



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

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA DOCUMENT INTERN 20849 Ziua 25 Luna 11 Anul 2021

PROCES VERBAL

Încheiat astăzi, 11.11.2021 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 *[Signature]*
- Dr. Oana Ingrid Mocanu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate *[Signature]*
- Florin Lăzăroiu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate *[Signature]*
- Dr. Daniela Lobodă, Departament Proceduri Europene, Compartiment Eficacitate și Siguranță Non – Clinică, ANMDMR *[Signature]*
- Adrian-Stelian Dumitru, consilier Direcția politica medicamentului, a dispozitivelor si tehnologiilor medicale, Ministerul Sănătății *[Signature]*

Participanți la ședință din partea DAPP-NOVARTIS:

- Nona Chiriac – Head of Patient Access and Public Affairs
- Gabriela Laura Moraru – Medical Therapeutic Area Head
- Mihaela Stoican – Senior Patient Access Manager
- Livia Bucatica – Patient Access and Public Affairs Manager
- Dan Minoiu – Avocat, Mușat & Asociații

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: Siponimod
- 1.2. DC: Mayzent 0,25 mg si 2 mg comprimate filmate
- 1.3 Cod ATC: LO4AA42
- 1.4. Data eliberării APP: 13.01.2020
- 1.5. Deținătorul de APP: Novartis Pharma Services România SRL



1.6. Tip DCI: nouă

INDICAȚIE

– tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Contestația împotriva:

– Deciziei ANMDMR nr.1463/26.10.2021 privind evaluarea tehnologiilor medicale efectuată de ANMDMR în anul 2021 pentru medicamentul MAYZENT 0,25 mg comprimate filmate (DCI Siponimod), pentru indicația: *tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii;*

– *Raportului de evaluare a tehnologiilor medicale aferent Deciziei, întocmit de ANMDMR pentru DCI Siponimod în baza dosarului de evaluare a tehnologiilor medicale nr. 3262 din 09.02.2021, a cărui concluzie este:*

“Conform O.M.S. nr. 861/2014, 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, medicamentul cu DCI Siponimod indicat în „, tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii,, întrunește condițiile 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.”

Discuții:

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu începe discuțiile prin sumarizarea situației discutate: DCI: Siponimod, indicație - tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii; decizia s-a dat în data de 26.10.2021, după care s-a revenit de către ANMDMR cu o erată (forma farmaceutică – rezolvată), se discută astăzi numai punctul 4.2. - remisia, pe care evaluatorul nu a luat-o în considerare deoarece nu a reperat-o în rapoartele instituțiilor după care se notează punctajul scorecard.

Doamna Nona Chiriac argumentează cererea DAPP ca decizia să fie de includere necondiționată în Listă:

– Acesta este singurul medicament adresat acestei categorii de pacienți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS), cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii. Sunt mai multe terapii (incluse în Lista de condiționate /



necondiționate) disponibile acestor pacienți, totuși, niciuna dintre aceste terapii nu are această indicație.

- Sunt 2 tipuri de argumente aduse în discuție în legătură cu punctul 4.2.:
 - Argumente medicale – au fost aduse în Contestație șase argumente;
 - Argumente ce țin de procedura de aplicare a legii

Doamna Laura Moraru menționează că scleroza multiplă este o boală cronică și severă, debut la adultul tânăr care se caracterizează printr-o evoluție progresivă, cu potențial invalidant. Această formă secundar progresivă apare la un subgrup de pacienți cu scleroză multiplă, după mai mulți ani de evoluție. Datorită progresiei dizabilității, care este atât motorie, cât și cognitivă, pacientul va necesita asistență pentru îndeplinirea activităților de zi cu zi. Pentru evaluarea și monitorizarea progresiei dizabilității în scleroza multiplă, medicii neurologi folosesc scala EDSS, validată la nivelul comunității științifice. Orice creștere a valorilor EDSS este reflectată prin modificări substanțiale ale funcțiilor neurologice: o creștere de 0,5 pentru un pacient care merge cu un baston înseamnă că în perioada următoare va merge cu un cadru.

Studiul Expand în care au fost înrolați peste 1600 pacienți cu diagnosticul confirmat de scleroză multiplă secundar progresivă, Siponimod a demonstrat că încetinește evoluția progresiei bolii spre stadii mai avansate, cu durată mai mare de 3 luni de zile. Scorul EDSS a fost monitorizat regulat la intervale de 3 luni, s-a observat că progresia confirmată a dizabilității, atât la 3 luni, cât și la 6 luni, este semnificativ întârziată la pacienții tratați cu Siponimod versus placebo. Această progresie confirmată a dizabilității a fost confirmată prin creșterea valorilor EDSS față de valorile inițiale. La pacienți care au forma activă de boală, așa cum este și indicația EMA pentru Siponimod, riscul de progresie confirmată a dizabilității la 3 luni a fost cu 31% mai mic la pacienți tratați cu Siponimod versus placebo, iar riscul de progresie la 6 luni de zile a fost cu 37% mai mic în brațul tratat cu Siponimod versus placebo. Sunt disponibile și alte date care dovedesc faptul că Siponimod încetinește progresia dizabilității pentru pacienții cu forma secundară progresivă. Exemplu – dizabilitate cognitivă: date la 24 de luni arată că pacienții tratați cu Siponimod au rezultate superioare la testele cognitive față de cei tratați cu placebo; din punct de vedere imagistic: la 2 ani, volumul leziunilor pentru pacienții tratați cu Siponimod este mai mic decât la pacienții tratați cu placebo.

Faza de extensie a studiului Expand este în derulare, vor fi date până la 7 ani de zile. Datele existente deja, până la 5 ani de zile, confirmă rezultatele inițiale care au fost depuse și în dosar: 75% dintre pacienții care au intrat în faza de extensie continuă tratamentul cu Siponimod, ceea ce este o dovadă că efectul se menține în timp.

Din punct de vedere al faptului că este singura alternativă terapeutică, doamna Laura Moraru subliniază că doar Inetrferonul1b este indicat pentru forma secundar progresivă, Siponimod are indicația pentru forma secundar progresivă cu recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii. Interferonul este considerat ca medicament cu eficacitate moderată în scleroza multiplă, nu face parte din categoria medicamentelor cu eficacitate înaltă.



Studiu Expand – 2/3 din pacienți erau deja trecuți prin tratament cu Interferon, fără eficiență.

Doamna Nona Chiriac menționează că în acest studiu este vorba despre pacienți deja tratați și care nu au avut rezultate cu alt tratament.

Domnul Dan Minoiu menționează care sunt precizările cuprinse în Tabelul 7: este vorba despre DCI-uri noi sau DCI-uri compensate pentru care tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul determină oprirea evoluției bolii în stadii avansate pe o perioadă mai mare de 3 luni. Acesta a fost introdus prin OMS 1353 / 2020, atunci Ministerul a explicat de ce introduce criteriul 4.2 în Tabelul 7. După cum este menționat și în cotestația depusă,

Ordinul Ministerului Sănătății nr. 861/2014 prevede în mod expres acordarea unui punctaj de 10 puncte pentru DCI-urile care îndeplinesc criteriul de evaluare 4.2. din Tabelul nr. 7, respectiv „DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) **determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni”.**

conform Ordinului Ministerului Sănătății nr. 861/2014, Subscrisa am depus la ANMDMR cererea pentru evaluarea tehnologiilor medicale și documentația aferentă din care rezultă inclusiv faptul că DCI siponimod îndeplinește criteriul de evaluare 4.2., conform căruia tratamentul determină oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni;

Doamna Daniela Lobodă, președinte al Comisiei, menționează că a analizat datele prezentate și consideră că este îndeplinit criteriul 4.2., DAPP pentru DCI în discuție Siponimod va primi cele 10 puncte. Dacă aceste informații există în EPAR, odată cu autorizarea medicamentului și compania a făcut un studiu care are end point evoluția progresiei bolii la 3 sau 6 luni, chiar dacă față de placebo, se vor primi cele 10 puncte. Evaluarea EUnetHTA este o evaluare mai laborioasă, deși Ordinul nu spune că trebuie luate doar aceste evaluări (EUnetHTA, NICE) în calcul, acestea dau informații penste pe a obținut DAPP odată cu dezvoltarea medicamentului.

Doamna Nona Chiriac menționează că în aceste studii au fost preluate rezultate din studiile expand și sunt prezentate date privitoare la întârzierea progresiei la 3 sau 6 luni.

Doamna Oana Ingrid Mocanu concluzionează că se vor analiza și datele EUnetHTA, EPAR, NICE, RCP și cele 3 instituții.



Concluzie: Comisia de solutionare a contestatiilor a admis contestatia detinatorului autorizatiei de punere pe piata si a recomandat:

- Reevaluarea punctajului acordat la punctul 4.2 in acord cu evaluarea EUNetHTA, RCP si studiile clinice preautorizare;
- Refacerea raportului de evaluare si Decizia aferenta DCI Siponimod.