



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NUSINERSENUM

INDICAȚIA: TRATAMENTUL ATROFIEI MUSCULARE SPINALE 5Q

Data depunerii dosarului	01.03.2018
Numărul dosarului	22240

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Nusinersenum

1.2. DC: Spinraza 12 mg soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: M09AX07

1.4. Data eliberării APP: 30.05.2017

1.5. Deținătorul de APP: Biogen Idec Ltd - Marea Britanie

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	2,4mg/ml
Calea de administrare	intratecală
Mărimea ambalajului	cutie x 1 flacon de 5ml ce conține 12 mg nusinersen

1.8. Pret aprobat conform notei Ministerului Sănătății SP/1930/2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	340.773,24 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	340.773,24 lei



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Spinraza (EMA 11/01/2018) [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Spinraza este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.	Doza recomandată este de 12 mg (5 ml) per administrare. Tratamentul cu Spinraza trebuie inițiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare în zilele 0, 14, 28 și 63. Ulterior, trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 4 luni.*		Nedeterminată	Nu sunt disponibile informații privind eficacitatea pe termen lung a acestui medicament. Necesitatea de a continua tratamentul trebuie revizuită cu regularitate și individualizată, în funcție de starea clinică a pacientului și de răspunsul la tratament.

*** Doze omise sau întârziate:** Dacă o doză de încărcare este întârziată sau omisă, Spinraza trebuie administrat cât mai curând posibil, cu cel puțin 14 zile între doze, continuându-se apoi dozarea la frecvența prescrisă. Dacă o doză de întreținere este întârziată sau omisă, Spinraza trebuie administrat cât mai curând posibil, continuându-se apoi dozarea la fiecare 4 luni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: Spinraza nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală nu au fost stabilite și trebuie monitorizate cu atenție.

Insuficiență hepatică: Spinraza nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Spinraza nu este metabolizat prin sistemul enzimatic al citocromului P450 din ficat, prin urmare este improbabil să fie necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică

2. GENERALITAȚI PRIVIND ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ

Atrofia musculară spinală (AMS) reprezintă una dintre cele mai frecvente tulburări neuromusculare ereditare, cu transmitere autozomal recesivă, din întreaga lume [2,3,4].

Termenul AMS este aplicat unui grup de afecțiuni caracterizate prin alterarea selectivă a neuronilor motori periferici.



Cea mai comună formă de AMS, reprezentând 80-90% din toate formele de boală, este cea determinată de mutații (în general deleții) ale genei SMN 1 (SMN –survival motor neuron) prezentă la nivelul cromozomului 5q13. Aceste mutații au determinat diminuarea sintezei proteinei pentru supraviețuirea neuronului motor, având drept urmare, degenerescența motoneuronilor α din coarnele anterioare ale măduvei spinării, cu pierderea lor progresivă, respectiv cu instalarea atrofiei mușchilor aferenți, care, în cazurile severe au condus la apariția insuficienței respiratorii și a decesului.

O a doua genă, SMN 2, situată în apropierea genei SMN 1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină pentru supraviețuirea neuronului motor (10%). Cantitatea sintetizată prin contribuția genei SMN2 este insuficientă pentru asigurarea supraviețuirii și funcționalității motoneuronilor.

Gradul de severitate al bolii a fost corelat cu numărul scăzut al copiilor genei SMN 2.

În Europa, incidența bolii a fost estimată la aproximativ 1:6,000 de persoane. Datele din literatura de specialitate relevă că AMS reprezintă a doua cauză de deces determinată de boli cu transmitere autozomal recesivă, după fibroza chistică.

Actualmente, sunt descrise mai multe forme de AMS, în funcție de vârsta de debut și de cursul clinic al bolii.

- **Tipul 1** : boala Werdnig-Hoffman- este o formă acută, severă, care reprezintă peste 50% dintre toate formele de AMS și este caracterizată prin: hipotonie, deformări articulare, deformarea cuștii toracice, cifoscolioză, tulburări de deglutiție, diminuarea forței mușchilor respiratori și respirație paradoxală. Prezența infecțiilor pulmonare și instalarea insuficienței respiratorii nu sunt neobișnuite în această formă de boală. Debutul bolii este în primele 6 luni de viață. Dacă tratamentul standard suportiv nu este administrat, supraviețuirea pacienților este limitată. Decesul se produce, în general în primii doi ani de viață.
- **Tipul 2** : forma intermediară a bolii, debutează după primele 6 luni de viață, are evoluție lent progresivă și este caracterizată prin absența mersului, prezența complicațiilor ortopedice, a determinărilor la nivel respirator, care pot produce insuficiență respiratorie. Cu o gestionare timpurie a tratamentului, pacienții vor avea o speranță de viață apropiată de cea a populației generale. Datele provenite din ultimele studii clinice au indicat că supraviețuirea acestor pacienți a crescut, prin administrarea terapiei standard.
- **Tipul 3**: boala Kugelberg-Welander, forma juvenilă, cu debut în perioadele tardive ale copilăriei și timpurii ale adolescenței, prezintă o evoluție lentă, indolentă, cu manifestări clinice de pareză mai accentuată la nivelul musculaturii proximale. Capabili să meargă timp de câteva decenii, acești pacienți, după un timp, vor avea nevoie de asistență pentru a se mișca. Monitorizarea funcției respiratorii este necesară pe tot parcursul vieții. Speranța de viață a acestor pacienți este considerată a fi în limite normale.
- **Tipul 4**: forma adultului, este o variantă rară de boală, cu debut în jurul vârstei de 30 ani, cu evoluție în general lentă, cu speranța de viață considerată a fi în limite normale, fără tulburări de mers pentru cei mai mulți pacienți, însă cu prezența diminuării forței musculare.
- **Tipul 0** : a fost raportat recent, este o formă rară de boală, cu debut prenatal, cu prezența neonatală a contracturilor articulare majore și cu afectare respiratorie ce necesită ventilație mecanică. Speranța de viață este foarte scăzută (zile-săptămâni de viață).



Diagnosticul pozitiv de AMS este stabilit în funcție de prezența antecedentelor familiale și a examenului clinic. Prezența mutației genei SMN1 confirmă diagnosticul.

Singurul tratament disponibil pentru această afecțiune este cel simptomatic. Este necesară o abordare multidisciplinară pentru ameliorarea calității vieții acestor pacienți. Kinetoterapia, ergoterapia, respirația asistată sunt necesare. În unele cazuri se impune utilizarea ventilației non-invazive sau a gastrostomiei, iar prezența scoliozei poate necesita corecție chirurgicală.

Tratamentul suportiv necesită abordarea interdisciplinară: neurologică, ortopedică, respiratorie, digestivă, educațională, psihologică și socială.

3. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent, pentru atrofia musculară spinală nu există niciun tratament specific rambursat în România, conform Hotărârii de Guvern nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizată în data de 23 martie 2018.

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

Pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q, Comisia Europeană a acordat companiei Isis USA Ltd din Marea Britanie, la data de 2 aprilie 2012, statutul de medicament orfan pentru oligonucleotida antisens care vizează gena SMN2 (EU/3/12/976).

În momentul deciziei, AMS afecta mai puțin de 0,4 din 10,000 locuitori din Uniunea Europeană, echivalentul a mai puțin de 20,000 de locuitori, valoare considerată a fi sub plafonul de 5 pacienți din 10 000 locuitori (unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan). În perioada de evaluare a dosarului medicamentului amintit, nu erau aprobate în Uniunea Europeană metode de tratament satisfăcătoare pentru AMS. Pacienții primeau, în acea perioadă, tratament suportiv cu rolul de a ameliora simptomatologia prezentă: fizioterapie toracică, suport fizic pentru ameliorarea funcției musculare și ventilație asistată.

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

Efectele produse de nusinersen au fost studiate pe modele experimentale. La momentul evaluării dosarului, nu a fost inițiat niciun studiu clinic în care să fie testat nusinersen la pacienții diagnosticați cu AMS și niciun alt stat membru al Uniunii Europene nu a favorizat autorizarea medicamentului amintit pentru a fi comercializat. În schimb, SUA a decis încadrarea nusinersen ca medicament orfan pentru tratamentul AMS.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 8 februarie 2012 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru singurul medicament destinat ameliorării AMS.



La reuniunea din 25 aprilie 2017, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Spinraza (nusinersen):

- COMP a considerat **gravitatea** patologiei ca fiind neschimbată comparativ cu anul 2012, AMS fiind o afecțiune care pune viața în pericol
- **prevalența** AMS a fost estimată pe baza datelor furnizate de către sponsor și pe baza informațiilor deținute de COMP, concluzionându-se că valoarea ei rămâne sub nivelul plafonului stabilit pentru încadrarea medicamentului ca orfan
- **inexistența în UE** a tratamentului specific AMS.

Concluzia experților COMP a fost că medicamentul nusinersen respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan (EMA 20 iunie 2017 COMP).

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI nusinersenum este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Croația, Republica Ceha, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Luxemburg, Olanda, Suedia și Spania. În Slovacia, medicamentul amintit urmează a fi rambursat, conform informațiilor depuse de solicitant.

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 țări	25
TOTAL PUNCTAJ	80

7. CONCLUZIE

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



8. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **nusinersenum** cu indicația: "**tratamentul atrofiei musculare spinale 5q**".

Referințe bibliografice:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Spinraza 12 mg soluție injectabilă
[http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf)
2. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting, November 11, 2016, EMA, London, UK,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500217553.pdf
3. Assessment report Spinraza, 21 April 2017, EMA/289068/2017, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP),
[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf)
4. Commission de la Transparence Avis 31 janvier 2018, Spinraza 12 mg, solution injectable, [https://www.has-
sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16362_SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16362_SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf)
5. Public summary of opinion on orphan designation: Antisense oligonucleotide targeted to the SMN2 gene for the treatment of 5q spinal muscular atrophy, 24 April 2012, EMA/COMP/136041/2012, Committee for Orphan Medicinal Products,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/04/WC500126676.pdf
6. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Spinraza (nusinersen) for the treatment of 5q spinal muscular atrophy, 20 June 2017, EMA/288176/2017,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2017/06/WC500229780.pdf

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu