



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

PROCES VERBAL

Încheiat astăzi, 19.12.2022 în ședința Comisiei pentru soluționarea contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

La ședință iau parte:

Președintele Comisiei pentru soluționarea contestațiilor:

Dr. Daniela Lobodă, Direcția Proceduri Europene, Compartiment Eficacitate și Siguranță Non – Clinică, ANMDMR și

Membri Comisiei pentru soluționarea contestațiilor:

Farm. Pr. Roxana Dondera, Direcția Farmacovigilență și Managementul Riscului, ANMDMR

Florin Lăzăroi, Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Adrian-Stelian Dumitru, consilier Direcția farmaceutică și dispozitive medicale, Ministerul Sănătății

Participant din partea reprezentantului DAPP, Totem Communication SRL:

Dr. Nicolae Fotin

La întâlnire participă ca invitați din partea ANMDMR:

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU, Coordonator Direcția Evaluare Tehnologii Medicale ANMDMR, fără drept de vot

Farm. Sp. Octavian Matei, fără drept de vot

Dr. Sorin Mititelu, fără drept de vot

Farm. Sp. Cristina Ligia Tuțu, fără drept de vot

Contestația se ține pentru:

DC: Cuprior 150 mg comprimate filmate

DCI: TRIENTINUM

INDICAȚIA: tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină.

Subiecte discutate: Contestație dosar nr. 12920 / 07.09.2022

În deschidere doamna farm. Felicia Ciulu-Costinescu prezintă participanții și dosarul: Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Totem Communication SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TRIENTINUM și DC CUPRIOR 150 mg, pentru indicația terapeutică, „*Cuprior este indicat pentru tratamentul bolii Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, 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 DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”. Citind apoi rezoluția primită: ”Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Trientinum, pentru indicația de la punctul 1.9, 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, SECȚIUNEA C1, G23 Boala Wilson. Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.” Produsul a primit 75 puncte, astfel, fără 5 puncte nu a reușit să intre pe Lista de includere necondiționată.

Doamna farm. Felicia Ciulu-Costinescu citește contestația la decizia Președintelui ANMDMR de a acorda cele 10 puncte pentru criteriul 4.1. ”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 la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni, fapt care a dus la neinclusiunea în Lista de includere necondiționată.

Doamna director explică de ce DETM nu a putut acorda cele 10 puncte:

- Având în vedere definiția comparatorului, conform OMS 1353/2020, Anexa 1, Art.1, lit. c):

“c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”, iar în HG 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, sublista C, secțiunea C1, G23 Boala Wilson, este inclus un singur DCI: Penicillaminum, concluzionăm că trientina reprezintă singura alternativă terapeutică pentru boala Wilson la adulți, adolescenți și copii ≥ 5 ani cu intoleranță la terapia cu D-penicilamină (1/3 din pacienții tratați), fără comparator relevant în Listă;

De asemenea, luând în considerare lipsa studiilor prospective de evaluare a mortalității, faptul că speranța de viață în boala Wilson netratată tinde spre 40 de ani, iar în cazul instituirii precoce a tratamentului speranța de viață este normală și singurul segment populațional cu o speranță de viață critică îl reprezintă pacienții cu boală Wilson fulminantă, pentru care transplantul hepatic este singura soluție salvatoare, putem afirma faptul că tratamentul cu trientina se adresează unei populații cu o speranță medie de supraviețuire mai mare de 24 de luni.

Domnul dr. Fotin precizează că, în urma comunicării pe o perioadă de 2 ani cu firma Orphalan în legătură cu situația pacienților cu Boala Wilson din România, aceasta a acceptat procedurile de punere pe piață în condiții obișnuite. Domnul doctor face o scurtă prezentare a situației cu care se confruntă pacienții cu Boala Wilson în România, precizând că în ghidurile de specialitate din Europa boala se tratează cu penicilamină, trientina sau sărurile de zinc, în România fiind disponibilă doar penicilamină prin autorizație de nevoi speciale. O treime din pacienții tratați cu penicilamină dezvoltă toleranță, sau nu răspund la tratament, ceea ce implică necesitatea terapiei cu linia a doua de tratament.

Domnul dr. Fotin aduce câteva amănunte care ar putea ajuta evaluatorii să privească alternativa terapeutică din altă perspectivă. Fatalitatea în boala Wilson este determinată de complicațiile hepatice în cea mai mare măsură, dar și de complicațiile neurologice progresive. Segmentul populațional care are speranța de viață sub 24 luni ar fi reprezentat de pacienții cu Boala Wilson fulminantă, înțelegând insuficiență hepatică acută la care transplantul este



soluția salvatoare. Domnul Fotin consideră că cele ce vor fi prezentate reprezintă perspectiva prin care trebuie văzută includerea necondiționată a medicamentului Cuprior. Adaugă că, nu numai pacienții cu Boala Wilson fulminantă au rata de supraviețuire sub 24 luni, ci și pacienții cu aderență și discontinuitate la tratament. Aderența și discontinuitatea la tratament fiind a doua cauză de deces pentru pacienții cu Boala Wilson, toate aceste statistici au fost transmise spre documentare către ANMDMR. Este prezentată statistica conform căreia din 11 pacienți care și-au oprit tratamentul după o durată de tratament între 3 și 19 ani, 3 din ei au decedat după un an, un pacient a fost transplantat, unul a dezvoltat dizabilitate neurologică, iar 4 au decedat după 2 ani. Concluzia studiului este că transplantul nu este o soluție salvatoare, având în vedere că, pentru un transplant se poate aștepta și câțiva ani. Alt studiu vorbește de discontinuitatea tratamentului cu penicilamină în absența unei alternative terapeutice în care, după 5 luni pacienta a decedat. Aderența la tratament și discontinuitatea sunt situații întâmpinate de 50% dintre pacienți, ceea ce prin extrapolarea studiilor prezentate mai sus, numărul pacienți care pot deceda din lipsa unei alternative terapeutice este mare.

Domnul dr. Fotin precizează că și pentru transplant se folosește scorul lui Nazer ca indice de prognostic și care plasează pacienții cu scor peste 11 eligibili pentru transplant imediat, subliniind că, insuficiența hepatică există și la pacienții cu un scor sub 11, aceștia neputând fi transplantați. Ghidul american precizează că pacienții cu scor sub 11 sunt supuși unei terapii chelatoare, tratamentul cu chelatoare orale contribuie la stabilizarea pacienților atâta vreme cât este susținută funcția renală, înainte de transplantul hepatic.

Doamna dr. Loboda explică cum se obțin punctele de la punctul 4.1, punct care se referă doar la un segment majoritar de pacienți. Punctează o soluție posibilă pentru a veni în sprijinul pacienților care nu se încadrează la acest prag, aceea de a splita grupurile de adresabilitate ale medicamentului astfel încât, o parte să intre pe Lista condiționată, iar altă parte pe Lista necondiționată.

Domnul Florin Lăzăroiu apreciază raportul făcut de ANMDMR și concluzionează că, cel mult, se poate consulta Comisia de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății (MS).

Doamna farm. Cristina Ligia Tuțu revine cu o precizare referitoare la afirmația din Ghidul american, conform căreia lipsa aderenței a dus la progresia bolii către boala hepatică și insuficiență hepatică în 11-12 luni de la discontinuitatea tratamentului. Apreciază că nu se referă la durata de supraviețuire a pacienților, ci la perioada până la progresia bolii spre insuficiență hepatică. Consideră că terapia chelatoare este indicată în boala hepatică decompensată, până la evoluția către boala hepatică fulminantă, unde niciun ghid nu mai



precizează eficacitatea, terapia medicală nefiind eficientă, în principal din cauza timpului necesar eliminării cuprului toxic din organism, transplantul hepatic fiind singura opțiune de supraviețuire.

Domnul dr. Fotin prezintă ultima versiune a ghidului american, care sprijină punctul dumnealui de vedere, ghid care a fost publicat după ce a fost evaluat dosarul de către DETM.

Doamna farm. Roxana Dondera propune să fie consultată și Comisia de Specialitate din cadrul MS, astfel încât și procentul de 10% de pacienți să poată beneficia de tratament.

Doamna dr. Daniela Lobodă subliniază faptul că acest procent de pacienți nu este bine definit, astfel încât să poată intra necondiționat.

Concluzii:

Comisia de soluționare a contestațiilor a respins contestația companiei, considerând că raportul de evaluare emis de DETM este corect și precizează că tratamentul cu trientinum se adresează unei populații cu o speranță medie de supraviețuire mai mare de 24 de luni, prin urmare acordarea punctajului pentru subpct 4.1 nu este posibilă.

Compania susține faptul că există câteva subgrupuri de pacienți cum ar fi pacienții neaderenți la tratament/ pacienții cu discontinuitate la tratament/ pacienții cu ciroză hepatică în așteptarea transplantului care pot avea o speranță de viață sub 24 de luni, prin exemplificare cu cazurile din studiile clinice care au înrolat acest tip de pacienți.

Având în vedere faptul că segmentul populațional cu speranța de viață sub 24 luni, nu definește tot grupul acoperit de indicația depusă a medicamentului Cuprior, nu se poate acorda punctaj la pct 4.1 al tabelului 7. Punctajul acordat în raportul de evaluare emis de DETM este corect, prin urmare contestația se respinge.

Procentul pacienților citați este foarte mic și nu prezintă semnificație statistică pentru a fi extrapolat la grupul populațional la care se referă indicația medicamentului Cuprior.