

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

AUBAGIO (TERIFLUNOMIDA)

Tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos com esclerose múltipla surto-remissão (EM).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

29/10/2024

Aubagio (Teriflunomida)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 22/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Teriflunomida

Nome do medicamento: Aubagio

Apresentações:

Blister – 28 Unidades, comprimidos revestidos por película, 14mg, n.º registo 5581053;

Blister – 28 Unidades, comprimidos revestidos por película, 7mg, n.º registo 5824651.

Titular da AIM: Sanofi Winthrop Industrie

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

AUBAGIO é indicado para o tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos com esclerose múltipla surto-remissão (EM).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Aubagio (Teriflunomida) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de

Não foi demonstrada superioridade da teriflunomida face ao comparador. Face às limitações de evidência e por não existirem preocupações acrescidas de segurança, a extrapolação dos dados de eficácia dos estudos em doentes adultos foi considerada adequada para efeitos de avaliação do pedido de extensão pediátrica.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Aubagio (teriflunomida), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise comparativa de preços (ACP), em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunológica crónica do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por inflamação, desmielinização, e alterações degenerativas com perda neuroaxonal e atrofia progressiva. A EM pediátrica é definida como o surgimento de doença antes dos 16 anos de idade.

A EM progressiva secundária (EMPS) ocorre após um curso inicial de doença com surtos, e uma elevada percentagem de doente com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) irá desenvolver EMPS.

O agravamento progressivo da EMPS pode ocorrer com ou sem eventos inflamatórios adicionais. Em geral, a EMPS é diagnosticada retrospectivamente com base numa história de agravamento gradual após ataques iniciais, com ou sem exacerbações agudas durante a progressão.

A transição de EMSR para EMPS ocorre em geral 10 a 20 anos após o início da doença, e pode ser categorizada como com inflamação ativa (EMPS ativa), ou sem inflamação ativa (EMPS não ativa) baseado na presença ou ausência de surtos (avaliados anualmente) e/ou sinais de atividade na ressonância magnética.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A teriflunomida é um agente imunomodulador oral com propriedades anti-inflamatórias que inibe, de forma seletiva e reversível, a enzima mitocondrial dihidroorato desidrogenase. A teriflunomida tem um mecanismo de ação que visa seletivamente as células imunitárias proliferadoras estimuladas.

Para o tratamento de EMSR estão indicados vários tratamentos modificadores da doença (TMD), como é o caso de acetato de glatirâmero, interferão beta, cladribina, dimetil-fumarato, fingolimod, teriflunomida, alemtuzumab, mitoxantrona, natalizumab, e ocrelizumab, e alguns destes fármacos estão autorizados para a

esclerose múltipla por surtos (EMS) que inclui a EMSP ativa. O interferão beta 1b é o único TMD com autorização específica para tratamento da EMPS com doença ativa evidenciada por surtos. Na população pediátrica, o tratamento inclui principalmente a utilização do interferão β e acetato de glatirâmero.

3. Descrição dos estudos avaliados

Descrição das fontes de evidência: submetido pelo titular de AIM:

Lista de estudos submetidos à avaliação:

Ensaio TERIKIDS: ensaio multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, fase 3, desenhado para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética em crianças e adolescentes com idade entre 10 e 17 anos.

Estudos excluídos na avaliação:

Nenhum.

Estudos incluídos na avaliação:

Ensaio *TERIKIDS*^{1,2}

Desenho do estudo

Ensaio multicêntrico, de dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo, fase 3, desenhado para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética em crianças e adolescentes com idade entre 10 e 17 anos.

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão foram:

- Doentes pediátricos (10-17 anos de idade) que satisfazem os critérios McDonald para EM (2010) e os critérios do *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group for pediatric MS* (2013);
- ≥ 1 recidiva nos 12 meses prévios à triagem ou ≥ 2 recidivas nos 24 meses prévios à triagem;
- Consentimento informado assinado.

Os critérios de exclusão foram:

- Pontuação EDSS > 5.5 nas consultas de triagem ou aleatorização;

Aubagio (Teriflunomida)

- Uso prévio (no mês anterior) dos agentes terapêuticos acetato de glatirâmero (GA), interferões, ou fumarato de dimetilo;
- Uso prévio de fingolimod ou imunoglobulinas intravenosas;
- Uso prévio ou concomitante de cladribina ou mitoxantrona nos dois anos anteriores à aleatorização;
- Uso prévio nos seis meses anteriores à aleatorização de natalizumab ou outros agentes imunossupressores tais como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato ou micofenolato;
- Uso prévio independentemente do espaço temporal de alemtuzumab;
- Uso prévio nos seis meses anteriores à aleatorização de qualquer medicamento experimental;
- Recidiva nos trinta dias anteriores à aleatorização;
- Função da medula óssea significativamente debilitada, anemia, leucopenia ou trombocitopenia significativas;
- História de cancro (exceto lesões cutâneas de células basais ou escamosas que foram cirurgicamente excisadas, sem evidência de metástases), doença linfoproliferativa, ou qualquer doente que tenha recebido irradiação linfóide;
- Infecção persistente, significativa ou grave;
- Deficiência da função hepática ou elevação persistente da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou bilirrubina direta superior a duas vezes o limite superior normal;
- Gravidez ou plano de engravidar.

Aleatorização e ocultação

- Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem teriflunomida ou placebo durante 96 semanas (ou até recidiva ou o tamanho das lesões T2 ser excedido) após a aleatorização. A aleatorização foi estratificada pelo país em que o doente foi tratado e pelo estado pubertário.
- A alocação aos grupos de tratamento foi realizada por um sistema de web interativo de voz, tendo sido ocultada.
- Os doentes, suas famílias e clínicos e estavam ocultados quanto ao braço de tratamento.
- Não é claro se os avaliadores de resultados estavam ocultados.

Procedimentos

- O estudo incluiu um período de triagem de 4 semanas, seguido de um período de tratamento de dupla ocultação (até 96 semanas após a aleatorização) e um período de tratamento, sem ocultação, durante as 192 semanas remanescentes após a aleatorização.

Aubagio (Teriflunomida)

- O período de dupla ocultação incluiu uma fase em que decorreu a análise farmacocinética (PK, do inglês *pharmacokinetics*) (8 semanas), durante o qual os doentes receberam placebo, 3.5 mg de teriflunomida (doentes com ≤ 40 kg) ou 7 mg teriflunomida (doentes com > 40 kg). A fase PK oculta permitiu um ajuste da dose individual para assegurar que os doentes atingissem uma exposição semelhante à dos adultos tratados com 14 mg de dose equivalente para adultos. Após a fase PK os doentes receberam 7 mg de teriflunomida (doentes com ≤ 40 kg) ou 14 mg de teriflunomida (doentes com > 40 kg). A fase de dupla ocultação começou na aleatorização e continuou até à semana 96 ou quando os doentes sofressem uma primeira recidiva ou elevada atividade RM.
- Os critérios para elevada atividade RM foram:
 - ≥ 9 lesões T2 novas/aumentadas na semana 36. Se o doente tivesse ≥ 5 lesões T2 novas/aumentadas na semana 24, era realizada uma RM adicional na semana 36. ou
 - ≥ 5 lesões T2 novas/aumentadas em 2 RM consecutivas às semanas 36 e 48, ou 48 e 72.

Outcomes

O principal objetivo do estudo foi avaliar o efeito de teriflunomida em comparação com placebo na atividade da doença, medido pelo tempo até à primeira recidiva clínica após aleatorização em crianças e adolescentes dos 10 aos 17 anos de idade com formas recidivantes de EM.

Foi realizada uma análise de sensibilidade pré-especificada para o *outcome* primário, que incluiu o tempo até à primeira recidiva clínica confirmada ou atividade de RM elevada que cumpra os critérios para mudança para a fase sem ocultação.

Os objetivos secundários do estudo foram:

- Avaliar o efeito da teriflunomida em comparação com o placebo na atividade/progressão da doença medida por RM cerebral e na função cognitiva;
- Avaliar a segurança e tolerabilidade da teriflunomida em comparação com o placebo;
- Avaliar o perfil PK da teriflunomida.

Análise estatística

O cálculo do tamanho amostral foi baseado na percentagem de doentes a receber placebo com recaída aos 2 anos na fase 3 completa dos estudos de monoterapia em adultos. Assumindo que 60% dos doentes tratados com placebo recaem até aos 2 anos, uma amostra de 165 crianças aleatorizadas num rácio de 2:1 teria um poder de

80% de detetar um *hazard ratio* (HR) de 0,5, correspondendo a uma redução de risco relativo de 38,7%, com um nível alfa (*2-sided*) de 0,05, e assumindo uma taxa de descontinuação de 20%.

Foi usada uma análise por intenção de tratar para todas as análises de eficácia.

O *endpoint* primário foi analisado utilizando um teste log-rank estratificado com tempo até a primeira recaída como variável dependente, grupo de tratamento como variável teste, e região e estadió pubertário como co-variáveis. As análises estatísticas foram realizadas no programa SAS versão 9.4.

Resultados

Foram aleatorizados 166 doentes (placebo=57, teriflunomida=109), dos quais 155 (93,37%) completaram a fase de dupla ocultação (placebo=53; 93,93%, teriflunomida=102; 93,6%). Subsequentemente, 52 (91,2%) doentes tratados com placebo e 100 (91,7%) doentes tratados com teriflunomida entraram na fase sem ocultação.

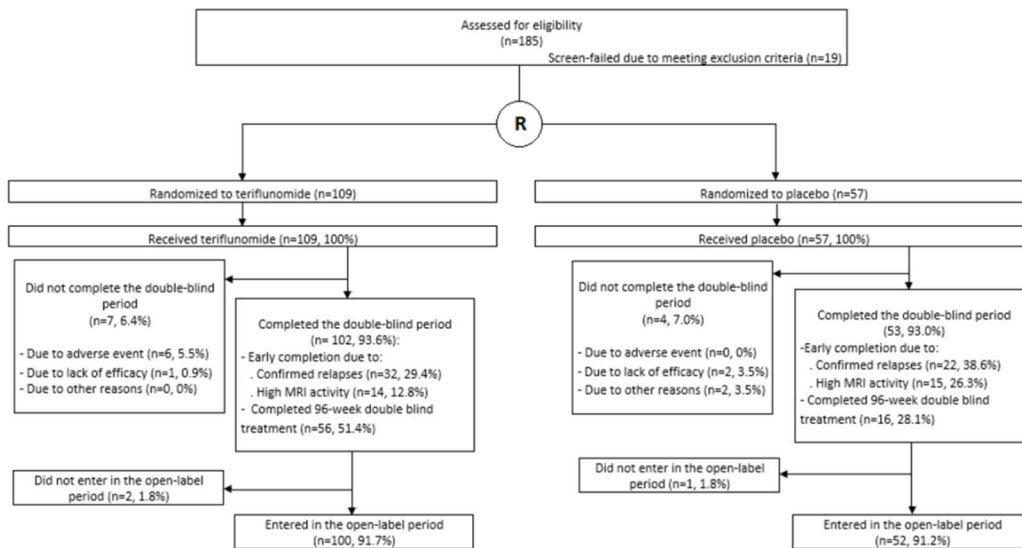


Figura 1 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 1)

As características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre os grupos.

Aubagio (Teriflunomida)

Tabela III - Características basais dos doentes no estudo (fonte: referência 1).

	Placebo (N=57)	Teriflunomida (N=109)	Todos os doentes (N=166)
Sexo, n (%)			
Masculino	18 (31,6)	37 (33,9)	55 (33,1)
Feminino	39 (68,4)	72 (66,1)	111 (66,9)
Idade			
Média (SD)	14,7 (2,1)	14,6 (2,0)	14,6 (2,0)
Mediana (min - max)	15,0 (10-17)	15,0 (10-17)	15,0 (10-17)
Grupo etário (anos), n (%)			
<13	10 (17,5)	16 (14,7)	26 (15,7)
≥13	47 (82,5)	93 (85,3)	140 (84,3)
Raça, n (%)			
Caucasiana / Branca	42 (73,7)	75 (68,8)	117 (70,5)
Negra	1 (1,8)	4 (3,7)	5 (3,0)
Asiática / Oriental	12 (21,1)	25 (22,9)	37 (22,3)
Outros	2 (3,5)	5 (4,6)	7 (4,2)
Tipo de EM			
Surto-remittente (RRMS)	57 (100)	109 (100)	166 (100)
Tempo desde os primeiros sintomas de EM (anos)			
Média (SD)	2,25 (2,16)	2,39 (2,12)	2,34 (2,13)
Mediana (min - max)	1,69 (0,2-11,1)	1,54 (0,2-10,8)	1,61 (0,2-11,1)
Tempo desde o primeiro diagnóstico de EM (anos)			
Média (SD)	1,40 (1,71)	1,40 (1,81)	1,40 (1,77)
Mediana (min - max)	0,70 (0,1-8,9)	0,68 (0,1-10,8)	0,69 (0,1-10,8)
Número total de recidivas dentro do último ano na aleatorização			
Média (SD)	1,4 (0,7)	1,6 (0,7)	1,5 (0,7)
Mediana (min - max)	1,0 (0-3)	1,0 (1-4)	1,0 (0-4)
Número de surtos, n (%)			
0	3 (5,3)	0	3 (1,8)
1	33 (57,9)	59 (54,1)	92 (55,4)
2	17 (29,8)	42 (38,5)	59 (35,5)
≥3	4 (7,0)	8 (7,3)	12 (7,2)
Número total de recidivas dentro dos últimos dois anos da aleatorização			
Média (SD)	2,0 (1,0)	2,1 (1,0)	2,1 (1,0)
Mediana (min - max)	2,0 (1-6)	2,0 (1-5)	2,0 (1-6)
Número de surtos, n (%)			
1	20 (35,1)	37 (33,9)	57 (34,4)
2	23 (40,4)	37 (33,9)	60 (36,1)
3	11 (19,3)	23 (21,1)	34 (20,5)
≥4	3 (5,3)	12 (11,0)	15 (9,0)
Tempo desde a recidiva mais recente, meses			
Média (SD)	5,79 (4,04)	4,97 (3,05)	5,26 (3,43)
Mediana (min - max)	4,99 (1,6-21,0)	4,27 (1,0-13,3)	4,34 (1,0-21,0)
Número de lesões de base T1 com aumento de gadolínio por scan de ressonância magnética *			
Média (SD)	3,9 (7,7)	3,9 (7,5)	NR
Mediana (min - max)	1,0 (0-38)	1,0 (0-39)	NR
Número de doentes com lesões de base T1 Gd aumentadas, n (%)			
Sim	31 (54,4)	57 (53,3)	88 (53,0)
Não	26 (45,6)	50 (46,7)	76 (45,8)
Tratamento com DMT nos 2 anos anteriores, n (%)			
Sem tratamento prévio	43 (75,4)	90 (82,6)	133 (80,1)
Tratamento prévio	14 (24,6)	19 (17,4)	33 (19,9)
Fingolimod	1 (1,8)	0	1 (0,6)
Acetato de Glatirâmero	5 (8,8)	3 (2,8)	8 (4,8)
Interferão β-1a	10 (17,5)	11 (10,1)	21 (12,7)
Interferão β-1b	1 (1,8)	6 (5,5)	7 (4,2)

Eficácia

Relativamente ao *outcome* primário, a probabilidade cumulativa de recaída confirmada à semana 96, foi de 0,53 (IC 95% 0,36–0,68) no grupo placebo e de 0,39 (0,29–0,48) no grupo da teriflunomida, sem diferenças significativas entre grupos (HR 0,66 [IC 95% 0,39–1,11]).

Uma análise pré-especificada do *endpoint* primário mostrou que a teriflunomida, em comparação com o placebo, aumentou o tempo mediano para o *outcome* combinado de primeira recaída clínica ou alta atividade RMN.

No final do período de dupla ocultação, a teriflunomida reduziu significativamente o número de lesões T1 Gd aumentadas por scan de ressonância magnética em 75% em comparação com placebo (RR (95% IC): 0,253 (0,1626; 0,505); $p < 0,0001$).

Em comparação com placebo, a teriflunomida reduziu significativamente o número de lesões T2 novas ou aumentadas por RM em 55% (RR (95% IC): 0,450 (0,285; 0,711); $p = 0,0006$).

Segurança

Os eventos adversos (EA) e os eventos adversos graves durante a fase de dupla ocultação foram semelhantes no grupo teriflunomida e no grupo placebo (88,1% *versus* 82,5% e 11,0% *versus* 10,5%), respetivamente. O tempo da fase de dupla ocultação foi mais longo para o grupo teriflunomida em comparação com o grupo placebo (tempo médio 660 *versus* 273 dias; média (SD) 488 (218) *versus* 362 (219) dias).

Os EAs reportados mais frequentemente no grupo da teriflunomida do que no grupo placebo, com uma diferença percentual de pelo menos 5% foram: nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, alopecia, parestesia, dor abdominal e aumento da creatina fosfoquinase. Seis doentes no grupo da teriflunomida apresentaram aumento da creatina fosfoquinase, dois deles graves (um dos quais relacionado com traumatismo).

Houve uma maior proporção de doentes com eventos adversos que requereram tratamento emergente levando à interrupção permanente do tratamento no grupo teriflunomida do que no grupo placebo (5,5% e 0%, respetivamente).

Não foram relatadas mortes na fase controlada por placebo do estudo TERIKIDS.

Tabela 1 - Resultados de segurança (fonte: referência 1).

	Placebo (n=57)	Teriflunomide (n=109)
Patients with any adverse event	47 (82%)	96 (88%)
Patients with any serious adverse event	6 (11%)	12 (11%)
Deaths	0	0
Adverse events leading to permanent treatment discontinuation	0	6 (6%)
Acute pancreatitis	0	2 (2%)
Affective disorder	0	1 (1)
Increased alanine aminotransferase	0	1 (1)
Hyperlipasaemia	0	1 (1)
Pulmonary tuberculosis	0	1 (1)
Adverse events occurring in ≥5% more patients treated with teriflunomide versus patients who received placebo		
Nasopharyngitis	5 (9%)	28 (26%)
Hair thinning*	7 (12%)	23 (21%)
Upper-respiratory-tract infection	6 (11%)	23 (21%)
Paraesthesia	1 (2%)	12 (11%)
Abdominal pain	1 (2%)	12 (11%)
Blood creatine phosphokinase increased†	0	6 (6%)

4. Qualidade da evidência submetida

O risco de viés do ensaio TERIKIDS *Study* foi avaliado, tendo sido classificado como moderado risco de viés.

Tabela XVIII - Avaliação do risco de viés do ensaio.

	Risco de viés					
Estudos	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de <i>outcome</i> incompletos	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Outros
TERIKIDS <i>Study</i>	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim

5. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional da teriflunomida na indicação “*tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos com esclerose múltipla surto-remissão (EM).*”

A evidência relevante corresponde ao estudo TERIKIDS, que não demonstrou superioridade da teriflunomida face a placebo no *outcome* primário pré-especificado (tempo até recaída).

Contudo, este ensaio apresenta limitações que reduziram o poder para detetar diferenças entre grupos, e não existem preocupações acrescidas de segurança, tendo sido considerado adequado face ao pedido de extensão pediátrica extrapolar os dados de eficácia dos estudos de doentes adultos.

É recomendado o financiamento da teriflunomida nesta indicação.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Relativamente ao *outcome* primário, a probabilidade cumulativa de recaída confirmada à semana 96, foi de 0,53 (IC 95% 0,36–0,68) no grupo placebo e de 0,39 (0,29–0,48) no grupo da teriflunomida, sem diferenças significativas entre grupos (HR 0,66 [IC 95% 0,39–1,11]).

- Uma análise pré-especificada do *endpoint* primário mostrou que a teriflunomida, em comparação com o placebo, aumentou o tempo mediano para o *outcome* combinado de primeira recaída clínica ou alta atividade RMN.
- No final do período de dupla ocultação, a teriflunomida reduziu significativamente o número de lesões T1 Gd aumentadas por scan de ressonância magnética em 75% em comparação com placebo (RR (95% IC): 0,253 (0,1626; 0,505); $p < 0,0001$).
- Em comparação com placebo, a teriflunomida reduziu significativamente o número de lesões T2 novas ou aumentadas por RM em 55% (RR (95% IC): 0,450 (0,285; 0,711); $p = 0,0006$).
- A mudança para o ensaio de extensão open-label devido a alta atividade na RM foi mais frequente que o antecipado (14 [13%] de 109 doentes no grupo sob teriflunomida group vs 15 [26%] de 57 doentes no grupo placebo), o que diminui o poder do estudo.
- Os eventos adversos (EA) e os eventos adversos graves durante a fase de dupla ocultação foram semelhantes no grupo teriflunomida e no grupo placebo (88,1% versus 82,5% e 11,0% versus 10,5%), respetivamente. O tempo da fase de dupla ocultação foi mais longo para o grupo teriflunomida em comparação com o grupo placebo (tempo médio 660 versus 273 dias; média (SD) 488 (218) versus 362 (219) dias).
- Os EAs reportados mais frequentemente no grupo da teriflunomida do que no grupo placebo, com uma diferença percentual de pelo menos 5% foram: nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, alopecia, parestesia, dor abdominal e aumento da creatina fosfoquinase. Seis doentes no grupo da teriflunomida apresentaram aumento da creatina fosfoquinase, dois deles graves (um dos quais relacionado com traumatismo).
- Houve uma maior proporção de doentes com eventos adversos que requereram tratamento emergente levando à interrupção permanente do tratamento no grupo teriflunomida do que no grupo placebo (5,5% e 0%, respetivamente).
- Não foram relatadas mortes na fase controlada por placebo do estudo TERIKIDS.

6. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional da teriflunomida na indicação *“tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos com esclerose múltipla surto-remissão (EM).”*

A evidência relevante corresponde ao estudo TERIKIDS, que não demonstrou superioridade da teriflunomida face a placebo no *outcome* primário pré-especificado (tempo até recaída).

Contudo, este ensaio apresenta limitações que reduziram o poder para detetar diferenças entre grupos, e não existem preocupações acrescidas de segurança, tendo sido considerado adequado face ao pedido de extensão pediátrica extrapolar os dados de eficácia dos estudos de doentes adultos.

É recomendado o financiamento da teriflunomida nesta indicação.

7. Avaliação económica

Procedeu-se a uma ACP entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Aubagio (teriflunomida) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

8. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional da teriflunomida na indicação *“tratamento de doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos com esclerose múltipla surto-remissão (EM).”*

A evidência relevante corresponde ao estudo TERIKIDS, que não demonstrou superioridade da teriflunomida face a placebo no *outcome* primário pré-especificado (tempo até recaída).

Contudo, este ensaio apresenta limitações que reduziram o poder para detetar diferenças entre grupos, e não existem preocupações acrescidas de segurança, tendo sido considerado adequado face ao pedido de extensão pediátrica extrapolar os dados de eficácia dos estudos de doentes adultos.

É recomendado o financiamento da teriflunomida nesta indicação.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS pelo Estado no preço do medicamento, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

9. Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report, TERIKIDS Study.
2. Titular de AIM, Dossier de Valor Terapêutico.