



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RISDIPLAMUMUM

**INDICAȚIE:** pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți 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

27.10.2023

Numărul dosarului

33774

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RISDIPLAMUM

1.2. DC: Evrysdi 0,75 mg/ml pulbere pentru soluție orală

1.3. Cod ATC: M09AX10

1.4. Data eliberării APP: 26.03.2021

1.5. Deținătorul de APP: Roche Pharma AG, Germania

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului: *oncee aministrare*

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>pulbere pentru soluție orală</b>
<b>Concentrație</b>	0,75 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	Orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu un flacon din sticlă + adaptor + seringi reutilizabile pentru administrare orală (2 de 6 ml + 2 de 12 ml)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023, pentru Evrysdi:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>40372,58 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>40372,58 lei</b>

1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Evrysdi <sup>(1)</sup>

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Evrysdi este indicat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți 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. Vârsta* și greutatea corporală Doza zilnică recomandată Vârsta < 2 luni 0,15 mg/kg 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 <i>* pe baza vârstei corectate pentru nou-născuți prematuri</i>	Medicul curant stabilește durata tratamentului cu Evrysdi.



### 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**

RISDIPLAMUM 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**

Utilizarea Evrysdi pentru AMS la pacienții cu vârsta de 2 luni și mai mică este susținută de datele de farmacocinetică și siguranță provenite de la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de la 16 zile și peste. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru RISDIPLAMUM la pacienții cu vârsta mai mică de 16 zile.

#### 1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu DCI RISDIPLAMUM este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în **P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.24. Amiotrofia spinală musculară**, poziția 2, notat cu semnul „\*\*1”, adnotare corespunzătoare medicamentelor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi<sup>(2)</sup>.

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, actualizat, se regăsește *Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUMUM*<sup>(3)</sup>.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUMUM<sup>\*</sup>**

*\* ) Introdus prin O. nr. 1.462/347/2022 de la data de 2 iunie 2022.*

#### **Definiția afecțiunii**



*Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutații la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.*

### **I. Indicație terapeutică**

*RISDIPLAMUM este indicat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu vârsta de 2 luni și peste (minim 2 luni), cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3, cu una până la patru copii ale genei SMN2.*

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

*Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experiență în managementul pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului cu RISDIPLAMUM.*

*Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii.*

#### **II.A. Criterii de includere în tratament**

##### **Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2 și Tip 3**

##### **a. Obiectivele tratamentului**

*Creșterea duratei de supraviețuire și a calității vieții pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătățirea/menținerea funcției motorii și ameliorarea funcției respiratorii, (evitarea ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente).*

##### **b. Criterii de inițiere a tratamentului**

*Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu RISDIPLAMUM pacienții care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:*

- diagnostic clinic de AMS fenotipurile 1, 2 sau 3
- confirmarea genetica a bolii prin prezența unei mutații (deleții) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.

- existența unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2.

- pacienți cu vârsta de două luni și peste.

- existența acordului informat al pacientului/reprezentanților lui legali

**SAU UNUL DINTRE**

- pacienți simptomatici care au fost inițiați pe tratamentul cu RISDIPLAMUM în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultima instanță.



• pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis să le întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfăcător, reacții adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc criteriile de inițiere a tratamentului cu RISDIPLAMUM cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu RISDIPLAMUM  $\geq 4$  luni de la ultima injectare cu nusinersen.

## **II.B. Criterii de excludere**

### **Pacienți cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3**

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu RISDIPLAMUM în oricare din următoarele situații:

- pacienți cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.
- pacienți care în momentul inițierii necesită ventilație asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă ( $> 16$  h/zi de ventilație continuă în ultimele  $> 21$  zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost inițiați în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanță.
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- pacienți care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen.

## **III. Tratament**

RISDIPLAMUM este un modulator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), 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 motori și slăbiciune musculară. RISDIPLAMUM rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.

### **Doze și algoritm de administrare**

Doza de RISDIPLAMUM recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcție de vârstă și greutatea corporală.

RISDIPLAMUM 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**

<b>Vârsta și greutatea corporală</b>	<b>Doza zilnică recomandată</b>
Vârsta de 2 luni până la $< 2$ ani	0,20 mg/kg
Vârsta $\geq 2$ ani ( $< 20$ kg)	0,25 mg/kg
Vârsta $\geq 2$ ani ( $\geq 20$ kg)	5 mg

### **Mod de administrare**

Administrare orală.



Înainte de eliberarea din circuitul medical, **RISDIPLAMUM trebuie reconstituit de către un farmacist**. Este recomandat ca medicul curant sau farmacistul să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijește despre modul în care se pregătește doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

RISDIPLAMUM se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptați, RISDIPLAMUM trebuie administrat după alăptare.

**RISDIPLAMUM nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.**

RISDIPLAMUM trebuie administrat **imediat după ce a fost extras în seringă pentru administrare orală**.

**Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală și pregătită o nouă doză.**

**Dacă soluția de RISDIPLAMUM se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă și săpun.**

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea RISDIPLAMUM, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghițit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiți și are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă in situ, RISDIPLAMUM poate fi administrat prin tubul respectiv. **După administrarea RISDIPLAMUM, tubul trebuie clătit cu apă.**

#### **Ajustarea dozei administrate**

#### **Omiterea sau întârzierea administrării dozelor**

În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă și se va administra următoarea doză, la ora programată obișnuită din ziua următoare.

**Dacă o doză nu este înghițită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de RISDIPLAMUM, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă.** Doza următoare trebuie administrată la ora programată obișnuită.

#### **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**

RISDIPLAMUM nu a fost studiat la această categorie de pacienți. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții 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.



## **Sugari**

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

**Notă:** *Pacienții tratați cu RISDIPLAMUM vor primi concomitent îngrijiri conform Declarației de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc).*

## **IV. Contraindicații**

*Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (lista excipienților se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului).*

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **Potențială toxicitate embrio-fetală**

*În studiile efectuate la animale a fost observată apariția toxicității embrio-fetale. Pacienții cu potențial reproductiv trebuie informați cu privire la riscuri și trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex feminin, și 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex masculin. Înainte de inițierea terapiei cu RISDIPLAMUM trebuie exclusă prezența sarcinii la pacientele cu potențial fertil.*

### **Efecte potențiale asupra fertilității masculine**

*Având în vedere observațiile din studiile pe animale, pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de RISDIPLAMUM. Înainte de a se iniția tratamentul, trebuie purtată o discuție despre strategiile de preservare a fertilității cu pacienții de sex masculin Având potențial fertil. Efectele RISDIPLAMUM asupra fertilității masculine nu au fost investigate la om.*

### **Toxicitate retiniană**

*Efectele RISDIPLAMUM asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranță nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienții cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanța clinică a acestor rezultate nonclinice pe termen lung nu a fost stabilită.*

### **Utilizarea cu terapie genică pentru AMS**

*Eficacitatea tratamentului cu RISDIPLAMUM, atunci când este utilizat la pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie genică SMN1, nu a fost încă stabilit.*

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

### **VI.I. Monitorizarea pacientului**

#### **A. Pacienți cu AMS Tip 1**

*Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu RISDIPLAMUM.*



Se vor efectua evaluările motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).

Pacientul va fi monitorizat pe baza Fișei Inițiale și Fișei de follow-up.

### **1. Date generale:**

- data apariției simptomelor,
- data diagnosticului,
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO),
- respirație paradoxală DA/NU,
- scolioză: DA/NU,
- retracții musculare: DA (și localizare)/NU.

### **2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare "cough-assist.": DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă .

### **3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului și la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă,
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina,
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie,
- VSH, proteina C reactivă.

### **B. Pacienți cu AMS tip 2 sau 3**

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu RISDIPLAMUM.

Se vor efectua evaluări motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HF MSE)
- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6 MWT).
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM),

versiunea revizuită.





### **1. Date generale:**

- data apariției simptomelor.
- data diagnosticului.
- status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății.
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC), curbele de creștere (WHO) - pacienții pediatrici.
- scolioză: DA/NU.
- retracții musculare: DA (și localizare)/NU.

### **2. Date despre îngrijirile de suport:**

- modul de alimentație: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
- kinetoterapie: DA/NU
- fizioterapie respiratorie: DA/NU
- utilizare cough-assist: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă/nocturnă.

### **3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului și la fiecare 6 luni:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- VSH, proteina C reactivă.

## **VI.II. Criterii de evaluare a eficacității tratamentului**

### **A. Pacienți care nu au achiziționat poziția șezând fără sprijin:**

#### **a. Evaluarea funcției musculare**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 12 luni și apoi la 24 luni de la începerea terapiei.

#### **Pacienții pediatrici (< 18 ani):**

- se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (ex. susține capul da/nu, stă în poziție șezând da/nu; se deplasează da/nu).
- numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2
- numărul de puncte - Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).

#### **Pacienții adulți:**

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.



**b. Evaluarea funcției respiratorii**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă.

- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori).

- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).

**B. Pacienți care au achiziționat poziția șezând fără sprijin sau pacienții ambulanți**

**a. Evaluarea funcției musculare:**

- în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 24 luni de la începerea terapiei.

- mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.

- numărul de ore petrecute în scaunul rulant.

- numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HF MSE)

- distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6 MWT).

- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM),

versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcției respiratorii:**

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.

- spirometria ( $\geq 5$  ani)/PCF: FVC și FEV1.

**c. Alte criterii:**

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă.

- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori).

- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

**VII.A. Generale:**

Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea RISDIPLAMUM.

Lipsa complianței la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, întârzierea cu mai mult de 30 zile la programările de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepția unor situații care pot fi documentate.

Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

**VII.B. Specifice**

**Pacienți cu AMS Tip 1**



Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcției motorii (măsurată cu Scala HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers tarat, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilație continuă sau traheostomie, în absența unui episod acut reversibil).

### **Pacienți cu AMS Tip 2 sau Tip 3**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată după 24 luni de tratament:

- 1) Nu se produce o îmbunătățire de > 3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).

- La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creștere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri.

- La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creștere cu > 2 puncte pe scala adresată membrilor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.

- 2) În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilație, > 21 de zile consecutive continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

**Notă:** Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către medici/kinetoterapeuți cu experiență în utilizarea lor.

### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie care profesază în cadrul centrelor acreditate în derularea programului național pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24 - amiotrofia spinală.

Inițierea tratamentului - în cazul pacienților minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienții/părinții (în cazul sugarilor și al copiilor) să poată fi instruiți și supravegheați/susținuți în cursul primelor administrări de RISDIPLAMUM.



1. Dosarul pacientului este realizat și păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituției, recomandarea pentru inițierea tratamentului cu RISDIPLAMUM se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului și evaluarea eligibilității.

2. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienții minori prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la inițierea tratamentului și a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitățile neurologie Pediatrică sau pediatrie .

3. Eliberarea medicamentului se face pentru pacienții adulți atât la inițierea cât și la continuarea tratamentului prin intermediul farmaciilor cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatea neurologie.

4. Medicul curant are obligația să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluția bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient.

5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

**Centre acreditate în derularea programului național de boli rare - componenta P6.24 amiotrofia spinală:**

**Centre pentru pacienții AMS pediatrici:**

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr Alexandru Obregia" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic pentru Copii " Dr Victor Gomoiu" București- Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Dr Nicolae Robanescu București
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Turcanu" Timișoara - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu - Compartiment Neurologie Pediatrică
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanta - Compartiment Neurologie Pediatrică

**Centre pentru pacienții AMS adulți:**

- Institutul Clinic Fundeni - Secția Clinica de Neurologie II
- Spitalul Clinic de Urgență Prof. Dr Agrippa Ionescu Balotești - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș - Secția Clinică de Neurologie I
- Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brinzeu" Timișoara - Secția Clinică Neurologie II



- Spitalul Clinic CF Timișoara - Secția Clinică Neurologie
- Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Secția Clinică Neurologie.

## 2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizație de punere pe piață Roche Pharma AG, Germania, respectiv Roche România SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea unui segment/grup populațional nou pentru DCI RISDIPLAMUMUM (Evrysdi 0,75 mg/ml pulbere pentru soluție orală), conform criteriilor incluse în Ordinul MS Nr. 861/2014, cu actualizarea protocolului terapeutic de prescriere. Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de pacienții cu vârsta cuprinsă sub 2 luni.

În conformitate cu articolul 7.2 din Regulamentul Comisiei (CE) nr. 1234/2008, Roche Registration GmbH a depus la Agenția Europeană pentru Medicamente, la 16 decembrie 2021, o cerere pentru un grup de variații, astfel în raportul de evaluare EMA/CHMP/391797/2023 din 20.07.2023. este consemnată extinderea indicației pentru a **include tratamentul pacienților cu vârsta sub 2 luni**, pe baza rezultatelor intermediare din studiul BN40703 (RAINBOWFISH).

Este de menționat faptul ca la dosarul de evaluare, Roche România SRL, reprezentant al deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul EVRYSDI (DCI RISDIPLAMUM) a atasat un document prin care își exprimă intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, pentru indicația propusă pentru evaluare „*pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3 sau cu una până la patru copii ale genei SMN2*”.

## 3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la OMS 861/2014<sup>(5)</sup>.

### 3.1. Creare adresabilitate pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI RISDIPLAMUMUM (Evrysdi 0,75 mg/), **respectiv pacienții cu vârsta sub 2 luni** la indicațiile deja compensate răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent.

În prezent, medicamentul cu DCI RISDIPLAMUM se regăsește în *Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate și poate fi prescris pacienților din România conform indicației pentru care a fost evaluat, mai precis*



*”Evrysdi este indicat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu vârsta de 2 luni și peste (minim 2 luni), cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3, cu una până la patru copii ale genei SMN2”.*

AMS (amiotrofia spinala) este o tulburare neuromusculară care are ca rezultat slăbiciunea severă a mușchilor membrelor, trunchiului, bulbari și respiratori, secundară eșecului de a câștiga și menține inervația nervilor funcționali motori și a mușchilor scheletici. AMS se caracterizează prin disfuncția neuronilor motori alfa din cornul anterior al măduvei spinării, ducând la slăbiciunea și atrofierea mușchilor scheletici. Insuficiența respiratorie reprezintă cauza majorității deceselor la persoanele cu AMS.

AMS este o tulburare autozomal recesivă secundară mutațiilor ce duc la pierderea funcției în ambele alele ale genei neuronului motor de supraviețuire 1 (SMN1) cu pierderea ulterioară a expresiei proteinei SMN. La om, există două gene SMN, gena SMN1 și paralogul său SMN2. Acidul ribonucleic premesager SMN2 (ARNm) suferă o îmbinare alternativă care exclude exonul 7 din 85–90% din transcrierile SMN2 mature, ceea ce produce o proteină SMN $\Delta$ 7 instabilă care este rapid degradată, astfel încât ARNm SMN2 de lungime completă este generat doar în 10–15 % din evenimentele de îmbinare.

În consecință, persoanele cu AMS care nu au o genă SMN1 funcțională sunt dependenți de gena lor SMN2 iar AMS este consecința nivelurilor scăzute și insuficiente de proteină SMN funcțională produsă de gena SMN2.

Copiii născuți cu copii multiple ale genei SMN2 au fenotipuri mai blânde, demonstrând în continuare că patofiziologia bolii se datorează producției insuficiente de proteină SMN funcțională. Aproximativ unul din 6.000 până la 10.000 de copii din întreaga lume se naște cu un tip de AMS, tipul 1 AMS reprezentând aproximativ 60% din cazuri <sup>(6,7)</sup>

RISDIPLAMUM este un modificador 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. RISDIPLAMUM 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, RISDIPLAMUM tratează AMS prin creșterea concentrațiilor proteinei SMN funcționale, precum și prin menținerea acestor concentrații.

Eficacitatea și siguranța Evrysdi au fost evaluate în cadrul studiului: **RAINBOWFISH**, la sugarii cu AMS diagnosticată genetic și presimptomatică.

Studiul BN40703 (RAINBOWFISH) este un studiu clinic deschis, cu un singur braț, multicentric pentru investigarea eficacității, siguranței, farmacocineticii și farmacodinamicii Evrysdi la sugari, de la naștere până la



vârsta de 6 săptămâni (la prima doză) care au fost diagnosticați pe cale genetică cu AMS, dar care nu prezintă încă simptome. <sup>(1)</sup>

La momentul efectuării analizei intermediare, în studiul RAINBOWFISH erau înrolați, în total, 18 pacienți cu AMS presimptomatică. Eficacitatea preliminară la pacienții cu AMS presimptomatică a fost evaluată la 7 pacienți care fuseseră tratați timp de cel puțin 12 luni cu Evrysdi: patru pacienți au avut 2 copii ale genei SMN2, 2 pacienți au avut 3 copii ale genei SMN2 și 1 pacient a avut 4 sau mai multe copii ale genei SMN2. În rândul acestor 7 pacienți, vârsta mediană la administrarea primei doze a fost de 35 de zile (interval: 16 până la 40 zile), 71% au fost de sex feminin și 100% au fost de rasă caucaziană. <sup>(1)</sup>

Cei 6 pacienți cu 2 sau 3 copii ale genei SMN2 au achiziționat următoarele repere motorii, măsurate conform evaluării pe scala HINE-2, în luna 12: 6 pacienți au achiziționat poziția șezândă (5 pacienți au fost capabili de pivotare/rotire și 1 pacient a putut menține o poziție șezândă stabilă); 4 pacienți au putut sta în picioare (3 pacienți au putut sta în picioare fără susținere și 1 pacient a putut sta în picioare cu susținere) și 3 pacienți puteau merge independent. Toți pacienții erau în viață la 12 luni fără ventilație permanentă și au putut fi alimentați pe cale orală <sup>(1)</sup>.

Sunt disponibile date intermediare de siguranță pentru 18 pacienți. Cele mai frecvente evenimente adverse au inclus erupția dentară (33%), congestia nazală (28%) și pirexia (28%). Nu au fost raportate evenimente adverse grave legate de tratament la pacienții tratați timp de până la 22,8 luni. Nu au fost observate probleme oftalmologice asociate cu Evrysdi sau probleme ale pielii induse de medicament. Parametrii hematologici au rămas stabili în timp. Pneumonia nu a fost raportată la niciun copil.

### **3.2. Nivel de compensare similar**

În prezent, DCI RISDIPLAMUMUM (Evrysdi 10 mg) este menționat în *Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, inclus în sublista C, la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.24. Amiotrofia spinală musculară.

### **3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**



Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI RISDIPLAMUM este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 4 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Cipru, Germania, Grecia și Suedia.

#### 4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu **DCI RISDIPLAMUMUM și DC Evrysdi** cu indicația „*pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3 sau cu una până la patru copii ale genei SMN2*” întrunește criteriile de **adăugare** 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.*

#### 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a **DCI RISDIPLAMUMUM**, conform RCP.

#### Bibliografie:

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP EVRYSDI. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230816160248/anx\\_160248\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230816160248/anx_160248_ro.pdf), accesat dec. 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate,, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora,, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use group of variations including an extension of indication assessment report EMA/808679/2022, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evrysdi-h-c-005145-ii-0005-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/evrysdi-h-c-005145-ii-0005-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf), accesat dec. 2023;
5. ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac,, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020;

6. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, Konig K, Kirschner J, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *Journal of neurology*. 2017;264(7):1465-73.

7. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):124.

*Raport finalizat la data de: 12.01.2024*

**Coordonator**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

