



Addendum

Post-contestație la Raportul de Evaluare pentru care a fost emisă decizia Președintelui ANMDMR de neincludere nr. 469/09.05.2023

Dosar nr. 17303/25.11.2022

DCI: COMBINATII (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 ejeție redusă – segmentul populațional pacienți cu IC cu fracție de ejeție redusă care rămân simptomatici sub tratament cu IECA sau sartani*

Comisia pentru soluționarea contestațiilor a hotărât în urma ședinței de contestații susținută în data de 13.03.2024 aplicarea criteriilor de evaluare ale tabelului nr. 7 din OMS 861/2014 actualizat, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă” pentru indicația pacienți cu IC cu fracție de ejeție redusă care rămân simptomatici sub tratament cu IECA sau sartani.



Novartis Pharma Services România SRL a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Sacubitrilum+Valsartanum și DC Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate, Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică „*Entresto este indicat la pacienții adulți în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice, cu fracție de ejeție redusă*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii mevolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

La data prezentă, medicamentul cu DCI Sacubitrilum+Valsartanum este listat în H.G. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 21.12.2023, fiind inclus în SUBLISTA C, *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, 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, programul G1 Insuficiența cardiacă cronică (clasa III sau IV NYHA)*, poziția nr. 16. Medicamentul este adnotat cu simbolurile „**Ω”. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost- volum încheiate.

Protocolul terapeutic este prevăzut în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat în 15.03.2024.

În urma evaluării a fost emisă decizia Președintelui ANMDMR nr. 469/09.05.2023 de neincluere în *Lista*, neputând fi evaluat prin utilizarea criteriilor tabelului nr. 7 (*nu este DCI nouă și există comparatori*). Decizia a fost contestată de către solicitant. Novartis Pharma Services România SRL a contestat decizia motivând că Entresto reprezintă singura alternativă terapeutică pentru pacienții români cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă care rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (IECA sau sartani).

În urma ședinței de contestații susținută în data de 05.12.2023, Comisia pentru soluționarea contestațiilor ținând cont de lipsa de paritate a votului comisiei și lipsa opiniei Comisiei de cardiologie din cadrul Ministerului Sănătății care a fost solicitată anterior susținerii ședinței de contestații prin adresa cu nr. 116172E/21.07.2023 a decis revenire prin adresă scrisă către Comisia de cardiologie din cadrul Ministerului Sănătății și reorganizarea ședinței de contestații.



Răspunsul Comisiei de cardiologie din cadrul MS, înregistrat la ANMDMR cu nr. 101923C/26.01.2024 este:

Ca urmare a solicitării dumneavoastră 100524E din 10.01.2024 referitoare la contestația depusă de compania Novartis la decizia Președintelui ANMDMR nr. 469/09.05.2023, punctul de vedere al Comisiei de Cardiologie este următorul:

- în conformitate cu Ghidul Societății Europene de Cardiologie pentru managementul insuficienței cardiace publicat în anul 2021 (*European Heart Journal* 2021; 42:3599-3726) și actualizării punctuale a acestui ghid publicate în anul 2023 (*European Heart Journal* 2023; 44:3627-3639), combinația SACUBITRILUM+VALSARTANUM este singura alternativă terapeutică cu beneficii suplimentare clar demonstrate (studiul PARADIGM HF, *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004) pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă care rămân simptomatici sub tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei II sau sartani.
- celelalte clase terapeutice menționate în document (beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi, inhibitori SGLT2) reprezintă o medicație cu beneficii adiționale asupra morbi-mortalității, care trebuie în mod obligatoriu asociate în tratamentul insuficienței cardiace, dar care nu înlocuiesc ca și beneficii combinația SACUBITRILUM+VALSARTANUM

Ședința de contestații a fost reluată în data de 13 martie 2024. Comisia pentru soluționarea contestațiilor a hotărât reluarea procesului de evaluare prin aplicarea criteriilor de evaluare ale tabelului nr. 7 din OMS 861/2014 actualizat, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă” pentru indicația *pacienți cu IC cu fracție de ejecție redusă care rămân simptomatici sub tratament cu IECA sau sartani*.

Prin urmare, raportul de evaluare emis de Direcția evaluare tehnologii medicale pentru medicamentul cu DCI COMBINATII (SACUBITRILUM+VALSARTANUM) este completat cu aplicarea criteriilor tabelului nr. 7 al OMS 861/2014 actualizat pentru **indicația pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă care rămân simptomatici sub tratament cu IECA sau sartani**:



EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 11 mai 2016, consideră că beneficiul real al terapiei cu Entresto este important la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III conform clasificării NYHA cu FEVS $\leq 35\%$, care rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu inhibitori ECA sau sartan și necesită schimbarea tratamentului.

Au fost considerați comparatori clinici relevanți: captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, candesartan, losartan, valsartan.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 27 aprilie 2016, Sacubitrilum+Valsartanum reprezintă o opțiune terapeutică pentru insuficiența cardiacă cronică simptomatică, doar pentru pacienții cu:

- ICC New York Heart Association (NYHA) simptomatică de clasă II până la IV și
- cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng de 35% sau mai puțin și
- care iau deja o doză stabilă de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) sau blocați ai receptorilor angiotensinei II (ARA).

SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat pe 5 februarie 2016, în Scoția, tratamentul cu Sacubitrilum+Valsartanum poate fi folosit pentru a trata pacienții adulți cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție scăzută. Sacubitril/valsartan, în comparație cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, a redus semnificativ ratele rezultatului compozit al decesului cardiovascular și al spitalizării pentru insuficiență cardiacă, ratele rezultatelor componente și ale mortalității de toate cauzele.

Nu există date comparative directe cu IECA (alții decât enalaprilul) sau cu orice ARA. Compania a prezentat rezultatele unei meta-analize ale rețelei bayesiene (NMA) pentru a permite compararea indirectă de sacubitril/valsartan cu ARB la pacienții cu insuficiență cardiacă, clasa NYHA II până la IV și FEVS redusă.

Au fost evaluate trei obiective: mortalitatea de orice cauză, mortalitatea cardiovasculară și toate cauzele de spitalizare. Rezultatele au fost folosite pentru a susține comparația secundară pentru pacienții care nu pot tolera utilizarea de primă linie a IECA. Meta-analiza de bază a inclus un total de 28 de studii și nu a luat în considerare tratamentul concomitent.



IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Raportul din 30 martie 2016 face referire la existența unui beneficiu terapeutic adițional considerabil, în raport cu terapia comparativă adecvată (IECA, beta-blocante).

Adendumul din 25 mai 2016 a apreciat existența unui beneficiu terapeutic adițional considerabil pentru pacienții adulți cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeecție scăzută simptomatică fără diabet zaharat (în comparație cu enalapril și dacă sunt indicați, β -blocante) și indiciu de beneficiu adițional scăzut la pacienții cu diabet zaharat.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia adoptată în data de 16 iunie 2016: Entresto este utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeecție redusă, iar amploarea și probabilitatea unui beneficiu terapeutic adițional față de inhibitorii ECA (enalapril) în asociere cu un beta-blocant este:

- pentru pacienții fără diabet zaharat: Indiciu de un avantaj suplimentar considerabil
- pentru pacienții cu diabet zaharat: Indiciu de un avantaj suplimentar minor.

Amintim câteva aspecte în legătură cu studiile PARADIGM-HF și TITRATION:

Rezultatul primar compozit al studiului pivot PARADIGM-HF a inclus două obiective directe: decesul cardiovascular și spitalizarea din cauza insuficienței cardiace și a înregistrat o reducere semnificativă în rândul pacienților tratați cu sacubitril/valsartan versus enalapril (reducere absolută de 4,7%, reducerea riscului relativ cu 20%). Sacubitril/valsartan a fost superior față de enalapril, reducând riscul decesului din cauze cardiovasculare sau al spitalizărilor din cauza insuficienței cardiace la 21,8% comparativ cu 26,5% la pacienții tratați cu enalapril. Scăderile riscului absolut au fost de 4,7% pentru obiectivul compus de deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, 3,1% numai pentru deces din cauze cardiovasculare și 2,8% numai pentru spitalizare din cauza insuficienței cardiace. Scăderea riscului relativ a fost de 20% față de enalapril. Acest efect a fost observat devreme și s-a menținut pe întreaga durată a studiului.

TITRATION a fost un studiu privind siguranța și tolerabilitatea, cu durata de 12 săptămâni, la 497 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa NYHA II–IV) și disfuncție sistolică (fracție de ejeecție ventriculară stângă $\leq 35\%$), mai mulți pacienți din subgrupul cu reducerea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienți naivi la IECA sau ARB în doză mică) au atins și menținut doza țintă de sacubitrilum+valsartanum când doza a fost crescută pe parcursul a șase săptămâni decât peste trei săptămâni.



Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. 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, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	*15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. 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, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	15
2.4. 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 raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. 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 compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnethTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	0
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
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	0
4.2. 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	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	80

*Punctele au fost acordate pentru beneficiul adus pacienților cu insuficiență cardiacă cronică clasa II sau III NYHA cu fracție de ejeție ≤ 35%.



STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Novartis Pharma Services România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Sacubitrilum+Valsartanum este rambursat, pentru tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică, inclusiv în subgrupul de pacienți cu IC cu fracție de ejeție redusă care rămân simptomatici sub tratamentul cu IECA sau sartani, în Marea Britanie și în 26 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Cehia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Țările de Jos, Ungaria.

CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Sacubitrilum+Valsartanum și DC Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate, Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate și Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** 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*, pentru indicația **pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică clasa II sau III NYHA cu fracție de ejeție $\leq 35\%$ care rămân simptomatici sub tratament cu IECA sau sartani**. Restricția indicației a fost aplicată pentru a putea fi acordat punctajul *ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)*.

RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **Sacubitrilum+Valsartanum și DC Entresto 24 mg/26 mg comprimate filmate, Entresto 49 mg/51 mg comprimate filmate și Entresto 97 mg/103 mg comprimate filmate** pentru indicația terapeutică **pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică clasa II sau III NYHA cu fracție de ejeție $\leq 35\%$ care rămân simptomatici sub tratament cu IECA sau sartani**.

Comisia pentru soluționarea contestațiilor