



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI  
A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
DOCUMENT INTERN 1721  
Ziua 31 Luna 01 Anul 2022

## PROCES VERBAL

Încheiat astăzi, 19.01.2022 în ședința Comisiei pentru soluționarea contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile OMS 861 / 2014 cu modificările și completările ulterioare.

La ședință iau parte:

### Membrii Comisiei pentru soluționarea contestațiilor:

- Farm. Pr. Roxana Dondera, ANMDMR
- Dr. Oana Ingrid Mocanu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate
- Florin Lăzăroiu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Daniela Lobodă, Departament Proceduri Europene, Compartiment Eficacitate și Siguranță Non – Clinică, ANMDMR
- Adrian-Stelian Dumitru, consilier Direcția politica medicamentului, a dispozitivelor și tehnologiilor medicale, Ministerul Sănătății

### Participanți la ședință din partea DAPP ELI LILLY & COMPANY (Ireland) Limited:

- Mihaela Matei, PRA
- Attila Fejer, GM
- Ruxandra Cernea, PRA
- Radu Nica, Medical
- Gabriela Voicu, Medical

### La întâlnire participă ca invitați din partea ANMDMR:

- Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU, Director Direcția Evaluare Tehnologii Medicale ANMDMR

### Date generale:

- 1.1. DCI: Ixekizumabum
- 1.2. DC: Taltz 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
- 1.3. Cod ATC: L04AC13
- 1.4. Data eliberării APP: 25 aprilie 2016
- 1.5. Deținătorul APP : Eli Lilly & Company (Ireland) Limited



1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

INDICAȚIE:

*Spondiloartrită axială*

*Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică)*

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat la terapia convențională.

*Spondiloartrită axială non-radiografică*

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondiloartrită axială non-radiografică, cu semne obiective de inflamație indicate de concentrațiile crescute de proteină C reactivă (PCR) și/sau de examenul imagistic prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), al căror răspuns la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.

**Contestația privește:**

Se contestă decizia ANMDMR nr. 1724/13.12.2021 și raportul de evaluare al Tehnologiilor medicale privind DCI DCI IXEKIZUMABUM și DC TALTZ : DCI menționat întrunește punctajul de includere condiționată 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, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1, codul G31d: Spondiloartrita axială.

Solicitantul a depus la dosar intenția de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

**Discuții:**

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu face o descriere pe scurt a situației analizate:

Medicamentul discutat este Taltz 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, dosar depus în data de 08.03.2021 cu nr. 5013, pentru Spondiloartrită axială, Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică) și Spondiloartrită axială non-radiografică.

Decizia de evaluare a fost emisă în data de 13.12.2021, compania contestă punctul 6 – costul terapiei, în care s-a comparat cu un alt inhibitor IL-17, secukinumab (DCI Cosentyx). Conform evaluării DETM au existat 2 segmente populaționale:

- Taltz este administrat într-o singură doză, calculul costurilor terapiei s-a făcut ca atare;
- pentru comparatorul Cosentyx, conform RCP-ului, din calculul costului terapiei reiese faptul că Taltz (Ixekimumabum) generează 60,78% costuri față de comparatorul



Cosentyx (Secukinumab), respectiv un impact bugetar pozitiv în cazul pacienților cu răspuns clinic adecvat, iar în cazul pacienților cu răspuns clinic inadecvat ce necesită dublarea dozei de Cosentyx, tratamentul cu Taltz generează 13,03 % economii, respectiv un impact bugetar negativ pentru perioada de calcul luată în considerare;

- RCP-ul Taltz menționează că, pentru pacienții care nu au răspuns adecvat la tratament, medicația se schimbă, se face switch pe altă moleculă – astfel, la non responderi, nu poate fi considerat ca și comparator.

Doamna Ruxandra Cernea menționează că, atât pentru Secukinumab, cât și pentru Ixekizumab, nu există împărțirea în RCP în responderi și non-responderi. Indicația este unitară, cele două diferențe se fac doar din dosare, astfel consideră că trebuie făcută comparația pe indicație și nu pe cele două subpopulații.

Subliniază faptul că procentul de pacienți tratați cu Secukinumab care au nevoie de escaladarea dozei este unul variabil. Există în literatură documentat faptul că aproape 60% dintre pacienții tratați cu Secukinumab au nevoie de escaladarea dozei. De asemenea, există pacienți în România care, datorită pandemiei Sars-Cov-2, au avut accesul limitat la serviciile medicale, astfel încât există posibilitatea ca un număr de pacienți care sunt în tratament cu 150 mg dar care la următoarea evaluare a medicului reumatolog, tratamentul va fi escaladat la 300 mg de Secukinumab; acest lucru nu s-ar întâmpla dacă ar fi pe tratament cu Ixekizumabum.

Conform Metodologiei de evaluare din cadrul Ordinul 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, punctul I. A. Punctul 23 compararea costurilor se face între cele 2 DCI-uri pe baza dozei maxime, dozei minime și dozei recomandate (DDD).

Având în vedere variabilitatea procentului de pacienți care au nevoie de escaladarea dozei de secukinumab de la 150 mg la 300 mg și faptul că pentru ixekizumab există doza unică de 80 mg, doamna Ruxandra Cernea consideră că această comparație trebuie făcută pe Designated Daily Dose (DDD), care este echivalentul dozei recomandate.

Astfel, comparația de cost pe DDD arată ca ixekizumab aduce economii la buget de 8%, față de secukinumab, administrat în doza medie.

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note	ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
L04AC10	secukinumab	10	mg	P		L04AC13	ixekizumab	2.9	mg	P	

DCI	Denumire comerciala	Concentratie (mg/ml)	Forma de ambalare	Pret cu amanuntul maximal cu TVA (RON)	DDD (mg/ml)	Pret/mg	Pret/DDD	Diferenta
secukinumab	Cosentyx	150	Cutie x 1 stilou preumplut	2516.81	10	16.78	167.79	
ixekizumab	Taltz	80	Cutie x 1 stilou preumplut	4258.56	2.9	53.23	154.37	-8%



Doamna Gabriela Voicu precizează că, în legătură cu eficacitatea ixekizumab, în 2 studii de fază 3 la pacienți cu spondiloartrită axială radiografică1 (studiul COAST-V și studiul COAST-W) și 1 studiu de fază 3 la pacienți cu spondiloartrită axială non-radiografică2 (studiul COAST-X) au fost evaluate următoarele scheme de administrare ale ixekizumab: 80 mg la 4 săptămâni și 80 mg la 2 săptămâni. În toate aceste studii s-a observat îmbunătățirea semnificativă a tuturor parametrilor evaluați la pacienții tratați cu ixekizumab; rezultatele au fost similare pentru ambele scheme de administrare, astfel încât s-a ales utilizarea în doza de 80 mg la 4 săptămâni pentru că administrarea la 2 săptămâni nu aduce un beneficiu suplimentar. Doamna Gabriela Voicu adaugă precizarea că și în RCP-ul produsului Secukinumab, la pacienții la care se administrează doza de 300 mg poate fi luată în considerare schimbarea terapiei.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu adaugă două precizări din Ordinul 861/2014: nota din subsolului Tabelului 4 spune că DDD se folosește în caz de fixed doze combination; în subsolul Tabelului 1 se menționează: calculul terapiei se face la prețul maximal cu TVA, în funcție de dozele și durata prevăzute în RCP pentru un an calendaristic și, în cazul în care există doză de inițiere și doză de consolidare, se mărește durata de la 1 an la 3 ani.

Doamna Ruxandra Cernea explică alegerea modalității de calcul: nu a putut fi făcut un calcul între numărul pacienților care au nevoie de 150 mg / 300 mg, care migrează de la o categorie la alta. Aceste procente variază foarte mult, astfel s-a considerat DDD-ul ca fiind cea mai bună metodă prin care se poate face comparația.

Doamna Daniela Lobodă, Președintele Comisiei, menționează că a analizat raportul, își exprimă opinia care se aliniază celei a evaluatorilor DETM: produsul evaluat Talz - în posologia acestui medicament se precizează că terapia se oprește la pacienții care nu răspund la tratament, așadar calculul terapiei față de doza dublă de Cosentyx nu își are rostul → evaluarea DETM este obiectivă.

Doamna Ruxandra Cernea adaugă: există acest stoc al tratamentului; și pentru Secukinumab se menționează în RCP că se va opri tratamentul în momentul în care sunt considerați non-responderi, chiar la 300 mg. Spre deosebire de Secukinumab, pentru Ixekizumabum este menținut pe tratament într-o singură doză, o singură injecție. Deși nu există niciun studiu clinic în acest sens, nu se consideră că Ixekizumabum ar avea o pierdere a răspunsului terapeutic mai rapidă decât Secukinumab → Ixekizumabum în doză unică trebuie comparat cu Secukinumab în doză de 150 mg și Secukinumab în doză de 300 mg ca un produs totalitar.

Doamna Daniela Lobodă amintește că aceste răspunsuri clinice inadecvate sunt date imunogenitatea produselor, medicii își conduc terapia pe testele de inflamație, nu se fac teste de imunogenitate pentru fiecare pacient, tocmai de aceea acest procent este variabil – între 0 și 60%.

Doamna Mihaela Matei menționează că trebuie aplicată legea - Ordinul 861/2014, aici este definit comparatorul, aceeași indicație cu Secukinumab, dar trebuie luat în considerare și protocolul,



care permite creșterea dozei de la 150 mg la 300 mg în ambele indicații. Taltz trebuie comparat cu doza aprobată în protocolul terapeutic - de 300 mg – procent de pacienți care are nevoie de 300 mg – 60%.

Cererea DAPP este: comisia să recunoască Secukinumab ca și comparator conform legii și comparația trebuie făcută cu costul maxim plătit de CNAS.

Doamna Daniela Lobodă concluzionează: Secukinumab este comparator până la non-responderi, comparația trebuie făcută cu grupuri de pacienți comparabile.

Domnul Attila Fejer intervine în discuție: costul / pacient poate fi cel de la 150 mg sau cel de la 300 mg, tocmai pentru că nu se cunoaște % de pacienți care au nevoie de o anumită doză nu este corect să se facă comparația de costuri exclusiv cu doza mai mică, este nevoie de o stabilire a unei doze medii într-o variantă argumentată științific, doză la care va deconta CNAS. Doamna Ruxandra Cernea precizează că este o medie ponderată teoretic a costurilor.

Doamna Oana Ingrid Mocanu completează: în prevederile Ordinul 861/2014 se precizează: costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată, același segment populațional cu medicamentul evaluat. Nu se precizează nicăieri în Ordinul 861/2014 despre doză medie / doză maximă. Pentru că nu știm în acest moment câți pacienți au nevoie de 300 mg, propune să se ceară un punct de vedere și Comisiei de specialitate pentru a avea o pondere a acestor pacienți care au nevoie de 300 mg.

#### **Concluzie:**

Comisia de soluționare a contestației admite contestația DAPP și recomandă

- A) solicitare punct de vedere Comisia de specialitate Reumatologie din cadrul Ministerului Sănătății cu privire la pacienții cu răspuns clinic inadecvat pentru Secukinumab pe datele naționale care necesită dublarea dozei la 300 mg + perioada de menținere pe doza de 300 mg.
- B) Recomandare calcul impact bugetar ponderat (pacienți cu răspuns adecvat + pacienți cu răspuns inadecvat) la secukinumab în funcție de răspunsul comisiei de specialitate.