHDRS)- recomandare de nivel C; nu se cunosc efectele administrării pe termen lung referitoare la siguranță și potențialul de a produce dependență– recomandare de nivel U [10],
 - specialiștii clinicieni pot alege și următoarele produse medicamentoase, desi acestea nu și-au dovedit eficacitatea:
 - ✓ **etil-EPA** (activator metabolic și stimulator energetic) – recomandare nivel B; conform unor studii clinice de clasa I și II etil-EPA s-a dovedit ineficient în tratamentul coreei
 - în studiul de clasă II beneficiului anticoreic a fost considerat moderat (datele nu au prezentat precizie statistică),
 - în studiul de clasa I datele au fost insuficiente pentru determinarea intervalului de încredere prin care se evidențiază diferența de efect [11],
 - ✓ **minociclinum** – recomandare nivel B; antibiotic cu proprietăți antiinflamatorii și antiapoptotice este considerat ineficient în ameliorarea majoră a coreei (un studiu de clasă I); probabil prezintă un beneficiu moderat (lipsește precizia statistică) [12],



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ **creatina** (donor de fosfat cu energie mare produce o creștere >3 puncte UHDRS) – recomandare nivel C; datele dintr-un studiu de clasă II au demonstrat ineficacitatea în ameliorarea coreei; s-a considerat că lipsa preciziei statistice sugerează un beneficiu terapeutic moderat [13],
- ✓ **coenzima Q10** – recomandare nivel B; într-un studiu de clasă I coenzima Q10 s-a dovedit ineficace în ameliorarea moderată a coreei; beneficiul prezentat este considerat modest [14],
- datele obținute au fost insuficiente pentru utilizarea neurolepticelor sau a **donepezilului**- recomandare nivel U [15].

Bazele patofiziologice și neurochimice ale bolii Huntington sunt complexe și incomplet înțelese. Afectarea transmisiilor dopaminergică și glutamatergică determină vulnerabilitatea striatală, corticală și implicit coree [16]. Studiile clinice prin care se urmărește neuroprotecția cuprind deseori agenți care pot preveni stresul oxidativ sau schimbările glutamatergice care vizează stresul excitotoxic [17].

În ghidul european referitor la Terapia Ocupațională pentru Pacienții cu Patologie Huntington publicat în anul 2012 cu sprijinul Rețelei Europene pentru Boala Huntington, [18] se precizează că nu există tratament pentru această patologie. Se recomandă medicație simptomatică și ulterior tratarea efectelor adverse pe parcursul raportării acestora, respectiv gestionarea atentă a terapiei.

Au existat mai multe încercări de a defini etapele de progresie a bolii Huntington, una dintre acestea fiind Scala Capacității Funcționale Totale care cuprinde 5 stadii.

În practică sunt descrise și recunoscute 3 stadii:

- ✚ stadiul precoce
 - probleme neurologice și psihiatrice care provoacă dificultăți la locul de muncă și acasă,
 - sunt identificate deficite neuropsihologice,
 - modificările fizice sunt vizibile pe RMN;
- ✚ stadiul mediu
 - declinul funcției executive, deficit cognitiv,
 - apariția mișcărilor involuntare;
- ✚ stadiul târziu - are loc atunci când ocuparea forței de muncă devine imposibilă,
 - individul nu mai este capabil să trăiască în mod independent, auto-îngrijirea încetează și declinul cognitiv este evident,
 - apar tulburări în mișcările involuntare și voluntare,
 - comunicarea devine limitată și este necesară acordarea de asistență pentru participare la activități sociale.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel I - Principalele opțiuni terapeutice conform ghidului clinic

Clasa din care face parte medicamentul	Subclasa medicamentului	Exemple	Efecte adverse potențiale
Anticoreice	Neuroleptice și antipsihotice atipice	Riseridonum	Somnolență, apatie, simptome extrapiramidale, distonie, acatisie, hipotensiune arterială, amețeli, dureri de cap, insomnie, constipație, uscăciune a gurii, creștere în greutate, dischinezie tardivă
		Tiapridum	
		Flufenazinum	
		Olanzapinum	
		Pimozidum	
		Geodonum	
	Benzodiazepine	Clonazepam	Sedarea, ataxie, apatie, sindrom <i>withdrawal</i> , convulsii, oboseală
		Diazepam	
		Temazepam	
		Medicamente care produc depleția de dopamină	Tetrabenazinum
Antipsihotice		Olanzapinum	Somnolență, apatie, acatisie, hipotensiune arterială, amețeli, dureri de cap, insomnie, constipație, uscăciune a gurii, creștere în greutate, dischinezie tardivă
		Haloperidolum	
		Riperidonum	
		Flufebazinum	
Antidepresive	ISRS	Fluoxetinum	Insomnie, diaree, tulburări gastro-intestinale, agitație, scădere în greutate, uscarea gurii, anxietate, dureri de cap
		Sertralinum	
		Paroxetinum	
		Citalopramum	
	Triciclice	Nortriptilinum	
		Amitriptilinum	
Antiepileptice		Valproatum	Greață, vărsături, creștere în greutate sau pierdere, efecte cognitive, tremor, creșterea enzimelor hepatice
		Topiramatum	
		Carbazepinum	

Într-un alt ghidul clinic de tratament pentru boala Huntington publicat în anul 2012 [19], sunt recomandate următoarele opțiuni terapeutice:

- ◆ tratament suportiv nonfarmacologic
 - terapie fizică și ocupațională,





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- ajustarea dietei prin administrarea de alimente cu aport caloric superior (uneori se impune hrănirea enterală),
 - terapie pentru vorbire (preveni/întârzia dizartria),
 - consiliere genetică presimptomatică,
 - consiliere psihologică,
 - ◆ tratamentul coreei din patologia Huntington
 - inhibitor al transportorului vezicular de monoamină care prezintă selectivitate pentru neuronii centrali și periferici (VMAT2): **tetrabenazinum** (12,5-100mg),
 - antipsihotice tipice
 - flufenazinum (0,5-1 mg până la 6-8 mg, doza terapeutică),
 - haloperidolum (0,5-1 mg până la 1,5-10 mg),
 - pimozinum (2 mg până 12-16 mg),
 - sulpiridum (100-200 mg până la 1200 mg),
 - antipsihotice atipice
 - aripirazolum (2,5 mg – 5 mg până la 20 mg),
 - olanzapinum (2,5-5 mg până la 30 mg),
 - risperidonum (0,25-0,5 mg până la 1-6mg),
 - alte medicamente: amantadinum (300-400 mg sau 200 mg perfuzie intravenoasă)
 - ◆ tratamentul tulburărilor de comportament în Coreea Huntington
 - ❖ antidepresive
 - ✓ ISRS: citalopramum, escitalopramum, fluoxetinum, paroxetinum, sertralinum – reacții adverse documentate – depresie, anxietate, boală obsesiv-compulsivă,
 - ✓ Inhibitori ai recaptării serotoninei/norepinefrinei: venlafaxinum (reacțiile adverse sunt cele prezentate anterior),
 - ✓ anticonvulsivante: carbamazepinum – reacții adverse- agresivitate, agitație, iritabilitate,
 - ✓ antipsihotice: olanzapinum, risperidonum (pot produce psihoză și evenimentele adverse mai sus menționate),
 - ❖ anxiolitice
 - benzodiazepine: alprazolam, clonazepam, lorazepam – reacții adverse- anxietate, insomnie,
 - alte medicamente: buspironă – reacții adverse- anxietate și depresie.

Menționăm că DCI Tetrabenazinum sub formă de suspensie orală a fost inclus din aprilie 2015 într-un plan de investigații pentru copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani diagnosticați pentru tratamentul distoniei hiperkinetice, conform deciziei P/0074/2015 [20].





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Solicitantul a declarat că în România nu există un medicament care să fie un comparator relevant pentru DCI tetrabenazinum în indicația: „*tratamentul tulburărilor motorii hiperkinetice din coreea Huntington*”.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	15
1.2. NICE/SMC- nu există raport de evaluare publicat	0	
1.3. IQWIG/G-BA nu există raport de evaluare publicat	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 15 țări	25	25
3. Costurile terapiei – nu există medicament comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ		40 puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările în vigoare, DCI Tetrabenazinum **nu întrunește punctajul de admitere** 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.

7. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. RCP Tetmodis, http://www.anm.ro/_/RCP/rcp_5839_02.10.13.pdf?s_den_com=tetmodis&s_dci=&s_firm_tar_d=&s_forma_farm=&s_cod_atc=&s_cim=&anmPageSize=&ID=34535, accesat în august 2016
2. HAS, *Commission De La Transparence, Avis de 18 decembre 2013, Tetmodis 25 mg comprimé sécable*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13423_TETMODIS_QD_INS_Avis1_CT13423.pdf, accesat în august 2016;
3. Armstrong M.J., Miyasaki J.M., *Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology*, Neurology 2012; 79:597-603, www.neurology.org;
4. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. Neurology 2006;66:366–372,
5. Frank S, Ondo W, Fahn S, et al. *A study of chorea after tetrabenazine withdrawal in patients with Huntington disease*, Clin Neuropharmacol 2008;31:127–133.;
6. Landwehrmeyer GB, Dubois B, Garcia de Ye'benes J, et al. *Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study*. Ann Neurol 2007;62:262–272;
7. O'Suilleabhain P, Dewey RB Jr. *A randomized trial of amantadine in Huntington disease*. Arch Neurol 2003;60:996–998,
8. Verhagen Metman L, Mooris MJ, Farmer C, et al. *Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA antagonist amantadine*. Neurology 2002;59:694–699;
9. Van Vugt JPP, Siesling S, Vergeer M, van der Velde EA, Roos RAC. *Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:3539;



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
10. Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. *A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease*. Mov Disord 2009;24:2254–2259;
 11. Puri BK, Leavitt BR, Hayden MR, et al. *Ethyl-EPA in Huntington disease: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial*. Neurology 2005;65:286–292;
 12. Huntington Study Group. *Minocycline safety and tolerability in Huntington disease*. Neurology 2004;63:547–549;
 13. Hersch SM, Gevorkian S, Marder K, et al. *Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum*. Neurology 2006;66:250–252,
 14. Huntington Study Group. *A randomized, placebocontrolled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease*. Neurology 2001;57:397–404,
 15. Cubo E, Shannon KM, Tracy D, et al. *Effect of donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease*. Neurology 2006;67:1268–1271,
 16. Andre VM, Cepeda C, Levine MS., *Dopamine and glutamate in Huntington's disease: a balancing act*. CNS Neurosci. Ther. 2010;16:163–178,
 17. Krobitch S, Kazantsev AG. *Huntington's disease: from molecular basis to therapeutic advances*. Int J Biochem Cell Biol 2011;43:20–24,
 18. Cook C. et al., *Occupational Therapy for People with Huntington's Disease: Best Practice Guidelines*, 2012,
 19. Venuto C., Kieburtz K., *Huntington Disease: Treatment and Current Clinical Trials*, Movement Disorders, 2012,
 20. European Medicines Agency Decision of 1 April 2015 on the *Agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a waiver for tetrabenazine (ADV6979) (EMA-001404-PIP01-12) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500186569.pdf.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu

