



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, desfășurată în data de 30.05.2024**

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, Director General Adjunct– Medic Șef, C.N.A.S.

Adrian Stelian Dumitru, Consilier Principal, Direcția Farmaceutică și Dispozitive
Medicale Ministerul Sănătății

Reprezentanții Deținătorului Autorizației de Punere pe piață din România:

Iulius Holban, Director comercial Gottlieb

Reprezentanții ANMDMR – fără drept de vot:

Mihaela Lavinia Popescu, medic sp., DETM

Cristina Ligia Tuțu, Farm. Sp., Expert gr. IA, DETM

Claudia-Cristina Erimia, Expert gr. IA, DETM

Anca Zamfirescu, Expert gr. IA, DETM

Octavian Matei, Farm. Sp., Expert gr. IA, DETM

Subiect: *Contestație la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 391/19.04.2024 de
neincluere în Listă a medicamentului cu DCI ACIDUM OBETICHOLICUM, aferentă
dosarului cu nr. 38058/05.12.2023*

DCI: ACIDUM OBETICHOLICUM

DC: Ocaliva 5mg comprimate filmate

INDICAȚIE: *tratamentul colangitei biliare primitive (CBP), în combinație cu acidul
ursodeoxicolic (UDCA) la adulți, cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la
adulți care nu pot tolera UDCA*



În deschidere, doamna Dr. Daniela Lobodă a precizat că se va discuta contestația formulată la decizia Președintelui ANM DMR nr. 391/19.04.2024, rezultată în urma raportului de evaluare efectuat de către DETM pentru medicamentul cu DCI Acidum Obeticholicum și denumirea comercială „Ocaliva”, care a fost redepus pentru evaluare pe Tabelul 7. În prezent, acest medicament se află în Lista medicamentelor compensate, într-un contract cost-volum. Evaluarea inițială a medicamentului a fost efectuată pe Tabelul 5, fiind un medicament cu desemnare de orfan. Ulterior dosarul a fost redepus, fiind solicitată evaluarea pe tabelul nr. 7. Raportul aferent Deciziei contestate a fost întocmit pe baza criteriilor de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Precizăm că un medicament „orfan” conferă DAPP drepturi extinse față de orice alt medicament nou introdus pe piață, perioada de exclusivitate comercială de 10 ani este valabilă în ambele cazuri, dar un medicament orfan împiedică aprobarea altor medicamente similare ca structură, mecanism de acțiune și indicație terapeutică timp de 10 ani, acestea fiind considerate drepturi extinse.

Ocaliva a avut clasificare de orfan încă din 2010 iar în momentul în care Comitetul pentru Medicamente Orfane l-a reevaluat în momentul autorizării de către EMA în 2016, pe baza studiilor prezentate de companie, a concluzionat că medicamentul prezintă un beneficiu suplimentar față de acidul ursodeoxicolic și că poate fi administrat la pacienții care nu tolerează acidul ursodeoxicolic, chiar și în monoterapie și statutul de medicament orfan a fost reconfirmat până în dec. 2026. Concluzionând, la data curentă Ocaliva are statut de medicament orfan.

Pentru bolile rare, avem două tipuri de medicamente: unele au clasificare de orfan, altele nu. Legislația din România, respectiv O.M.S. 861/2014 actualizat are definiții clare pentru „medicament orfan” și „medicament pentru boală rară” precum și două tabele distincte pentru evaluare în cele două cazuri, tocmai pentru a acoperii toate medicamentele pentru boli rare, astfel a dat aplicanților posibilitatea să depună pe Tabelul 5 când medicamentul are statut de orfan, iar restul medicamentelor care nu au clasificare de orfan să fie evaluate pe tabelul pentru boli rare. Așadar, pentru că la data evaluării și la data curentă, compania deține încadrarea de orfan pentru Ocaliva, medicamentul nu poate fi evaluat pe Tabelul 7. Punctajul rezultat ca urmare a aplicării criteriilor din Tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 actualizat, permite includerea în Listă, indiferent de rezultatele altor evaluări internaționale (HAS, IQWiG, etc.). Punctajul oferit pentru statutul de orfan este suficient pentru ca un medicament să primească aviz favorabil includerii în Listă. Diferența dintre „condiționat” și „necondiționat” este reprezentată de cele zece puncte, care înseamnă ca pacienții români ar putea primi timpuriu terapia, într-un studiu clinic, că există o donație sau că medicamentul a fost oferit în programe de tratamente de ultimă instanță în România, pentru indicația depusă. Compania putea, la data



respectivă să utilizeze aceste căi, astfel încât medicamentul să intre necondiționat, de la prima depunere a dosarului. Odata pătruns în Lista medicamentele orfane sunt menținute indefinit.

Referitor la încadrarea ca singură alternativă terapeutică, raportată la indicația dată, consider că ar exista un subgrup de pacienți din indicație pentru care medicamentul ar fi singura alternativă, dar în momentul în care își va pierde desemnarea de orfan (Decembrie 2026), va putea să revină la evaluare. Compania are posibilitatea să facă o donație, conform OMS nr. 861/2014 actualizat, pentru jumătate din populația eligibilă, astfel încât punctajul obținut va permite includerea în Listă „necondiționat”, în urma reevaluării pe Tabelul 5.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu precizează că Ocaliva fiind un medicament orfan, are un tabel separat în Ordinul 861/2014 actualizat, după care poate fi evaluat. Toate medicamentele orfane se evaluează după acel tabel.

Doamna Dr. Daniela Lobodă menționează că este prima speță de acest gen. Tocmai de aceea, autoritatea trebuie să utilizeze același standard de evaluare pentru toate medicamentele orfane, indiferent de solicitant.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu reiterează că este de acord cu afirmația doamnei Dr. Daniela Lobodă: Tabelul 5, este destinat medicamentelor orfane, deci orice medicament orfan va fi evaluat numai după acest tabel. Când se va schimba legislația, vor fi alte criterii.

Doamna Dr. Daniela Lobodă reamintește că în acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, compania poate să ofere o donație și să revină la evaluare pe tabelul 5.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu apreciază că este imposibil să se mai facă o donație în acest moment, întrucât medicamentul se află în contract cost-volum și este, deja, rambursat.

Doamna Dr. Daniela Lobodă amintește că Ocaliva își va pierde patentul în curând. Medicamentul este bun, este de 100 de ori mai potent decât agonistul endogen acidul chenodeoxicolic, deci nu se pune problema că nu este eficace, doar că are această problemă: are desemnare de orfan, pentru care compania beneficiază de drepturi.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu menționează că în anul 2026, când își va pierde patentul Ocaliva, dacă va veni un generic pe piață, va intra necondiționat în Listă.

Domnul Dr. Iulius Holban precizează că Tabelul 7 a fost introdus special, pentru că exista o hibă: toată lumea știa că nu se puteau rambursa anumite medicamente pentru anumite boli rare, care nu aveau alternativă, la momentul respectiv, în România. Dar această situație nu determina excluderea evaluării unui medicament orfan pe tabelul nr. 7.



Doamna Dr. Daniela Lobodă reiterează că în înțelegerea autorității de reglementare aceste situații se exclud.

Domnul Dr. Iulius Holban precizează că din perspectiva înțelegerii legislației propriu-zise, aceste situații nu se exclud, pentru că în lege scrie foarte clar: „*pentru care DCI este singura alternativă terapeutică sau pentru care nu există comparator relevant în Lista*”. Este cu „sau”, nu este cu „și”!

Doamna Dr. Daniela Lobodă amintește că Tabelul 7 a fost introdus în Ordinul 861/2014 actualizat tocmai pentru pătrunderea în Listă a medicamentelor care nu aveau statut de orfan, dar erau destinate tratării bolilor rare, în contextul în care existau nevoi medicale neîndeplinite.

Domnul Dr. Iulius Holban menționează că solicitarea de evaluare a medicamentului Ocaliva a fost pe Tabelul 7, pentru că se încadrează în această speță.

Doamna Dr. Daniela Lobodă apreciază că nici nu se pune problema că ciroza biliară primitivă, nu ar fi boală rară și că n-ar fi amenințătoare de viață și că nu ar avea stadii evolutive. Dar acest aspect nu împiedică medicamentul să prezinte statut de orfan. Designația de „orfan” este clară.

Domnul Dr. Iulius Holban solicită Comisiei să înțeleagă perspectiva de abordare a companiei.

Doamna Dr. Daniela Lobodă precizează că dacă, ar veni un medicament la prima evaluare pe Tabelul 7 și ar avea desemnare de orfan, DETM, în perioada de evaluare pe care o are, ar trebui să anunțe compania că a depus greșit și că nu poate depune pe Tabelul 7, că are designație de orfan și trebuie să revină cu depunere pe Tabelul 5.

Domnul Dr. Iulius Holban subliniază că legislația nu este atât de clară.

Doamna Dr. Daniela Lobodă susține că în legislație se menționează că DETM anunță compania, în cazul în care există deficiențe ale documentației etc. Există această prevedere în OMS 861/2014 actualizat: DETM are datoria, de la început, să anunțe compania: „Atenție: nu ați aplicat corect, din punctul nostru de vedere”. Ca și în cazul unei autorizații de punere pe piață, alegerea bazei legale este la latitudinea aplicatului, numai că aplicantul poate avea surpriza să primească un raport de evaluare nefavorabil. Din punct de vedere al autorității, medicamentele orfane trebuie evaluate pe Tabelul 5.



Când își pierde statutul de orfan, medicamentele pot fi evaluate pe Tabelul 7. Deci Tabelul 7 se referă la două situații:

- când medicamentul nu are designație de orfan;
- când acesta și-a pierdut designația de orfan.

Domnul Dr. Iulius Holban reamintește că Tabelul Nr. 7 este recomandat și pentru stadiile evolutive ale unor patologii pentru care DCI e singura alternativă.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu reiterează că „Orfanul” are Tabelul 5 dedicat.

Domnul Dr. Iulius Holban întreabă Comisia dacă în tabelul nr. 7 se menționează că nu se aplică pentru medicamentele orfane.

Doamna Dr. Oana Ingrid Mocanu subliniază că având în vedere că există un Tabel dedicat pentru medicamentele orfane, acestea se evaluează pe tabelul respectiv!

Doamna Dr. Daniela Lobodă amintește că în Ordin se menționează clar prin definiții ce înseamnă comparator, ce înseamnă medicament orfan, ce înseamnă medicament pentru boala rară. De acolo, aplicantul se orientează cam unde se află el!

Domnul Dr. Iulius Holban întreabă Comisia dacă aceasta consideră că în dosarul depus, nu s-a respectat ceea ce s-a susținut până acum, la toate punctele și subpunctele. Problema este că populația eligibilă pe care a agreat-o Comisia de specialitate este mult mai mică decât este în realitate, doar pentru un argument care nu există, de fapt.

Doamna Dr. Daniela Lobodă întreabă reprezentantul companiei dacă acesta consideră că protocolul nu permite ca medicamentul să fie prescris pentru întreaga indicație.

Domnul Dr. Iulius Holban precizează că populația eligibilă considerată de către Comisie a fost de 900 de pacienți și că incidența bolii a fost calculată în funcție de anumiți indicatori pe care nu îi are. De fapt, la Institutul Fundeni există un registru de pacienți.

Doamna Dr. Daniela Lobodă precizează că populația reală este mult mai mare. Însă, CNAS ia în considerare prescripțiile care au fost în anul anterior și va crește populația eligibilă.





Domnul Dr. Iulius Holban menționează că populația eligibilă a crescut irelevant, cu 2 pacienți. Este o chestiune comercială, fiind vorba despre o boală care nu are chiar atât de mulți pacienți. La momentul acesta, în România sunt 24 pacienți sub terapie.

Doamna Dr. Daniela Lobodă apreciază că există puțini pacienți care nu tolerează acidul ursodeoxicolic. Medicii păstrează acest medicament ca un medicament de rezervă. Nu îl dau „de novo”.

Domnul Dr. Iulius Holban susține că din punct de vedere economic o rambursare necondiționată sau condiționată pentru un medicament destinat unui număr de 24 de pacienți nu produce niciun impact asupra CNAS: tot 25% va fi discountul care, de regulă, va fi dat, fie că este cost-volum sau nu este cost-volum. Asta e taxa clawback, în acest moment.

Doamna Director Roxana Dondera întreabă reprezentantul companiei ce impact are asupra companiei includerea necondiționată în Listă a medicamentului.

Domnul Dr. Iulius Holban precizează că o mare hibă a sistemului de cost-volum este prescrierea lunară. Acești pacienți trebuie să vină, de fiecare dată, să își ia medicația. Medicul respectiv trebuie să fie prezent, să îi prescrie pe rețetă medicamentul pacientului. Persoana respectivă nu se poate duce la medicul de familie, trebuie să se ducă tot la medicul specialist. În realitate, pentru bolile rare, pe această arie terapeutică (gastroenterologie), în România sunt 20-30 medici, îndeosebi prin centrele universitare, dar greu accesibili. Disponibilitatea acestei terapii se autolimitează. Medicii respectivi, cei din acele centre universitare, nu au posibilitatea să vadă mai mulți pacienți și să facă un număr mare de teste, în mod regulat.

Doamna Dr. Daniela Lobodă amintește că e o problemă de standardizare a serviciilor medicale, care ar trebui să fie la fel peste tot în România și întreabă reprezentantul companiei dacă medicamentul ar fi necondiționat, ar primi prescripție la 3 luni?

Domnul Dr. Iulius Holban confirmă că aceasta ar fi situația.

Doamna Director Roxana Dondera menționează că trebuie urmărit totul cu atenție: Cine ar îndeplini această sarcină? Adică pacientului trebuie să i se monitorizeze anumiți factori și să i se ajusteze dozajul.





Domnul Dr. Iulius Holban precizează că momentan, reevaluarea pacientului se face, teoretic, o dată la 6 luni, dar realitatea este că se face o dată la 12 luni. Nu vorbim doar de acei 24 de pacienți, pentru că, în realitate, sunt mult mai mulți. Institutul Fundeni, de exemplu, are actualmente 273 de pacienți. Medicul de acolo a alcătuit o bază de date.

Doamna Director Roxana Dondera întreabă reprezentantul companiei dacă acesta are acces la această bază de date și cine are acces, cu excepția Institutului Fundeni?

Domnul Dr. Iulius Holban afirmă că orice autoritate care solicită acest lucru are acces. La cerere, ANMDMR poate avea acces, ca autoritate.

Doamna Dr. Daniela Lobodă apreciază că pacientul care vine, pentru prescripție, într-un centru universitar, prin ambulatoriul de specialitate, poate să-i fie alocat unui medic gastroenterolog sau de medicina internă din provincie, așa cum precizează de altfel protocolul de prescriere, astfel încât să își primească lunar terapia. Este dificil pentru un pacient din provincie să vină la București, să își ia prescripția.

Domnul Dr. Iulius Holban precizează că din cei 24 de pacienți, 4 pacienți fac acest lucru. Înțeleg ce a vrut legiuitorul, a procedat bine, la momentul respectiv, introducând acel Tabel 7, numai că trebuie luate în considerare prevederile OMS 861/2014 actualizat și în contextul evaluărilor medicamentelor orfane pe tabelul nr. 7. Compania a considerat că, din punctul de vedere al OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, Ocaliva ar fi pentru Tabelul 7. Asta ar putea ajuta inclusiv medicamentele generice care vin: în 2026, dacă va avea rambursare necondiționată, celelalte vor intra, fără să se mai întâmple nimic.

Doamna Director Roxana Dondera apreciază că medicamentul orfan trebuie evaluat pe Tabelul 5, pentru că acela e tabelul pe care trebuie evaluat și dacă ar îndeplini și alt criteriu punctajul ar crește.

Domnul Dr. Iulius Holban afirmă că este vorba despre partea de impact bugetar. În cazul Ocaliva nu există comparator. Sunt disponibile toate evaluările: de la HAS, NICE, etc. – toate sunt ok, compania le deține.

Doamna Director Roxana Dondera apreciază că există posibilitatea unei donații.





Domnul Dr. Iulius Holban precizează că perioada de timp până se acordă donația este destul de mare și în plus sunt și 12 luni de zile de cost-volum.

Doamna Director Roxana Dondera întreabă reprezentantul companiei care este motivul pentru care donația durează mult.

Domnul Dr. Iulius Holban precizează că aceasta este legislația: 50% din populația eligibilă, 12 luni.

Doamna Director Roxana Dondera menționează că este nevoie de un aviz de donație, pe care compania îl poate obține la începutul programului de donație, dosarul îl va redenumi în vederea evaluării, iar colegii îl vor lua în considerare.

Domnul Dr. Iulius Holban apreciază că va fi complicat pentru companie să realizeze acest lucru.

Doamna Dr. Daniela Lobodă apreciază că sunt doar două criterii pe Tabelul 5: 70 de puncte, dacă medicamentul este orfan, și 10 puncte dacă există donație, tratament de ultimă instanță sau studiu clinic în România, pe parcursul dezvoltării medicamentului.

Domnul Dr. Iulius Holban amintește că acest medicament a fost la o altă companie inițial. Are un proces complicat.

Doamna Dr. Daniela Lobodă precizează că toate opiniile persoanelor din Comisie vor fi cumulate, va fi efectuat un proces verbal care va fi transmis companiei.

REZOLUȚIA A COMISIEI PENTRU SOLUȚIONAREA **CONTESTAȚIILOR**

Comisia de Soluționare a Contestațiilor a decis cu majoritate de voturi respingerea contestației. Medicamentul Ocaliva deține la data curentă statut de medicament de orfan și nu poate fi reevaluat pe tabelul 7, conform definițiilor și criteriilor de evaluare din OMS 861/2014.