



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

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI
A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
DOCUMENT INTERN 20850
Ziua 23 Luna 11 Anul 2021

PROCES VERBAL

Încheiat astăzi, 10.11.2021 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:

- Farm. Pr. Roxana Dondera, ANMDMR *[Signature]*
- Dr. Oana Ingrid Mocanu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate *[Signature]*
- Florin Lăzăroiu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate *[Signature]*
- Dr. Daniela Lobodă, Departament Proceduri Europene, Compartiment Eficacitate și Siguranță Non – Clinică, ANMDMR *[Signature]*
- Adrian-Stelian Dumitru, consilier Direcția politică medicamentului, a dispozitivelor și tehnologiilor medicale, Ministerul Sănătății *[Signature]*

Participanți la ședință din partea DAPP:

- Ioana Horea, HEMAR Manager, Janssen
- Iulius Holban, Market Access Director, Janssen
- Larisa Cofaru, HEMAR Manager, Janssen
- Adrian Alexandrescu, HEMAR Manager, Janssen
- Adrian Pană - Consultant

La întâlnire participă ca invitați din partea ANMDMR:

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

Date generale:

- 1.1. DCI: Esketaminum
- 1.2. DC: Spravato 28 mg spray nazal soluție
- 1.3. Cod ATC: N06AX27



1.4. Data primei autorizări: 18 Decembrie 2019

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică: spray nazal soluție

Concentrații: 28 mg

Calea de administrare: intranasal

Mărimea ambalajului pentru Spravato 28 mg spray nazal soluție

- cutie cu 1 dispozitiv de spray nazal
- cutie cu 2 dispozitive de spray nazal
- cutie cu 3 dispozitive de spray nazal

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Spravato 28 mg spray nazal soluției:

Indicație terapeutică:

- Spravato este indicat în asociere cu un SSRI sau un SNRI la adulții cu tulburare depresivă majoră rezistentă la tratament care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepressive în episodul depresiv curent moderat până la sever.

Doza recomandată:

- Dozele recomandate pentru Spravato în cazul Tulburării Depresive Majore rezistente la tratament sunt prezentate în Tabelul 1 și Tabelul 2 (adulți cu vârsta ≥ 65 ani). Se recomandă menținerea și în etapa de întreținere a aceleiași doze care i s-a administrat pacientului la sfârșitul etapei de inducție. Ajustările dozei trebuie efectuate în funcție de eficacitate și de tolerabilitatea la doza anterioară. În timpul etapei de întreținere, dozele de Spravato trebuie individualizate la cea mai redusă frecvență pentru a menține remisiunea/răspunsul.

Durata medie a tratamentului:

- Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Contestația privește:

Decizia Președintelui ANMDMR nr. 1352/30.09.2021 care prevede neinclusiunea în Listă a DCI Esketamină (DC SPRAVATO) în indicația de mai sus;



Raportul de evaluare al DCI Esketamină (DC SPRAVATO) în indicația de mai sus.

Discuții:

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu prezintă punctele din evaluare contestate de către DAPP:

– Punctul 4.2. din Evaluare:

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

În evaluare se menționează că în rapoartele publicate pe site-urile din Franța, Germania și Marea Britanie nu sunt precizate date privind remisia pe o durată mai mare de 3 luni în tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament.

– Punctul 4.3 din Evaluare, în ceea ce privește acordarea celor 10 puncte pentru boală rară.

Domnul Iulius Holban confirmă subiectele de discuție – cele două puncte 4.2 și 4.3 din Evaluare, în acest sens a fost transmisă argumentația DAPP.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu menționează că DCI Esketaminum a fost depus spre evaluare pe Tabelul 7 – boală rară sau pentru care nu există alternativă terapeutică în listă. Având în vedere raportul HAS cu toți comparatorii relevanți, pertinenti pe care îi prezintă autoritățile franceze, a considerat necesară opinia consultativă Comisiei de specialitate psihiatrie din cadrul Ministerului Sănătății, pentru a avea confirmarea că DCI Esketaminum este singura alternativă terapeutică. Nu au fost acordate 0 puncte pentru că există un raport EMA care spune că DCI Esketaminum este unic, astfel a fost făcută evaluarea pe Tabelul 7.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu prezintă răspunsul primit până la ora începerii ședinței de la Comisia de specialitate psihiatrie din cadrul Ministerului Sănătății:



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

COMISIA DE PSIHIATRIE

E: comisiadepsihiatrie@psycv.ro

F: 0351 405 690

Clinica de Psihiatrie Craiova, Aleea Potelu 24, 200317 Craiova, Dolj

Nr. 14 din 08 noiembrie 2021

Către: **MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
Direcția Generală Asistență Medicală, Medicină de Urgență și
Programe de Sănătate Publică
Serviciul de Asistență Medicală și Planificare Strategică

În atenția: **Doamnei Director General Adj. Dr. Amalia ȘERBAN**

Referitor la adresa dumneavoastră nr. REG 1/15982/22.07.2021 prin care solicitați opinia Comisiei privind evaluarea medicamentului cu DCI Esketaminum, vă transmitem următoarele:

Ultimele date publicate de Organizația Mondială a Sănătății estimează că, în lume, peste 300 milioane de oameni suferă de depresie, tulburare care vă deveni în scurt timp principala cauză de dizabilitate la nivel mondial și va determina o creștere semnificativă a costurilor directe și indirecte.

În ciuda unui tratament corect condus, aproape 20% dintre pacienți obțin o remisiune incompletă, iar o parte din aceștia prezintă depresie rezistentă la tratament, situație în care managementul de caz impune, pe de o parte, reevaluarea diagnostică și modificarea strategiei terapeutice, pe de altă parte. Astfel, clinicienii dispun de un arsenal care include creșterea dozelor, asocierea de două antidepresive, schimbarea antidepresivului, augmentarea cu litiu sau antipsihotice, terapia electroconvulsivantă, asocierea cu mijloace psihoterapeutice. În ciuda aplicării corecte a acestor strategii, rămâne o proporție semnificativă de pacienți care nu răspund adecvat la tratament cu menținerea simptomatologiei, limitarea funcționării globale și risc mare de suicid. În asemenea situații, tratamentele devin „eroice”, iar medicii pot apela la terapii noi, inovatoare, cu acordul expres al pacienților respectivi și cu respectarea indicațiilor RCP și a reglementărilor legale de prescripție.

Din acest punct de vedere, un DCI cu indicație pentru această populație specială de pacienți este salutar. Aprobarea pentru punerea pe piață și rambursare presupune însă o analiză aprofundată a beneficiilor reale și a impactului bugetar, motiv pentru care Comisia de Psihiatrie a solicitat amânarea răspunsului la adresa dumneavoastră până la obținerea și evaluarea tuturor datelor disponibile la ora actuală în legătură cu DCI Esketaminum.

Astfel, datele disponibile până în acest moment sunt următoarele:



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

COMISIA DE PSIHIATRIE

E: comisiadepsihiatrie@psycv.ro

F: 0351 405 690

Clinica de Psihiatrie Craiova, Aleea Potelu 24, 200317 Craiova, Dolj

1. În Franța, prima evaluare a Comisiei de Transparență (HAS) din 24.06.2020 a raportat că beneficiul clinic al DCI Esketaminum (Spravato) este i) scăzut pentru indicația de tratament în depresia rezistentă la adulții sub 65 ani care nu au răspuns la cel puțin două tratamente antidepresive diferite și care au contraindicație sau rezistență la terapia electroconvulsivantă sau nu au acces ori au refuzat această procedură, respectiv ii) insuficient pentru a justifica rambursarea pentru alte situații.
2. În Scoția, Consorțiul Scoțian pentru Medicamente (SMC) a avizat favorabil rambursarea DCI Esketaminum cu condiția aprobării Schemei de Acces Controlat pentru Pacienți.
3. În Marea Britanie, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijiri (NICE) nu recomandă la prima evaluare utilizarea DCI Esketaminum pentru depresia rezistentă la tratament, lansând consultări publice și cercetări proprii. Raportul final este așteptat.
4. În Germania, Comitetul Federal Comun (G-BA) consideră în raportul din 19.08.2021 că, pe baza informațiilor curente, nu a fost demonstrat un beneficiu adițional al DCI Esketaminum în combinație cu SSRI sau SNRI comparativ cu o terapie corespunzătoare actuală.
5. Agenția Europeană pentru Medicamente consideră în raportul de evaluare al DCI Esketaminum că indicația prezentată de producător pentru populația descrisă este acceptabilă.
6. Studiile efectuate și publicate până la data curentă (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2, TRANSFORM-3, SUSTAIN-1, SUSTAIN-2 și SUSTAIN-3) indică o eficacitate pe termen scurt și mediu a DCI Esketaminum comparativ cu placebo în depresia rezistentă care nu a răspuns la două scheme adecvate de antidepresive. Limitările create de design, populația inclusă în studiu și durata cercetării impun însă obținerea unor date suplimentare. De asemenea, profilul de siguranță, deși favorabil, obligă la luarea unor măsuri suplimentare la administrare (supraveghere, suport vital în cazul unor reacții adverse grave).
7. În România, experiența este limitată, având în vedere utilizarea restrânsă din cauza prețului ridicat. Neoficial, există solicitări pentru prescriere atât din partea medicilor, cât și a pacienților fără a primi însă adrese scrise.

În urma analizei datelor curente disponibile și a nevoii reale de tratament pentru un segment populațional cu depresie rezistentă la tratament, Comisia de Psihiatrie consideră că



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

COMISIA DE PSIHIATRIE

E: comisiadepsihiatrie@psycv.ro

F: 0351 405 690

Clinica de Psihiatrie Craiova, Aleea Potelu 24, 200317 Craiova, Dolj

DCI Esketaminum poate prezenta un beneficiu terapeutic în cazul îndeplinirii cumulative a următoarelor condiții:

- a) pacienți cu depresie rezistentă la tratament, conform definiției de caz și RCP, sub 65 ani.
- b) medicul curant demonstrează că celelalte strategii terapeutice (asocierea, augmentarea sau schimbarea antidepresivelor ori terapia electroconvulsivantă ori asocierea mijloacelor non-farmacologice) au eșuat, nu au fost disponibile sau sunt contraindicate.
- c) administrarea se face în condiții de supraveghere și siguranță adecvate.

și recomandă următoarele:

1. Evaluarea posibilității de rambursare condiționată în condițiile unui impact bugetar minim (cost-beneficiu și cost-volum) pe baza informațiilor actuale.
2. În cazul unui aviz favorabil, elaborarea unui protocol de prescriere care să definească strict indicația, durata tratamentului, modul de monitorizare și prescriere, precum și modalitatea de control a prescrierii.
3. În cazul unui aviz nefavorabil, evaluarea posibilității de aprobare a Programului de Acces Controlat, având în vedere limitările legate de natura substanței pe de o parte, dar și nevoia de date suplimentare din practică, pe de altă parte.
4. Solicitantul trebuie să ofere date suplimentare privind eficiența și siguranța DCI Esketaminum comparativ cu alternativele terapeutice actuale în scopul unei mai bune delimitări a populației-tintă.

Referințe bibliografice

1. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/spravatoo_summary_ct18432_epi673.pdf
2. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5353/esketamine-spravato-final-august-2020docx-for-website.pdf>
3. <https://www.nice.org.uk/news/article/nasal-spray-medicine-for-treatment-resistant-depression-not-recommended-by-nice-2>
4. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4982/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin-TRD_D-658_EN.pdf
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spravato-epar-public-assessment-report_en.pdf

Cu stimă,

Conf. univ. dr. Ion Udriștoiu,
Președinte

Domnul Iulius Holban precizează că sunt în asentimentul comisiei de specialitate psihiatrie din punctul de vedere al rambursării condiționate.

Doamna Ioana Horea începe prezentarea argumentației pentru cele două puncte în discuție:

– Datele care susțin criteriul menționat la punctul 4.2.: date din raportul SMC arată că timpul mediu până la recădere pentru grupul de tratament cu un AD oral nou inițiat plus spray nazal placebo a fost de 273 de zile, în timp ce mediana nu a putut fi estimată pentru Esketamină plus AD oral, deoarece acest grup nu a atins niciodată o rată de recidivă de 50%.

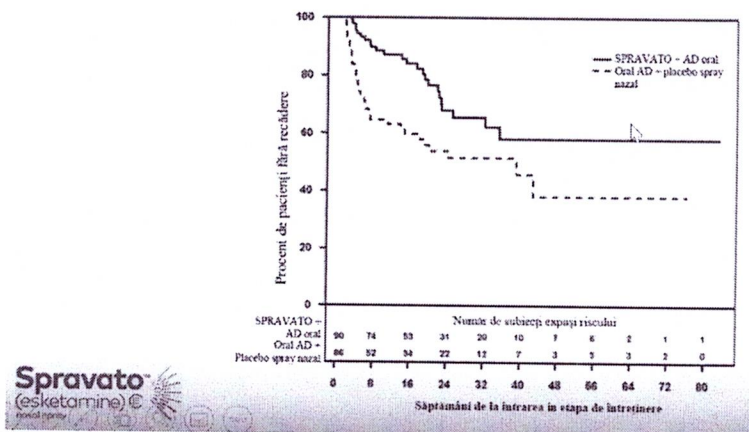
Table 6. Primary outcome - SUSTAIN-1 Time to relapse. Primary analysis set (patients with stable remission at baseline of maintenance phase).^{4,6}

	Esketamine plus OAD (n=90)	Placebo plus OAD (n=86)
Number of relapses ^a (%)	24 (27%)	39 (45%)
Median time to relapse (days)	NE	273
Hazard Ratio (95% CI), p value	0.49 (0.29 to 0.84), p=0.03	
KM estimate of relapse at 12 weeks	13%	37%
KM estimate of relapse at 24 weeks	32%	46%

Abbreviations: CI = confidence interval; NE = not estimable; KM = Kaplan-Meier; OAD = oral antidepressant
 A = Relapse was defined as a MADRS total score of ≥ 22 for 2 consecutive assessments separated by 5 to 15 days, or hospitalisation for worsening depression, suicide attempt, suicide prevention or completed suicide, or another clinically relevant event suggestive of relapse (assessed by a relapse adjudication committee).

Rata de recădere la 12 săptămâni este mult mai mică, respectiv 24 săptămâni pentru pacienții cu Esketamină plus antidepresiv oral, versus pacienți în tratament cu placebo, plus antidepresiv oral.

Raport SMC și EMA: timpul până la recădere pentru pacienții aflați în remisiune stabilă conform studiului pe o durată de 30 săptămâni - pacienții aflați în remisiune stabilă au avut un timp semnificativ mai lung până la recăderea simptomelor depressive decât pacienții care luau un antidepresiv oral nou inițial.





Raportul HAS - aceeași informație demonstrată:

A la date de l'analyse finale (13/06/2018), à l'issue d'un suivi médian de 17,7 semaines dans le groupe eskétamine et 10,2 semaines dans le groupe placebo, 63 événements de rechute ont été dénombrés. L'analyse a été menée avec un risque alpha de 0,046 (test bilatéral). Au cours de la phase de traitement d'entretien, 26,7 % des patients traités par eskétamine intranasal + AD oral et 45,3 % des patients traités par placebo intranasal +AD oral ont eu une rechute. La supériorité du groupe eskétamine par rapport au groupe placebo a été démontrée en termes de délai jusqu'à la rechute : délai médian non atteint versus 273,0 jours (HR = 0,49 ; IC_{95%} = [0,29 ; 0,84]), p =0,003 < au seuil de significativité pré-spécifié de 0,046).

Președintele Comisiei, doamna Daniela Lobodă menționează că a analizat aceste aspecte, există un beneficiu la administrarea Esketaminei, recomandă acordarea celor 10 puncte pentru punctul 4.2 și refacerea raportului de evaluare.

Doamna Ioana Horea continuă cu prezentarea argumentației pentru punctul 4.3: acest punct din evaluare se referă la DCI-uri noi sau DCI-uri compensate cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic delibitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statisticilor locale.

Aspecte cu privire la definirea bolilor rare conform art. 1 lit ab) din anexa 1 la OMS 1353/2020, respectiv, argumentația din Raportul Spravato, a fost următoarea: conform site-lui www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament nu este inclusă pe lista bolilor rare. Link-ul către ultimul raport (lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf.

În argumentația adusă, conform OMS nr. 1353/2020 din 31 iulie 2020 privind modificarea și completarea OMS nr. 861/2014, criteriul 4.3 prin definiția lui nu face referire doar la medicamentele corespunzătoare tratamentului bolilor incluse în OrphaNet, ci face referire în aceeași măsură și la:

- i) Medicamentele pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE conform statisticilor din țările europene/statistici locale,

sau



- ii) Medicamentele pentru tratamentul bolilor care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului conform datelor susținute de statistici din țările europene/statistici locale.

Doamna Ioana Horea precizează că DCI analizat se încadrează în categoria DCI-urilor care nu au avut statut de orfan, utilizate pentru tratamentul unor afecțiuni care nu afectează 5 din 10.000 persoane din UE, pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave sau cronice ale organismului.

În ce privește statutul de boală cronică delibitantă, afecțiune gravă:

- acești pacienți au un risc mai mare de co-morbidități mentale și fizice;
- mortalitatea de orice cauză este cu 35% mai mare la pacienții cu depresie rezistentă la tratament, comparativ cu cei cu depresie majoră,
- acești pacienți au un risc de spitalizare de 2 ori mai mare și o durată de spitalizare cu 36% mai mare;
- pentru pacienții spitalizați există un risc de tentativă de suicid de 7 ori mai mare decât în cazul pacienților care nu au depresie rezistentă la tratament.

Esketamina a primit aprobarea Fast Trak, respectiv Breakthrough Therapy (desemnare oferită medicamentelor care tratează o afecțiune gravă sau care pun viața în pericol și care satisfac o nevoie medical nesatisfăcută).

În Franța Spravato a fost aprobat în cadrul programului ATU (autorizație temporară pentru utilizare), medicamentele care sunt aprobate în cadrul acestor tipuri de programe trebuie să îndeplinească următoarele criterii:

- medicamentul trebuie să fie destinat unei indicații grave sau rare;
- nu există alte terapii adecvate disponibile aprobate în Franța pentru această indicație;
- tratamentul nu poate fi întârziat, indicația fiind o boală cronică respectiv o boală gravă sau care pune în pericol viața.

Se consideră astfel că este îndeplinită condiția menționată în evaluare, art. 4.3.

Doamna Daniela Lobodă menționează că definiția unei boli rare nu se bazează exclusiv pe incidență, iar cele 2 condiții (incidența bolii, afectarea calității vieții și cronicitatea bolii) trebuie să fie îndeplinite simultan.



entitate distinctă. Acest medicament a fost aprobat pentru Major Depressive Disorder, entitate distinctă. Se face din nou recomandarea este ca DAPP să aplice pentru evaluare pe tabelul 4, cu DCI nou în listă.

Domnul Iulius Holban precizează că, pe tabelul 4 nu există șanse ca medicamentul să ajungă să fie disponibil pacienților din România.

Se clarifică următoarele: tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament este un subgrup populațional din boala depresivă majoră, nu este o entitate de sine stătătoare; raportarea ar trebui să se facă la pacienții cu tulburarea depresivă majoră, nu la pacienții cu tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament. DAPP menționează că se țintează pentru rambursare acest subgrupul populațional cu tulburarea depresivă majoră rezistentă la tratament, de aceea s-a calculat astfel incidența.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu concluzionează: dacă s-ar fi încheiat cost-volum, ar fi fost doar pentru pacienții care nu răspundeau la linia 1 și linia 2, acesta era de a 3-a linie. Se confirmă de către DAPP că aceasta a fost intenția.

Doamna Oana Ingrid Mocanu precizează că este de acord cu 4.2, pentru 4.3 nu se poate pronunța încă, subgrupul targetat fiind mai restrâns, dar, din toate datele prezentate s-ar încadra la 5 din 10.000 persoane din UE.

Concluzie:

Comisia a admis contestația companiei și a recomandat următoarele:

- solicitare punct de vedere al Comisiei de Psihiatrie din cadrul Ministerului Sănătății pe baza datelor puse la dispoziție de către DAPP, îndeosebi date naționale relevante pentru încadrarea indicației medicamentului în boală rară;
- reevaluarea punctului 4.2 din raport și acordarea punctajului în funcție de răspunsul comisiei de specialitate.