



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ATALUREN

INDICAȚIE:

**TRATAMENTUL PACIENȚILOR AMBULATORII CU VÂRSTA DE 5 ANI ȘI PESTE
CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE DETERMINATĂ DE O MUTAȚIE DE TIP
NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI**

| | |
|--------------------------|------------|
| Data depunerii dosarului | 30.05.2016 |
| Numărul dosarului | 3400 |

PUNCTAJ: 80



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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ATALUREN

1.2. DC: TRANSLARNA

1.3 Cod ATC: M09AX03

1.4. Data eliberării APP: 31.07.2014

1.5. Deținătorul APP: PTC Therapeutics International Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: orfan

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

| | |
|-----------------------|---|
| Forma farmaceutică | granule pentru suspensie orală |
| Concentrație | 125 mg, 250 mg, 1000 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului | 30 plicuri pe cutie pentru fiecare concentrație |

1.8. Preț (RON)

| | |
|---|--|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj | 125 mg - 14 871,13 RON 250 mg – 29 671,41 RON 1000 mg – 118 473,10 RON |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 125 mg – 495,70 RON 250 mg – 989,05 RON 1000 mg – 3949,10 RON |

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Translarna

| Indicație terapeutică | Doza zilnică | Durata medie a tratamentului |
|--|--|------------------------------|
| Translarna este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 5 ani și peste cu distrofie musculară Duchenne determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Pentru pacienții non-ambulatorii, eficacitatea nu a fost demonstrată. | 3 doze, în fiecare zi - prima doză de 10mg/kg dimineața, - a doua doză de 10mg/kg la prânz (la 6 ore după cea de dimineață), - a treia doză de 20mg/kg seara (la 6 ore după cea de prânz și 12 ore după doza de dimineață) Doza zilnică totală este 40mg/kg greutate corporală | Tratament cronic |



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

2. GENERALITĂȚI PRIVIND DISTROFIA MUSCULARĂ DUCHENNE

Distrofia musculară Duchenne (DMD) este o afecțiune ereditară rară cu transmitere autozomal recesivă care debutează, de obicei, înaintea vârstei de 6 ani și este cauzată de o anomalie a unei gene situate pe cromozomul X. Miopatia Duchenne afectează, prin deficiența genetică a proteinei numită distrofina, numai nou-născuții de sex masculin. Absența distrofinei duce la apariția de leziuni ale membranelor care acoperă celulele musculare (miocite), antrenând degenerarea fibrelor musculare și necroza miocitară. Patologia se caracterizează prin deteriorarea progresivă a mușchilor care antrenează slăbiciune și invaliditate mai întâi la nivelul bazinului și al picioarelor, ulterior fiind implicați mușchii pieptului și ai brațelor.

DMD este o boală cronică degenerativă pentru care nu există tratament curativ, medicația și terapiile existente au doar rolul de a-i încetini evoluția [1].

La aproximativ 10% din cazuri mutația la nivelul genei distrofinei este o mutație nonsens [2].

DMD este inclusă în lista bolilor rare Orphanet și prezintă o incidență care variază în Europa de la aproximativ 1 din 5 000 la 1 din 10 000 nou-născuți vii de sex masculin [3-4].

În România incidența variază între 1 din 3300 și 1 din 6000 nou-născuți vii de sex masculin [5] adică aproximativ 20-30 nou-născuți vii de sex masculin cu DMD anual.

În funcție de fenotip se disting două mari tipuri de distrofii musculare [6]:

- Duchenne, formă severă cu o incidență de 1:3500-6000 nou-născuți băieți,
- Becker, formă mai blândă cu incidența 1:18 000 nou-născuți băieți [7].

Diagnosticul DMD urmărește:

- fenotipul clinic al distrofiei Duchenne sau Becker, caracteristicile semnelor și simptomelor (de exemplu slăbiciunea musculară proximală, mersul legănat, manevra Gowers și dificultatea progresivă în mers),
- nivelul seric al creatinkinazei,
- testarea genetică care confirmă o mutație a genei distrofinei (necesară pentru includerea în studii clinice),
- pentru excluderea altor patologii neuromusculare: electromiografia și spectroscopia de rezonanță magnetică (sau alte metode),
- biopsia musculară pentru a definitiva diagnosticul este recomandată fără a avea caracter obligatoriu.

Conform datelor colectate în martie 2016 în Registrul Pacienților cu Distrofie musculară Duchenne de către Spitalul Clinic Obregia prin Programul Național de Distrofinopatii, 388 pacienți sunt diagnosticați prin testare genetică. Dintre aceștia 33 prezintă mutație nonsens dintre care 18 au peste 5 ani și se pot deplasa.

Producția de distrofina este afectată de la naștere iar simptomele DMD apar în jurul vârstei de 3 ani [8].



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

Efectul DMD este pierderea capacității ambulatorii urmată de pierderea forței la nivelul zonei superioare a corpului, declinul funcției respiratorii, necesitatea ventilației asistate și deteriorarea funcției cardiace.

Insuficiența cardiacă și pulmonară în adolescență sau la maturitate timpurie sunt cauze frecvente de deces, rareori pacienții depășesc vârsta de 30 de ani.

Terapia distrofiei musculare Duchenne recomandată de ghidurile internaționale este detaliată la punctul 4.

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

În 27 mai 2005, experții Comitetului pentru Medicamente Orfane, din cadrul Agenției Europene a Medicamentelor, au recomandat acordarea statutului de medicament orfan pentru ataluren în indicația: „tratamentul leucemiei limfocitare cronice” [1].

La acea dată, s-a apreciat că ataluren permite producerea distrofiei funcționale în celulele musculare.

La momentul evaluării medicamentului cu DCI Ataluren ca medicament orfan, DMD afecta aproximativ 0,36 persoane din 10.000 de locuitori din UE, echivalent cu aproximativ 17 000 pacienți, sub pragul pentru desemnarea ca medicament orfan (5 persoane din 10 000).

Tratamentul DMD era reprezentat de fizioterapie, ca terapie de susținere, utilizată în scopul ameliorării simptomelor și nu tratării cauzei de fond a bolii, nu au existat tratamente farmacologice aprobate, anterior autorizării medicamentului Translarna.

Obiectivul principal al tratamentului în DMD a fost menținerea capacității ambulatorii cât mai mult timp posibil [6].

Corticosteroizii se puteau administra de timpuriu dar în timp se înregistra pierderea funcției musculare, a capacității ambulatorii și dependența permanentă de scaunul cu roțile de la vârsta 12-15 ani [9].

Ataluren a îndeplinit 3 condiții pentru care a fost încadrat ca medicament orfan:

- s-a administrat într-o afecțiune severă;
- la momentul evaluării existau metode alternative de profilaxie, diagnostic sau tratament;
- s-a administrat într-o boală considerată rară (DMD nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE), iar costurile acestei terapii au fost destul de mari.

În perioada 10-12 iunie 2014, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a efectuat o nouă evaluare a medicamentului ataluren pentru a stabili dacă la momentul acordării autorizației de punere pe piață, medicamentul îndeplinește criteriile esențiale pentru menținerea încadrării ca orfan.

În urma reevaluării, experții din cadrul COMP au concluzionat următoarele:

- statusul de boală severă a rămas neschimbat din anul 2005 când a primit statutul de orfan,



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

- prevalența bolii la momentul reevaluării (0,4 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE) a rămas sub pragul valorii prevalenței necesare pentru declararea unui medicament ca orfan (5 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE), echivalent cu aproximativ 20 000 persoane din UE,
- la momentul reevaluării nu existau tratamente autorizate în UE pentru DMD, se utilizau fizioterapia și tratamente suportive.

Raportul publicat în data de 27 august 2014 pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului reflectă opinia pozitivă a experților din cadrul COMP de menținere a statutului de medicament orfan pentru ataluren [10]. În 31 iulie 2014, medicamentul cu DCI ataluren a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială Translarna.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL DISTROFIEI MUSCULARE DUCHENNE

Conform Ghidului de investigare clinică a produselor utilizate pentru tratamentul distrofiilor musculare Duchenne și Becker publicat de Comitetul pentru Produse de uz uman din cadrul Agenției Europene a Medicamentelor în 15 decembrie 2015 [11], tratamentul DMD este, în prezent, exclusiv simptomatic, cuprinde terapii medicale și fizice pentru ameliorarea funcției cardiace și respiratorii și corticosteroizi pentru ameliorarea rezistenței și funcționării musculaturii scheletice.

Majoritatea pacienților sunt tratați cu steroizi care, s-a dovedit, că prelungesc durata de viață, întârzie debutul complicațiilor cardiace și respiratorii și determină întârzierea momentului pierderii funcției locomotorii, cu toate că steroizii nu sunt oficial autorizați pentru tratamentul DMD și prezintă o utilizare limitată de efectele secundare semnificative. Nu s-a ajuns la un consens cu privire la o schemă optimă de tratament, deși dovezi recente indică că un tratament timpuriu și zilnic este mai eficient decât unul alternativ, zilnic dar tardiv.

Terapii adiționale sunt folosite pentru corecții ortopedice; cu aceste intervenții pacienții pot să își păstreze capacitatea locomotorie mai mult timp și au o speranță de viață mai bună, comparativ cu deceniile anterioare.

În prezent nu există tratamente curative pentru distrofiile musculare dar câteva opțiuni terapeutice se află în curs de dezvoltare:

- terapia genică constă în introducerea unei transgene care codifică întreaga sau o porțiune din distrofina ADN complementară din mușchi,
- terapii farmaceutice cu substanțe chimice/biochimice pentru a restabili expresia distrofinei (cu acțiune la nivelul codonului terminal sau a unui exon),
- inhibitori de miostatină, terapii cu celule stem pentru ameliorarea creșterii musculare sau reducerea afectării musculare în scopul atenuării fenotipului DMD.





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

Un alt medicament de uz pediatric inclus de Agenția Europeană a Medicamentelor în Planul de investigații în studii clinice pentru tratamentul DMD la pacienții pediatrici, care acționează la nivelul exonului 51 (care poate fi administrat de la naștere până la o vârstă <18 ani), a fost eteplirsen formulat ca soluție cu administrare intravenoasă sau subcutanată [12].

Conform ghidului pentru Diagnosticul și Managementul Distrofiei Musculare Duchenne publicat în martie 2010 în revista Lancet Neurology [6] sunt recomandate următoarele opțiuni de tratament în funcție de stadiul bolii:

- prednison 0,75mg/kg/zi ca primă linie de tratament cu excepția situațiilor în care greutatea și/sau problemele de comportament indică utilizarea medicamentului deflazacort,
- deflazacort 0,9 mg/kg/zi,
- vârsta < 2 ani – în faza de ameliorare (tipică) nu se recomandă inițierea terapiei cu glucocorticoizi,
 - în faza de platou (mai rară) se recomandă monitorizarea,
 - în faza de declin (atipică) se pot administra glucocorticoizi,
- vârsta 2-5 ani – în faza de ameliorare nu se recomandă inițierea terapiei cu glucocorticoizi,
 - în faza de platou se poate iniția terapia cu glucocorticosteroizi,
 - în faza de declin se recomandă utilizarea glucocorticoizilor,
- alte medicamente și suplimente alimentare folosite de unii părinți și aprobate de unii practicieni, cu mențiunea că în absența datelor din literatura de specialitate, acestea nu pot fi recomandate oficial:
 - ◆ oxandrolonum (steroid anabolic) ± terapia cu glucocorticoizi – nu a fost considerat potrivit,
 - ◆ toxina botulinică A,
 - ◆ creatina,
 - ◆ coenzima Q10,
 - ◆ carnitina,
 - ◆ aminoacizi (glutamină, arginină),
 - ◆ medicamente antiinflamatoare,
 - ◆ antioxidante (ulei de pește, vitamina E, extract de ceai verde).

Alături de terapia cu steroizi se recomandă:

- psihoterapia (individuală, de grup, familială),
- inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei dacă pacientul suferă de depresie, anxietate, comportament obsesiv-compulsiv,
- stabilizatori ai stării mentale în caz de agresivitate, furie, dereglare emoțională,
- stimulatoare pentru tulburări hiperactive și deficit de atenție,
- intervenții care privesc interacțiunea socială, educațională și îngrijirea supooirtivă.



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

Academia Americană de Neurologie a publicat în 2016 un ghid pentru actualizarea tratamentului distrofiei musculare Duchenne în care terapia recomandată este tot cea cu corticosteroizi [13].

❖ Prednisonum

- doza 0,75 mg/kg/zi este considerată doza optimă cu beneficiu semnificativ în managementul DMD,
- 10mg/kg/weekend este la fel de eficientă timp de 12 luni; nu se cunosc rezultatele pe termen lung al acestui tratament,
- administrarea este condiționată de consimțământul informat, datorită frecvenței reacțiilor adverse și trebuie manageriată proactiv,
- Colegiul American de Reumatologie recomandă, în ghidul privind osteoporoza, asocierea de calciu și vitamina D pentru a menține un aport total de calciu de 1200mg/zi și 800UI/zi vitamina D,
- reacții adverse frecvente: creșterea în greutate și aspectul cushingoid,
- ameliorează forța musculară (nivel de evidență B) și poate remedia funcția motorie (nivel de evidență C),
- optimizează funcția pulmonară (nivel de evidență B),
- poate minimiza necesitatea intervenției chirurgicale asupra scoliozei (nivel de evidență C),
- poate întârzia debutul cardiomiopatiei până la 18 ani (nivel de evidență C),

❖ Deflazacort

- doza 0,9 mg/kg/zi,
- poate determina apariția cataractei,
- ameliorează forța musculară (nivel de evidență B) și poate remedia funcția motorie (nivel de evidență C); întârzierea pierderii funcției motorii poate fi de 1,4-2,5 ani (nivel de evidență C),
- optimizează funcția pulmonară (nivel de evidență B),
- poate minimiza necesitatea intervenției chirurgicale asupra scoliozei (nivel de evidență C),
- poate întârzia debutul cardiomiopatiei până la 18 ani (nivel de evidență C),
- crește supraviețuirea de la 5 la 15 ani de monitorizare (nivel de evidență C).

În prezent datele de calitate privind eficacitatea pe termen lung a celor doi corticosteroizi lipsesc. Este necunoscut răspunsul la întrebări privind:

- inițierea tratamentului,
- durata terapiei orale cu steroizi,
- optimizarea dozării (creșterea, scăderea dozelor) la momentul pierderii funcției motorii sau respiratorii,
- efectele pe termen lung privind sănătatea osoasă.

Ghidul menționează studiul clinic NCT01603407 dublu orb, randomizat sponsorizat de Universitatea din Rochester, care urmărește determinarea tratamentului optim cu steroizi pentru distrofia musculară Duchenne. Acesta se desfășoară în Canada, Germania, Italia, Marea Britanie și SUA.





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

Obiectivul principal: compararea a trei scheme cu corticosteroizi pentru a verifica ipoteza beneficiului crescut în termeni de funcționare corespunzătoare și satisfacție a pacientului/părintelui prezentat de administrarea zilnică de prednison sau deflazacort comparativ cu administrarea intermitentă.

Obiectiv secundar: verificarea ipotezei conform căreia efectele secundare ale administrării zilnice de deflazacort sunt mai puține comparativ cu prednisonul.

La finalul perioadei de tratament prevăzute în studiu participanții vor continua tratamentul până la colectarea datelor de la toți participanții. Ulterior se va face cunoscută medicația urmată.

În concluzie, informațiile prevăzute ghidurile clinice ne arată că în prezent nu există o terapie specifică pentru distrofia musculară Duchenne deci ataluren poate fi singurul medicament autorizat care prezintă eficacitate în tratamentul acestei patologii.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, medicamentul cu DCI ATALUREN este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Republica Cehă, Cipru, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Italia, Marea Britanie, Portugalia, Slovacia, Spania, Suedia, Ungaria.

Solicitantul a depus o declarație pe proprie răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață privind compensarea medicamentului Ataluren în țările membre UE declarate în formularul de cerere.

6. PUNCTAJ

| Criteriu de evaluare | Nr. puncte |
|---|------------|
| 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 nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune | 55 |
| Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 state membre UE | 25 |
| Total Punctaj | 80 |

7. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Ataluren **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.



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

8. RECOMANDĂRI

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ataluren pentru indicația:

„tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 5 ani și peste cu distrofie musculară Duchenne determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei”.

Bibliografie

1. European Medicines Agency, *Public summary of opinion on orphan designation 3-[5-(2-fluoro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazole-3-yl]-benzoic acid for the treatment of Duchenne muscular dystrophy*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005403.pdf,
2. Bladen C.L., et al *TheTREAT-NMD DMD global databases*. Human Mutation, 2015, 36(4):395-405,
3. Mah J.K. et al, *A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy*.Neuromuscular Disorders online, 2014, 24(6):482-491,
4. Moat S.J. et al, *Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK)*, European Journal of Human Genetics: EJHG, 2013, 21 (10):1049-53,
5. Craiu D. și colab., *Distrofinopatiile-Noțiuni teoretice. Algoritm de diagnosticși tratament*, Ed. Universitară „Carol Davila”, București 2013,
6. Bushby, K. et al.,*Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 1: Diagnosis, and Pharmacological and Psychosocial Management.*" The Lancet Neurology 9.1 (2010): 77-93,
7. Enden, A. Helderma-Van Den, H. Ginjaar, and E. Bakker. "G.P.9.01 Impact of Prenatal Diagnosis on the Incidence of DMD in the Netherlands." Neuromuscular Disorders 17.9-10 (2007): 814-15,
8. van Ruiten et al, *Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review* Archives of Disease in Childhood, online, 2014, 99(12):1074-1077,
9. Goemans N. et al., *Ambulatory capacity and disease progression as measured by the 6-minute-walk-distance in Duchenne muscular dystrophy subjects on daily corticosteroids*, Neuromuscular Disorders, online 2013, 23 (8):618-623,
10. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products, *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Translarna (ataluren) for the treatment of Duchenne muscular dystrophy*, EMA/COMP/340003/2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/08/WC500171811.pdf,
11. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy*, 17 December 2015 EMA/CHMP/236981/2011, Corr. 11, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/12/WC500199239.pdf,
12. European Medicines Agency, *Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and a deferral* EMEA-001722-PIP01-14 edicines Agency, [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500203808 .pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500203808.pdf),
13. Gloss D. et al, *Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy*, Report of theGuideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology, Neurology 2016; 86:465-472, <http://www.neurology.org/content/86/5/465.full.pdf+html>.

Șef DETM



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

Dr. Vlad Negulescu

