



PROCES VERBAL

încheiat pentru Ședința Comisiei pentru soluționarea
contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu
modificările și completările ulterioare, desășurată în data de 05.12.2023

Participanți la ședință:

Comisia pentru soluționarea contestațiilor

Președinte: Daniela Lobodă, medic primar, Direcția Proceduri Europene, din cadrul A.N.M.D.M.R.

Membri: Roxana Dondera, Farm. Pr., Director Direcția Farmacovigilență și Managementul Riscului din cadrul A.N.M.D.M.R.

Oana Ingrid Mocanu, medic, Director Direcția Farmaceutică Clawback Cost Volum, C.N.A.S.

Reprezentanții Deținătorului Autorizației de Punere pe piață din România:

1. Nona Chiriac, medic, Director General Novartis
2. Dan Minoiu avocat, reprezentant al companiei Novartis
3. Alexandru Diniță, Director Medical Novartis

Invitat din partea companiei Novartis

Prof. Dr. Dan Dobreanu, cardiolog

Reprezentanții ANMDMR – fără drept de vot:

Felicia Ciulu – Costinescu, Dr. Farm. Pr., Coordonator DETM

Mihaela Lavinia Popescu, medic sp.

Cristina Ligia Tuțu, Farm., Expert gr. IA

Subiect: *Contestație la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 469 / 09.05.2023 de neinclusiune în Listă a medicamentului cu DCI Combinații (Sacubitrilum+Valsartanum) aferentă dosarului cu nr. 17303/ 25.11.2022*

DCI: Combinații (Sacubitrilum+Valsartanum)

DC: Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate

Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate

Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate



INDICAȚIE: Entresto este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeecție redusă.

În deschidere doamna Coordonator DETM Felicia Ciulu-Costinescu amintește denumirea medicamentului, nr. și data Deciziei, indicația medicamentului supus evaluării.

Doamna Coordonator DETM prezintă motivul contestației invocat de către compania Novartis, acesta fiind reprezentat de alegerea tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, tabel considerat necorespunzător pentru evaluarea medicamentului cu DCI Combinații (Sacubitrilum+Valsartanum) de către DETM, întrucât medicamentul supus evaluării nu este singura alternativă terapeutică, în opinia DETM, dar pe care compania l-a considerat a fi corespunzător pentru evaluarea medicamentului Entresto.

Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor, Dr. Daniela Lobodă precizează că medicamentul cu DCI Combinații (Sacubitrilum+Valsartanum) există în Listă, fiind inclus în Sublista C, medicamentele din lista C asigurând accesul gratuit al pacienților la terapie. Dr. Daniela Lobodă amintește că unul dintre aspectele menționate de către companie în contestația depusă a fost că accesul la terapie este limitat.

Doamna Dr. Nona Chiriac precizează că în cererea de evaluare depusă ca parte a dosarului Entresto, compania a solicitat în vederea includerii necondiționate în Listă reevaluarea medicamentului cu DCI Combinații (Sacubitrilum+Valsartanum) pentru tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeecție redusă, conform criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din OMS 861/2014 actualizat, pentru situația în care Entresto este singura alternativă terapeutică la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție redusă care rămân simptomatici în pofida tratamentului cu inhibitori ai sistemului de renină angiotensină sau sartani. A fost depusă la dosar atât opinia Comisiei de Specialitate a Ministerului Sănătății, cât și opinia Societății Române de Cardiologie care atestă că Entresto este singura alternativă terapeutică. Actual, medicamentul cu DCI Combinații (Sacubitrilum+Valsartanum) este în cost-volum, însă această situație determină o limitare a accesului pacienților la terapie cu Entresto. Ultimele date obținute între anii 2017 - 2022 de la Școala de sănătate publică evidențiază următoarele aspecte:

- populația spitalizată a scăzut ușor post-pandemic;
- nr. pacienților cu dg. de insuficiență cardiacă a rămas constant, reprezentând 15% din totalul pacienților spitalizați;
- deși numărul de pacienți spitalizați scade, numărul de decese intraspitalicești crește;
- 32% -33% dintre decesele intraspitalicești se datorează insuficienței cardiace cronice.



Insuficiența cardiacă cronică este o boală foarte gravă și cu tot tratamentul disponibil, situația nu este foarte mult îmbunătățită. Conform recomandărilor ghidului societății europene de cardiologie din 2021, pacientul cu insuficiență cardiacă trebuie tratat cu toți cei 4 piloni: IECA sau ARNI, beta blocant, antagonist de receptor mineralocorticoid, inhibitor SGLT-2.

Cu toate că există această recomandare de a utiliza cei 4 piloni, sunt studii care arată că rata de utilizare a claselor de medicație recomandate de ghiduri (ACEI/ARNI, BB, MRA, SGLT2i), analizate individual, a crescut la nivel internațional, în schimb rata de utilizare asociată a tuturor celor 4 clase rămâne la un nivel foarte redus, aproximativ 1%. Dintre cele 4 clase de medicamente, una este compensată condiționat și 3 sunt rambursate necondiționat în România. Populația de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă cuprinde 2 subgrupuri populaționale: pacienți pentru care tratamentul cu IECA asigură controlul simptomelor și pacienți care rămân simptomatici în pofida tratamentului cu IECA. Pentru cea de-a doua categorie de pacienți, nu există alternativă terapeutică și pentru acești pacienți compania a solicitat evaluarea medicamentului Entresto, conform criteriilor de evaluare specificate în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Precizăm că în dosarul depus de Compania Novartis pentru reevaluare pe tabelul 7 la rubrica indicație terapeutică este menționată toată indicația medicamentului Entresto și anume tratamentul insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție scăzută și nu subgrupul populațional menționat în ședința și anume pacienți insuficient controlați terapeutic cu un IECA.

Domnul Dr. Alexandru Diniță precizează că Ghidul european de cardiologie prezintă ca o recomandare de clasa I, nivel A, înlocuirea IECA cu ARNI (Entresto).

Doamna Dr. Nona Chiriac menționează că pentru Entresto, vânzările sunt la nivelul zecilor de mii prin raportare la datele de vânzare ale celorlalte 4 clase de medicamente care au unități de vânzare de ordinul sutelor de mii. Desigur că cele 4 clase de medicamente sunt folosite la o categorie mai extinsă de pacienți, inclusiv pentru alte indicații, ca de exemplu tratamentul HTA. Însă situația dezavantajoasă a medicamentului Entresto a rezultat ca urmare a faptului că inițierea acestei terapii se face în spital, iar prescrierea se face în ambulator. Cu inițierea este o problemă, tocmai pentru că medicamentul este în cost-volum. Probabil clinicienii pot să argumenteze mai mult privind acest aspect. Comparativ cu Entresto, medicamentul cu DCI Dapagliflozinum, în prezent inclus necondiționat în Listă, a primit aprobare EMA la 5 ani după Entresto pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice.



Cu toate acestea, ar trebui să existe o practică uniformă și să existe posibilitatea de a aplica pe tabelul nr. 7 din OMS 861/2014 actualizat pentru a obține o rambursare necondiționată în Listă pentru segmentul de pacienți acoperit de indicația Entresto pentru care nu există alternativă terapeutică. Având în vedere atât definiția comparatorului din OMS nr. 861/2014 actualizat, cât și indicația medicamentului Entresto, compania a solicitat un punct de vedere din partea Comisiei de Specialitate a Ministerului Sănătății precum și a Societății Române de Cardiologie privind existența unei alternative terapeutice pentru Entresto. Ambele puncte de vedere menționează același răspuns. Din perspectiva beneficiilor clinice specifice, a timpului de apariție și a magnitudinii beneficiului clinic, vizibil direct sau în combinații cu alte clase terapeutice, nu există alternativă terapeutică pentru ARNi (sacubitril /valsartan) la pacienții cu ICFER. În acest context, a fost invitat domnul profesor Dobreanu pentru a putea oferi mai multe detalii privind punctul de vedere transmis companiei.

Profesorul Dan Dobreanu precizează că insuficiența cardiacă este o patologie cu implicații medicale și sociale deosebit de importante. În mod paradoxal, este singura boală a cărei incidență și prevalență crește continuu. Acesta este prețul pe care îl plătim pentru că tratăm mai bine celelalte boli, inclusiv insuficiența cardiacă, pacienții supraviețuind mai mult, dar în schimb, se încarcă sistemul de sănătate cu o patologie cronică, nevindecabilă și care presupune tratament de lungă durată. Tratamentul insuficienței cardiace trebuie să fie maximal și inițiat cât mai precoce. Există un studiu recent, Strong ICEF, care demonstrează beneficiul unei terapii maxime și precoce pentru IC, în ceea ce privește mortalitatea și nevoia de spitalizare a acestor pacienți. Acei piloni de tratament trebuie introduși cât mai repede, cât mai intensiv în schema terapeutică a pacienților. Ghidul european spune că se începe tratamentul cu un IECA, iar dacă răspunsul nu este suficient și pacientul rămâne în continuare simptomatic, se recomandă înlocuirea IECA cu combinația sacubitril/valsartan, recomandarea fiind indicație de clasă I, care este echivalentul cuvântului „trebuie”. Această recomandare se bazează pe un studiu solid, PARADIGM, oprit prematur tocmai datorită beneficiilor demonstrate. Rezultatele acestui studiu au arătat că prin raportare la IECA, combinația sacubitril/valsartan, determină reducerea mortalității cardiovasculare cu 20%, absolut impresionantă, raportată la epoca modernă a tratamentului insuficienței cardiace, în care pacienții beneficiază de tratament cu celelalte clase terapeutice. Prin urmare, combinația sacubitril/valsartan nu este o alternativă la IECA, ci este un înlocuitor al IECA într-o situație clinică foarte bine precizată: *pacientul cu IC tratat maximal și care nu are răspuns suficient cu IECA.*



Teoretic din punct de vedere al mecanismelor de acțiune, IECA și sacubitril/valsartan fac același lucru, însă beneficiul pe mortalitate cardiovasculară înseamnă 20% în plus cu Entresto. Prin urmare, tratamentul intensiv al IC trebuie să fie în această direcție. Tratamentul IC trebuie să cuprindă cei 4 piloni, însă terapie se începe în Europa cu IECA, deși în SUA se acceptă ca de la început să se administreze combinația sacubitril/valsartan. Dacă pacientul cu IC și cu fracție de ejeție redusă nu răspunde suficient, există indicație de clasă I, pentru înlocuirea IECA cu sacubitril/valsartan.

Unul dintre reprezentanții ANMDMR îl întreabă pe domnul profesor Dan Dobreanu, care are și calitatea de Vicepreședinte al Comisiei de Specialitate Cardiologie a Ministerului Sănătății dacă, raportat la protocolul actual pentru IC, există o limitare în a folosi medicamentul în modul în care l-a expus compania.

Profesorul Dan Dobreanu precizează că din punct de vedere științific nu există o limitare. Protocolul elaborat de către Comisia de Cardiologie și actualizat permite utilizarea în conformitate cu recomandările din ghid. Protocolul respectă indicațiile de bună practică existente la ora actuală. Ideea este să existe accesul pacientului la medicamentul respectiv.

Doamna Dr. Daniela Lobodă îl întreabă pe domnul profesor, dacă Entresto poate fi înlocuit cu Forxiga.

Profesorul Dan Dobreanu răspunde negativ și precizează că nu există nicio legătură între cele 2 medicamente, acestea aparținând de 2 clase diferite, iar ghidul recomandă utilizarea celor 4 piloni ai tratamentului, reprezentați de: IECA sau ARNi, beta blocant (BB), medicament antialdosteronic (spironolactona cel mai frecvent), inhibitor de SGLT2 (dapagliflozin sau empagliflozin). Prin urmare, un inhibitor de SGLT2 nu poate înlocui ARNi, ci trebuie obligatoriu asociate în tratamentul IC. Aceste medicamente au mecanisme de acțiune diferite în cadrul aceleiași indicații.

Avocatul Dan Minoiu subliniază că domnul profesor a specificat că protocolul permite din punct de vedere științific administrarea tratamentului cu Entresto și îi adresează întrebarea privind existența vreunui impediment în a evalua medicamentul Entresto pentru segmentul populațional din cadrul indicației reprezentat de pacienții care rămân simptomatici în pofida tratamentului cu IECA, utilizând criteriile tabelului nr. 7 din perspectiva faptului că protocolul așa cum este redactat permite tratamentul în cost-volum al pacienților.



Profesorul Dan Dobreanu afirmă că, pentru IECA din această clasă și conform recomandării de ghid, sacubitril/valsartan este singura alternativă terapeutică. Studiul PARADIGM a demonstrat reducerea mortalității cu 20% prin introducerea în schema terapeutică a combinației sacubitril/valsartan, comparativ cu IECA.

Doamna Dr. Nona Chiriac îl întreabă pe domnul profesor Dan Dobreanu dacă pentru pacienții necontrolați cu IECA există alternativă terapeutică.

Domnul profesor Dan Dobreanu răspunde negativ, specificând că nu există alternativă din clasa respectivă. Prin raportare la alternativele terapeutice existente în trecut, se poate menționa că în urmă cu 20 de ani se administra digoxinul la acest profil de pacienți. Însă nu ne putem să ne întoarcem în trecut. Recomandarea de ghid este că ARNi este alternativa terapeutică pentru pacienții care urmează tratament cu IECA, însă nu răspund la tratamentul cu IECA, iar congestia persistă. Această recomandare este de clasă I, adică „trebuie”, înlocuit. Recomandarea de ghid definește alternativa terapeutică. Iar recomandarea de ghid este clară.

Doamna Coordonator Felicia Ciulu Costinescu subliniază că în formularul depus în cadrul dosarului nu este specificat grupul populațional pentru care compania a solicitat evaluarea medicamentului Entresto, iar în cererea depusă de către companie în cadrul dosarului nu este specificat clar subgrupul populațional pentru care a fost solicitată evaluarea.

Doamna Dr. Nona Chiriac precizează că nu s-au cerut clarificări de către DETM privind segmentul populațional pentru care a fost solicitată evaluarea, dacă au existat discordanțe în opinia DETM.

Doamna Dr. Daniela Lobodă precizează referitor la răspunsul Comisiei de Specialitate Cardiologie a Ministerului Sănătății, că răspunsul este diferit în funcție de întrebarea pe care o adresezi. Cu privire la subgrupul populațional din cadrul indicației Entresto pe care îl solicită compania a fi evaluat, dr. Daniela Lobodă menționează că acesta este foarte mic.



Doamna Dr. Nona Chiriac subliniază că subgrupul populațional pentru care a fost solicitată evaluarea medicamentului Entresto nu este neglijabil. Faptul că pacienții au acces în anumite condiții, nu înseamnă că nu au acces deloc. Pacienții au acces la terapie conform protocolului, însă în această situație nu înseamnă că legea nu trebuie aplicată. Pentru acest subgrup populațional nu există o alternativă terapeutică.

Unul dintre reprezentanții companiei Novartis amintește cazul Forxiga.

Doamna Dr. Daniela Lobodă precizează anumite aspecte privind modalitatea de evaluare a medicamentului Forxiga pe tabelul nr. 7. În cazul Forxiga, schema de tratament din indicație a fost de terapie asociată la standardul de tratament, iar populația de pacienți a fost restrânsă la pacienți care au sindrom cardio-metabolic-renal. Ulterior, indicația din RCP Forxiga a fost modificată, populația de pacienți menționată în indicație fiind mai mare. În acest context, DAPP a solicitat DETM evaluarea pe tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat, iar ulterior protocolul de prescriere în regim rambursat a medicamentului Dapagliflozinum a fost actualizat. În cazul Entresto, pentru acel subgrup populațional mai sus menționat și anume pacienți care nu au un control eficient al simptomelor după administrarea IECA combinația sacubitril/valsartan, este singura alternativă terapeutică. Faptul că există rate scăzute de vânzare a medicamentului Entresto, nu ține de autoritățile de reglementare implicate ci acest aspect ține de medicii prescriptori. De ce medicii prescriptori nu se orientează să prescrie acest medicament?

Profesorul Dan Dobreanu amintește că pacienții nu pot primi combinația sacubitril/valsartan dacă nu tolerează IECA.

Doamna Dr. Nona Chiriac precizează că este greu să fie inițiat cu Entresto un pacient în spital.

Doamna Dr. Daniela Lobodă o invită pe doamna dr. Oana Ingrid Mocanu să precizeze care este motivul pentru care este greu să se prescrie un medicament aflat în cost-volum.



Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu subliniază că în contextul restrângerii grupului populațional pentru Entresto, nu poate explica cum includerea necondiționată va scădea numărul de decese, cum includerea necondiționată nu va mai conduce să se inițieze tratamentul în spital, medicamentul Entresto fiind un medicament care se prescrie în ambulator. Cum vor fi scăzute mai mult decese prin includerea necondiționată în Listă a medicamentului Combinații (Sacubitrilum+Valsartanum) față de actuala includere condiționată în Listă? Cum includerea necondiționată va aduce beneficii pe cost-eficiență? Cum o să se inițieze tratamentul în spital prin includerea necondiționată? În plus, Comisia de Cardiologie a Ministerului Sănătății va trebui să modifice protocolul terapeutic astfel încât să nu se inițieze tratamentul cu Entresto la pacienții de novo.

Doamna Dr. Daniela Lobodă precizează că pacienții de novo vor fi acoperiți de contractul cost-volum.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu menționează că nu se mai poate derula contractul cost-volum în situația în care se va obține o decizie de includere necondiționată pentru Entresto.

Domnul Alexandru Diniță precizează că în peste 90% din cazuri inițierea terapiei cu Entresto se face în spital pentru că medicii trebuie să monitorizeze funcția renală, HTA, etc. la pacienții la care le-au administrat Entresto.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu întreabă reprezentanții companiei dacă includerea necondiționată va conduce la neinițierea medicamentului în spital.

Domnul Alexandru Diniță răspunde negativ la întrebarea doamnei dr. Mocanu.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu întreabă reprezentanții companiei Novartis care este beneficiul în cazul includerii necondiționate față de includerea condiționată a medicamentului Entresto în Listă.





Doamna Dr. Nona Chiriac reiterează că sunt 2 situații distincte: una este legată de beneficiul terapeutic, iar cealaltă este legată de aspectul legal pe care îl invocă compania și anume acela de a aplica și de a fi efectuată evaluarea conform prevederilor legislației existente.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu menționează că în această situație se va restrânge grupul populațional și Entresto se va administra numai de linia II.

HOTĂRÂREA COMISIEI PENTRU SOLUȚIONAREA **CONTESTAȚIILOR**

Comisia de Soluționare a Contestațiilor nu a putut emite o rezoluție a Ședinței de soluționare a contestației desfășurată în data de 05.12.2023 pentru medicamentul ENTRESTO cu DCI Combinații (Sacubitrilum+Valsartanum) deoarece nu a putut fi realizată paritatea votului, din motive obiective și anume abținerea de la vot datorită informațiilor insuficiente furnizate în cadrul discuțiilor pentru a exprima o opinie asumată, precum și imposibilitatea de vot pentru 2 membri ai comisiei care nu s-au putut conecta online.

Având în vedere următoarele aspecte:

- lipsa opiniei Comisiei de Specialitate Cardiologie din cadrul Ministerului Sănătății la data susținerii contestației, opinie care a fost solicitată în prealabil de către ANMDMR prin adresa cu nr. de înregistrare 116172E /21.07.2023,
- lipsa de paritate a votului Comisiei care a determinat imposibilitatea exprimării unei rezoluții finale la Contestația formulată de Compania Novartis la Decizia ANMDMR nr. 469 / 09.05.2023.

se consideră următoarele acțiuni:

- **revenire către Comisia de specialitate Cardiologie de a exprima o opinie la solicitarea ANMDMR, opinie solicitată prin prisma prevederilor și definițiilor din Ordinul M.S. nr. 861/2014 actualizat referitoare la termenii "comparator" și "singura alternativa terapeutică".**

- **reorganizarea unei noi ședințe de soluționare a contestației la companiei Novartis înregistrată la ANMDMR cu nr. 16283C/23.05.2023, cu participarea tuturor membrilor Comisiei de soluționare a contestațiilor și a reprezentanților Companiei Novartis, după primirea răspunsului de la Comisia de Specialitate Cardiologie din cadrul Ministerului Sănătății la adresa transmisă de către ANMDMR.**