



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII [www.anm.ro](http://www.anm.ro)  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
INTRARE în ziua 05.03.2022  
Ziua Luna Anul

## PROCES VERBAL

**Încheiat astăzi, 22.03.2022 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:**

Dr. Daniela Lobodă, Departament Proceduri Europene, Compartiment Eficacitate și Siguranță Non – Clinică, ANMDMR, președinte Comisia de soluționare a contestațiilor *DL*

Farm. Pr. Roxana Dondera, ANMDMR *RD*

Dr. Oana Ingrid Mocanu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate *OM*

Florin Lăzăroi, Casa Națională de Asigurări de Sănătate —

Adrian-Stelian Dumitru, consilier Direcția politică medicamentului, a dispozitivelor și tehnologiilor medicale, Ministerul Sănătății *ASD*

**Participanți la ședință din partea DAPP - AstraZeneca:**

Radu Rășinar – Director General

Anca Bundoș - Director Market Access & Governmental Affairs

Mihai Isvoranu - Romania & South-East Europe CV Medical Manager

Gabriela Teodorescu - Medical, Regulatory and External Affairs Director

Beatrice Costea - Payer Evidence Manager

**Invitați din partea Societății Române de Cardiologie:**

Prof. Dr. Bogdan Alexandru Popescu - Președinte al Societății Române de Cardiologie

**Invitați din partea ANMDMR:**

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

Alina Mălăescu, Direcția Evaluare Tehnologii Medicale, ANMDMR



#### Date generale:

- 1.1. DCI: Dapagliflozinum
- 1.2. DC: Forxiga 10 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: A10BK01
- 1.4. Data eliberării APP: 12 noiembrie 2012
- 1.5. Deținătorul APP : AstraZeneca AB, Suedia
- 1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

INDICAȚIE terapeutică: Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejecție redusă.

#### Contestația privește:

Concluzia evaluării dosarului nr. 5580, depus în data de 16.03.2021 exprimată în Decizia nr. 145 / 27.01.2022: Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI **DAPAGLIFLOZINUM** și DC **FORXIGA** nu întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurajii, 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 asigurajii în regim de compensare 100%, **SECȚIUNEA C1**.

#### Discuții:

Doamna Felicia Ciulu Costinescu prezintă datele generale ale DCI în discuție menționate mai sus, completează cu mențiunea că actul normativ care a stat la baza deciziei a fost ORDINUL Nr. 861/2014 din 23 iulie 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 asigurajii, 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.

Decizia de neinclusiune a fost dată ca urmare a faptului că evaluatorul a considerat că dosarul nu a fost depus pe tabelul corect:



- conform legislației, Tabelul nr. 7 se adresează situațiilor în care nu există un comparator relevant în listă;
- în Ordinul 861 / 2014 definiția comparatorului este dată ca aceeași indicație și același segment populațional;
- în ședințele de contestație anterioare medicamentele care aveau aceeași indicație și același segment populațional au fost considerate comparatori;
- în situația de față combinația DCI Sacubitrilum + Valsartanum au aceeași indicație - insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă și se adresează aceluiași segment populațional - pacienți adulți simptomatici.

Având în vedere cele de mai sus evaluatorul a considerat combinația DCI Sacubitrilum + Valsartanum ca fiind potențial comparator, astfel depunerea pe Tabelul nr. 7 nu a fost corectă.

Aplicantul a solicitat pentru evaluare utilizarea criteriilor prevăzute în tabelul 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020. Conform legislației, aceste criterii se aplică pentru situațiile pentru care nu există comparator relevant în listă.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 01.01.2022, în cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, la Secțiunea C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G1 Insuficiență cardiacă cronică (clasa III sau IV NYHA), este listat DCI Combinații (Sacubitrilum + Valsartanum)\*\*Ω. Medicamentul prezintă adnotarea specifică tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi precum și adnotarea specifică încheierii contractelor cost-volum.

Astfel, conform OMS 564/499/2021, DCI Combinații (Sacubitrilum + Valsartanum) este rambursat în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeție redusă.

Domnul Radu Rășinar prezintă motivația contestației:

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (ICFER) este un sindrom caracterizat printr-o mortalitate mai mare decât majoritatea formelor de cancer. Paradigma de tratament a ICFER s-a transformat dramatic în lumina ultimelor date științifice; orice întârziere în implementarea ei are consecințe semnificative determinând pierdere de vieți și povară pentru sistem.

Prezentarea ghidului ESC 2021 și a părerii clinicienilor experți astfel încât Comisia de Contestație să constate faptele și apoi să decidă pe baza unor informații clare că:

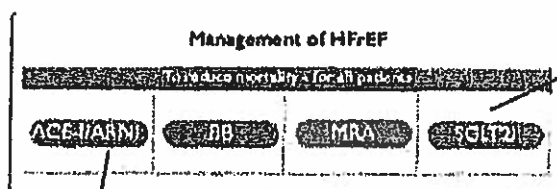
Pentru creșterea supraviețuirii și reducerea numărului de internări, strategia actuală de tratament al ICFER poziționează inhibitorii de SGLT2 ca una din cele 4 clase terapeutice esențiale care trebuie administrate concomitent. Astfel, cele 4 clase esențiale sunt nesubstituibile, nu pot fi comparate și reprezintă fiecare dintre ele o alternativă unică.

Dapagliflozinum fiind primul reprezentant al clasei de inhibitori de SGLT2 cu indicație în tratamentul ICFER nu are comparator relevant în Listă\* și pe cale de consecință raportul de evaluare ar fi corect să fie elaborat pe baza criteriilor tabelului 7.

\*Invalidând și premisa eronată a raportului de evaluare contestat astăzi care consideră în schema ICFER sacubitril/ valsartan (ARNI) un comparator relevant pentru dapagliflozin, acesta fiind în realitate un înlocuitor pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I).

Ghidul ESC Sep 21, părerea experților și practica medicală contrazic abordarea raportului care sugerează DCI Sacubitrilum + Valsartanum ca fiind comparator relevant pentru Dapagliflozin.

Pentru creșterea supraviețuirii elementul cheie al terapiei ICFER (HFrEF) este obligativitatea utilizării concomitente a 4 clase esențiale.



- SGLT2 – clasă unică, neechivocată în schema terapeutică recomandată de:
  - Ghidul ESC 2021
  - Opinia Comisiei de Cercetare a MS (vară slide-ul atașat)
- Dapagliflozin – primul reprezentant al SGLT2 cu indicație în ICFER este singura alternativă terapeutică și nu are comparator clinic relevant în lista

ARNI - Combinația sacubitril + Valsartan este o alternativă terapeutică pentru pacienții care nu mai răspund la ACE-I

Pharmacological treatments indicated in patients with (NYHA class II-IV) heart failure with reduced ejection fraction (LVEF < 40%)

Recommendations

An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of hospitalization and death.<sup>1,2,3,4,5</sup>

A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>6,7,8,9</sup>

An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>10,11,12</sup>

Dapagliflozin or empagliflozin are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>13,14</sup>

Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I treatment for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.<sup>15</sup>

ACE-I: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) have been shown to reduce the risk of HF hospitalization and death in patients with HFrEF. ACE-I treatment should be initiated in patients with HFrEF and continued at the highest tolerated dose.



**Mențiunile ghidului ESC 2021:**

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) 2021, pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, recomandă ca tratamente farmacologice indicate pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, NYHA clasele II-IV (LFEV < 40%), următoarele clase de medicamente, încadrate în clasa IA și IB de recomandare:

- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I) sau sacubitril/ valsartan (ARNI) ca înlocuitor
- și betablocantele (BB)
- și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA)
- și inhibitori de SGLT2



pentru reducerea riscului de spitalizare și a deceselor.

Domnul Radu Rășinar prezintă opinia Comisiei de Specialitate de Cardiologie din Ministerul Sănătății:

In atenția Ministrului Sănătății

In atenția Direcției Generale de Asistență Medicală, Medicina de Urgență și Programe de Sănătate Publică din Ministerul Sănătății

Privind adresa nr. AR 2794/25.02.2022, în legătură cu solicitarea MS cu privire la locul clasei SGLT2 în strategia terapeutică a insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă, vă precizăm că:

Ghidul Societății Europene de Cardiologie 2021 precizează ca în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție redusă (ICFER), sindrom caracterizat printr-o mortalitate mai mare decât majoritatea formelor de cancer, ameliorarea supraviețuirii și reducerea numărului de internări se obține cu o terapie combinată bazată pe patru clase (inhibitori ai sistemului renina-angiotensina / ARNI, beta-blocante, antagoniști de receptori mineralcorticoidi și inhibitori de SGLT-2), recomandarea (clasa I, nivel de dovadă A) fiind administrarea celor 4 medicamente concomitent.

Este vorba de o terapie combinată, similară cu tratamentul diferitelor forme de cancer, în care cele 4 clase terapeutice menționate reprezintă componente complementare.

Cu deosebită considerație.

Prof. Dr. Dragoș Vincăranu

Președintele Comisiei de Cardiologie din Ministerul Sănătății

Domnul Prof. Dr. Bogdan Alexandru Popescu expune mai departe opinia referitoare la subiectul discutat: tratamentul ICFER a suferit multe modificări de-a lungul timpului, astăzi sunt mai multe categorii de medicamente care modifică cursul bolii, ameliorează nu doar morbiditatea, ci și mortalitatea.

Modul în care aceste categorii de medicamente s-au introdus treptat în practica medicală a mers în paralel cu dovezile:

- la sfârșitul anilor 1980 a fost folosită prima clasă, inhibitorii de enzimă de conversie;
- apoi a apărut categoria beta-blocanților – cu adăugarea beneficiului dincolo de cel al inhibitorilor de enzimă de conversie;
- la sfârșitul anilor 1990 a apărut a treia categorie - inhibitorii ai receptorilor mineralocorticoidi;
- apoi a apărut ARNI, o alternativă la inhibitorii de enzimă de conversie, având un mecanism de acțiune similar, incluzând valsartan care este un medicament cu același tip de acțiune;



- a patra categorie, subiect în această discuție, inhibitorii de SGLT2, care sunt cea mai recentă achiziție, cu două studii clinice publicate în 2019 și 2020, astfel ghidul din 2021 este prima versiune care include această clasă, updatează versiunea din 2016 în care nu existau decât trei categorii.

Ghidul publicat în 2021 introduce acest concept al terapiei cu 4 piloni, 4 clase fundamentale care trebuie administrate concomitent pentru că fiecare dintre ele adugă un beneficiu în comparație cu celelalte. Menționează faptul că ultima clasă, inhibitorii de SGLT2, a fost testată comparând-o cu tratamentul conventional de la data respectivă – pacienții erau deja tratați standard la momentul respectiv cu medicamentele dovedite că ameliorează supraviețuirea și au dovedit în plus față de celelalte trei clase o reducere suplimentară semnificativă statistic de 25% a riscului de deces de cauză cardiovasculară și spitalizări pe insuficiență cardiacă. Astfel, aici nu este vorba despre a compara o clasă cu alta, ci de necesitatea unei polifarmacii, necesitatea ca acești pacienți să primească toate cele 4 clase, sunt studii care arată o precocitate a instituirii tratamentului și dozarea din studiu - ca practician, menționează că această nouă clasă este mai ușor de administrat decât celelalte pentru ca nu are un impact semnificativ pe hemodinamică și astfel se începe direct cu doza țintă, se administrează doza care e și doza finală, beneficiul se instalează în primele săptămâni.

Din acest punct de vedere, este o medicație fundamentală care nu are un substitut pentru că mecanismul ei de acțiune e complet diferit față de celelalte trei clase. De asemenea, menționează că în Ghid aceste 4 clase au un nivel de evidență A (mai multe studii randomizate sau metaanalize), pe când Sacubitril, Valsartan are nivel de evidență B, e susținut de un singur studiu randomizat.

Domnul Prof. Dr. Bogdan Alexandru Popescu menționează că, din punctul său de vedere, aceasta este interpretarea pe care o dă Ghidului, toate cele 4 clase trebuie administrate concomitent.

Domnul Radu Rășinar cere opinia domnului Prof. Dr. Bogdan Alexandru Popescu cu privire la existența unei comparații directe între SGLT2 și combinația de Sacubitril + Valsartan în sensul discutat anterior, răspunsul primit este că nu există o comparație directă, au mecanisme diferite și trebuie administrate concomitent.

În motivația contestației, domnul Radu Rășinar evidențiază că Insuficiența Cardiacă cronică în România este problema majoră de sănătate publică, o decizie rapidă este necesară.

- Raportul de evaluare semnalează impactul major al Insuficienței Cardiace în România, asupra pacienților și sistemului medical; povara clinică semnificativă și mortalitate standardizată IC de 2X mai ridicată comparativ cu țările UE.
  - o Prognostic defavorabil, supraviețuirea la 5 și 10 ani sub cea înregistrată în anumite forme de cancer
- Dapagliflozin se adresează unei nevoi medicale importante, mortalitatea de cauză cardiovasculară fiind prima cauză de deces în România



o "Comparativ cu terapia limitată cu un blocant al sistemului renină-angiotensină și un β-blocant, terapia cvadruplă cu un inhibitor al receptorului neprilizinei, un β-blocant, un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi și un cotransportor 2 de sodiu-glucoză, s-a estimat că terapia cvadruplă prelungește speranța de viață cu încă 4,4 ani pentru o persoană în vârstă de 65 de ani. Terapia cu dapagliflozin a îmbunătățit supraviețuirea la toate celelalte subgrupuri de pacienți, inclusiv la cei fără diabet zaharat de tip 2 și la cei cu sau fără boală renală cronică. În studiul DAPA-HF, dapagliflozin a îmbunătățit, de asemenea, simptomele și limitările funcționale datorate HF, indicând faptul că o creștere a supraviețuirii fără evenimente și a supraviețuirii globale ar fi, probabil, însoțită de îmbunătățirea calitatea vieții" - extras din raport

• Ghidul ESC 2021 – schimbare majora în abordarea ICFEr - beneficiul terapeutic maxim cu administrarea concomitentă a 4 clase IECA/ARNI, BB, ARM și iSGLT2 care sunt nesubstituibile.

Domnul Radu Rășinar expunea opinia DAPP referitoare la punctajul ce ar trebui acordat în evaluare:

Dapagliflozin conform Tabel nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi ... **RAZDOR** care nu există comparator relevant în listă

Criteriu	Datați criteriul	Punctaj	Validare
Aspect evaluare HAS	beneficiu terapeutic important – BT 1	15	<input checked="" type="radio"/>
Aspect evaluare NICE/SMC	recomandat (are indicație) fata de RCP	15	<input checked="" type="radio"/>
Aspect evaluare IQWiG/GS-DA	beneficiu evaluat ca considerabil, GRA existiv fata de RCP – privind supraviețuirea mortalitate totală/CV, înălțimea staturii secundare	15	<input checked="" type="radio"/>
Conținutul în Jurnalul de Medicină	14 tari	25	
DCI este soluția optimă terapeutică, după care (colanajul): a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea raportului sarcinilor/venozității, nivelul hemii și înălțimea staturii de severitate, pe o perioadă mai mare de 3 luni	castig de supraviețuire fara evenimente de 2,1 ani castig de supraviețuire sarcinilor de 1,7 ani  20% - RAR deces de cauza CV și AVC sau IC din cauza insuficienței renale de 18,2 luni	10	<input checked="" type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> +
<b>Total</b>		<b>80</b>	

Doamna Daniela Lobodă precizează că subiectul contestației este generat de o definiție strictă a comparatorului, care nu ia în calcul mecanisme de acțiune sau linia de tratament. După analiza datelor, DAPP ar fi trebuit să solicite EMA o indicație mai largă decât o are medicamentul de fapt. În studiul suportiv Forxiga a fost adăugat la terapia standard, 98% dintre pacienți luau deja cele 3 clase de medicamente la care s-a adăugat Forxiga, față de clupul control care luau tot cele trei clase plus placebo. Astfel, indicația care nu ar fi dus la contestația de astăzi, ar fi fost următoarea: Forxiga este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții cu insuficiență



cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă – s-ar fi conturat astfel ca singura alternativă terapeutică. De asemenea, menționează că nu toți pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă vor lua 4 clase de medicamente, o parte dintre ei – cei care nu sunt controlați cu cele 3 clase menționate anterior – vor lua și Forxiga.

Domnul Prof. Dr. Bogdan Alexandru Popescu confirmă că indicația este să le primească pe toate, în practică însă procentul de administrare a fiecăreia dintre aceste clase poate varia din motive ce țin de tolerabilitate, efecte adverse.

Doamna Daniela Lobodă face precizarea că studiul a fost făcut pe un subgrup de pacienți din insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă, subgrupul pacienților care nu erau controlați cu celelalte trei clase, acestora li s-a adăugat Forxiga și rezultatele au fost reducerea cu 26% a riscului de eveniment cardiovascular major, moarte subită și au îmbunătățit supraviețuirea pe termen lung, 8 ani. Domnul Prof. Dr. Bogdan Alexandru Popescu confirmă, medicamentul Forxiga a fost adăugat peste ceva existent.

Domnul Prof. Dr. Bogdan Alexandru Popescu explică faptul că studiile clinice în insuficiență cardiacă se fac ținându-se cont de un principiu de etică: dacă e disponibilă o medicație care ameliorează supraviețuirea, aceasta trebuie administrată. Acesta este un argument în plus, Forxiga a arătat un beneficiu adițional, administrat fiind peste trei clase, care fiecare demonstraseră deja că ameliorează supraviețuirea, este astfel un beneficiu suplimentar. Ghidul recomandă să se administreze toate clasele concomitent tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție sub 40%, în absența contraindicațiilor. De asemenea, sunt studii care arată că Forxiga este printre cele mai bine tolerate, din punct de vedere al practicianului este unul dintre pilonii tratamentului, nu are un substitut și în mod ideal ar trebui administrat tuturor pacienților care sunt în aceste criterii de includere.

Doamna Daniela Lobodă menționează că acest medicament este benefic pacienților din România; HAS și NICE îl consideră terapie adăugată la terapia standard, așa cum ar fi fost corectă indicația.

#### **Concluzii:**

Comisia de soluționare a contestațiilor a admis contestația DAPP Astra Zeneca.

În timpul ședinței de contestații s-a explicat faptul că dapagliflozin reprezintă o clasă distinctă de medicamente, nesubstituibilă cu celelalte clase disponibile în program (IECA/ARNI/MRA/betablocante) utilizate în terapia IC, care are nivel de recomandare IA în ghidurile Societății Europene de Cardiologie 2021 și care a dovedit o supraviețuire importantă la pacienții cu IC și FE redusă ce nu pot fi controlați corespunzător de alternativele terapeutice existente.

Analizând studiul suportiv (aproximativ 4700 de pacienți) care a stat la baza aprobării indicației se constata ca Dapagliflozin a fost administrat într-un regim placebo-controlat ca terapie





adaugata la cele 4 clase de medicamente, pacientilor cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție redusă. Prin urmare, dapagliflozin poate fi considerat un ad-on therapy (terapie adaugata) dovedind o imbunatatire a supravietuirii (prin lipsa unui eveniment cardiovascular major) la 26% din pacienti care au primit terapie combinata.

Tinand cont si de opinia Comisiei de Cardiologie care a fost solicitata si care evidentiaza de asemenea faptul ca medicamentul este o entitate distincta farmacodinamic, nesubstituabila cu cele 4 clase disponibile, cu recomandarea de terapie combinata cu acestea aceasta poate fi considerata ca singura alternativa terapeutica, si evaluata pe tabelul 7. Decizia va trebui sa reflecte foarte clar categoria de pacienti pentru care se recomanda rambursarea si anume pacienti cu insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție redusă cu o adresabilitate specială pentru pacientii cu patologie cardio-renalo-metabolică.