



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
Str. Av. Sănătescu, nr. 48, Sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)



## PROCES VERBAL

Încheiat astăzi, 10.11.2021 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 politică medicamentului, a dispozitivelor și tehnologiilor medicale, Ministerul Sănătății

**Participanți la ședință din partea DAPP:**

- Cristina Barbu, Country Head Takeda România
- Nicolae Fotin – Consultant
- Stanescu Marilena – Head of Market Access Takeda
- Vlad Negulescu – Consultant
- Anton Aldea, Takeda România

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

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

**Date generale:**

- 1.1. DCI: Lanadelumabum
- 1.2. DC: Takhzyro 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
- 1.3. Cod ATC: B06AC05



1.4. Data primei autorizări: 22 noiembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: nouă

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

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj 131.737,77 lei

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică 65.868,885 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Takhzyro 300 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

#### Indicație terapeutică

Takhzyro este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani.

#### Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 300 mg lanadelumab, la interval de 2 săptămâni. La pacienții care sunt în stare stabilă și nu mai prezintă episoade în timpul tratamentului poate fi luată în considerare o reducere a dozei la 300 mg lanadelumab la interval de 4 săptămâni, în special la pacienții cu o greutate redusă.

#### Durata medie a tratamentului

Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Contestația privește: Decizia Presedintelui ANMDMR nr. 899/14.07.2021 privind neinclusiunea DCI Lanadelumabum, denumire comercială Takhzyro 300 mg, forma farmaceutică soluție injectabilă, concentrația 300 mg pentru indicația „prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani” în *Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără prescripție medicală, în sistemul de asigurări de sănătate, precum și denumirilor comune internaționale corespunzătoare medicamentelor, care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate.*

#### Discuții:

Domnul Nicolae Fotin reia pe scurt câteva puncte din contestația depusă:



- Aplicație depusă în anul 2020, evaluare finalizată în anul 2021 prin Decizia 899 / iulie 2021, contestată, care face obiectul întâlnirii .
- Concluzia evaluării nr. 19256 a prevăzut: *Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Lanadelumabum nu întrunește punctajul de includere 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.*
- Indicația Takhzyro: este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de peste 12 ani.
- Aplicația a urmărit criteriile tabelului nr. 7 din Ordinul 861 / 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 cu modificările și completările ulterioare, respectiv Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă.
- În cererea depusă de DAPP au fost adresate ambele criterii, atât faptul că este vorba despre un tratament pentru o boală rară, cât și faptul că DCI-ul se adresează unei patologii pentru care nu este comparator relevant în Listă.
- Luând în considerare definiția comparatorului stabilită prin Ordinul 861 / 2014 și raportul de evaluare, DAPP consideră că DCI-ul nu are comparator relevant în listă pentru acest produs, pentru că în programul național de boli rare există aprobate, cu protocoale de prescriere două DCI-uri unice, și anume: Icatibantum și Inhibitorul de esterază C1. Icatibantum este indicat pentru tratamentul simptomatic al crizelor de AEE la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste, la Inhibitorul de esterază C1 motivarea evaluatorului de respingere a cererii a fost legată de prevenția de rutină, menționată în protocolul de prescriere. Este vorba de produsul aceleiași companii – Cinryze, pe care evaluatorul ANMDMR l-a considerat comparator relevant; evaluarea acestui produs a fost efectuată în 2019 și finalizată cu Decizia nr. 645 cu includere necondiționată cu indicația: *tratamentul și prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem ereditar și prevenția de rutină a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste) cu crize severe și recurente de angioedem ereditar care prezintă intoleranță la tartaratele orale preventive sau sunt insuficient protejați de acestea sau la pacienții a căror stare este inadecvat controlată prin tratamente de fază acută aplicate în mod repetat.* Astfel, nu se face nicio referire legată de prevenția de rutină. Prin extinderea protocolului și adăugarea în protocol unei indicații – indicația pentru Cinryze stabilește o ordine în care el poate fi utilizat în prevenția de



rutină, atunci când tratamentele preventive orale care nu sunt în listă sau la pacienții a căror stare este inadecvat controlată prin tratamente de fază acută, plasează Cinryze ca tratament de linia a doua pentru prevenția de rutină a cazurilor de engioedem.

– Consideră astfel că produsul Takhzyro nu are comparator în Listă pentru că acesta are indicație de primă intenție în prevenția de rutină;

– În ceea ce privește raportul de evaluare și decizia eliberată de ANMDMR pentru acest segment de prevenție de rutină, se constată că evaluarea nu s-a făcut pe acest segment pentru Cinryze, recomandarea raportului ANMDMR este aceea de a propune protocol pentru tratamentul fazelor acute și pentru prevenția pre-procedurală.

– Evaluările făcute de HAS urmăresc aceeași linie, Cinryze fiind linia a doua, nu linia I.

– Consideră astfel că a fost legiferată prin protocol utilizarea și prescrierea off-label a unui produs, chiar dacă este vorba despre un produs al aceleiași companii.

– Alt punct: chiar dacă evaluatorul a considerat că există un comparator în Listă pentru această alternativă terapeutică, a alocat din start 0 puncte fără să țină cont de celălalt criteriu al tabelului 7, respectiv încadrarea în tratament pentru o boală rară. Acest aspect a fost menționat în cerere, în perioada celor 7 luni de evaluare nu a fost primită nicio cerere din partea ANMDMR de completare.

– Cererea este de a reevalua aplicația, de a corecta protocolul de prescriere, de a reveni asupra deciziei de includere în Listă.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu reia precizarea referitoare la protocol pentru care punctele a, b și c se referă la toate situațiile: rutină, fazele acute și pre-procedural. Completează prin următoarele: tabelul 7, completat prin Ordinul 1353 din iulie – este vorba despre tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică. Raționamentul evaluatorului: dacă există comparator pertinent, punctajul se dă 0 pentru că DCI-ul nu a fost încadrat pe tabelul 4, ci pe tabelul 7, chiar dacă pe boală rară 5/10,000.

Domnul Nicolae Fotin explică modalitatea DAPP de înțelegere a acestui tabel: acesta face referire la două tipuri de boli: bolile rare **sau** orice altă boală ale cărei stadii evolutive fac ca DCI să fie singura alternativă terapeutică. Astfel, conjuncția SAU are rol de conjuncție corelativă.

Domnul Vlad Negulescu precizează că așa a fost scris tabelul nr. 7, conjuncția SAU are aici rol corelativ, acest tabel a fost creat cu referire la două lucruri total distincte. Așadar, evaluarea trebuie făcută pe boală rară. Takhzyro este și o boală rară, este și singura alternativă terapeutică; protocolul de prescriere și decontare, așa cum a fost trimis de către Comisia de Specialitate, își depășește RCP-urile produselor. Există un Inhibitor de esterază C1 pe piață - BERINERT de 2000/3000 UI, acesta are o indicație de prevenire a atacurilor de angioedem ereditar, însă nu are preț – are preț doar BERINET de 500 UI, care nu are această indicație. Este de părere că protocolul primit de la Comisia de Specialitate trebuie corelat cu RCP-urile produsului; punctul C este în plus, nu există un comparator, protocolul este mult prea larg față de indicațiile din RCP.



Domnul Nicolae Fotin menționează că evaluarea Cinryze nu face referire la atacurile de rutină, decizia face referire doar la faza acută și prevenție pre-procedurală.

Domnul Vlad Negulescu precizează că BERINERT a fost evaluat doar pe concentrația de 500 UI, care nu are indicație de prevenire a atacurilor de angioedem ereditar.

Doamna Oana Ingrid Mocanu confirmă că în Listă este BERINERT de 500 UI, a fost evaluat de ANMDMR. Legat de evaluare, înțelegerea comisiei privind Tabelul 7 este diferită – atât pentru boli rare, cât și pentru orice altă boală ale cărei stadii evolutive fac ca DCI să fie singura alternativă terapeutică, tabelul 7 se aplică numai pentru acele medicamente pentru care nu există comparator în listă. Se apreciază că este necesar să se ceară punctul de vedere al Comisiei de specialitate cu privire la comparatorul relevant în listă la acest moment.

Domnul Nicolae Fotin consideră că produsul nu are indicație terapeutică similară, produsul a fost inclus în protocol prin extinderea deciziei de evaluare HTA, aspectele de includere a unei indicații în protocol nu sunt acoperite.

Doamna Oana Ingrid Mocanu consideră că ANMDMR trebuie să verifice modul în care a fost evaluat produsul Cinryze, pentru că în tabelul de indicații a fost precizată și prevenția de rutină a episoadelor de angioedem; titlul este diferit de indicații, doze.

Domnul Nicolae Fotin consideră că evaluarea Cinryze a fost corect făcută de ANMDMR, în raport cu RCP-ul produsului, recomandarea și decizia urmează indicația, problema este că trebuia exclusă prevenția de rutină din protocol: indicație neaprobată pentru prima linie de tratament și evaluarea HTA nu a cuprins indicația de prevenție de rutină. Problema a fost la interpretarea comisiilor de specialitate și includerea în protocol a unei indicații neacoperite. În raport a fost reluat protocolul, cu cele 3 indicații, doamna Oana Ingrid Mocanu consideră că ar fi trebuit sesizată problema din protocol de către DAPP. Domnul Nicolae Fotin menționează că protocolul a apărut la 4 luni după depunerea cererii în discuție.

Domnul Vlad Negulescu precizează că ar fi de dorit ca astfel de situații pot fi evitate printr-o comunicare mai bună.

Doamna Daniela Lobodă consideră Cinryze comparator relevant, cât timp există în protocol pentru tratamentul de rutină. Recomandă să fie depus dosar pe tabelul 4, cu DCI nou în listă.

Doamna Daniela Lobodă menționează că se va discuta această situație, se va lua o decizie.

Doamna Oana Ingrid Mocanu verifică în listă, există Cinryze de 500 UI; în RCP-ul produsului aprobat de EMA este indicație de prevenție de rutină a episoadelor de angioedem, de linia a IIa. Va trebui cerut un punct de vedere Comisiei de specialitate.

Domnul Nicolae Fotin consideră că reevaluarea dosarului Takhzyro ar duce la modificări și în protocol. De asemenea, consideră că evaluarea trebuie să aibă loc la nivelul ANMDMR.



Doamna Felicia Ciulu-Costinescu conluzionează: DAPP va primi procesul verbal al ședinței.

**Concluzii:**

Comisia de soluționare a contestațiilor a admis contestația deținătorului autorizației de punere pe piață.

Votul a fost pozitiv cu următoarele condiții

Reanalizarea dosarului, a raportului de evaluare și a deciziei ANMDMR pentru medicamentul Cinryze în indicația din protocolul terapeutic: prevenția de rutină a episoadelor de angioedem ereditar, linia II de tratament, și anume

- Dacă cererea DAPP nu a vizat prevenția de rutină, nu există comparator relevant => se va evalua DCI Lanadelumabum pe tabelul nr. 7
- Dacă cererea DAPP aferentă medicamentului Cinryze a vizat și prevenția de rutină evaluarea pe tabelul nr. 7 se va face după obținerea unui punct de vedere al comisiei de boli rare din cadrul Ministerului Sănătății cu privire la comparatorul relevant.

În conformitate cu elementele de mai sus, se dispune refacerea raportului de evaluare.