

## PROCES VERBAL

Încheiat astăzi, 19.01.2022 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:

- 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 politica medicamentului, a dispozitivelor si tehnologiilor medicale, Ministerul Sănătății *[Signature]*

### Participanți la ședință din partea DAP ~~ELI~~ ELI LILLY & COMPANY (Ireland) Limited:

- Attila Fejer, GM
- Carmen Popescu – Medical
- Matei Mihaela- PRA

### La întâlnire participă ca invitați din partea ANMDMR:

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

### Date generale:

- 1.1. DCI: Ramucirumabum
- 1.2. DC: Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3 Cod ATC: L01XC21
- 1.4 Data eliberării APP: 19.12.2014
- 1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V.Olanda
- 1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă



#### INDICAȚIE:

Cyramza în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament a pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR). Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată.

#### Contestația privește:

Se contestă decizia ANMDMR nr. 8/ 03.01.2022 prin care se recomandă includerea condiționată a DCI RAMUCIRUMABUM (CYRAMZA) în Listă în urma evaluării indicației: Cyramza în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament a pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR).

#### Discuții:

Doamna Daniela Lobodă începe discuțiile prin expunerea situației legate de traducerea corectă a Indicației terapeutice complete: a sesizat că în traducerea Indicației lipsește cuvântul cheie "metastazat" din expresia "cancer pulmonar metastazat". Doamna Daniela Lobodă a sesizat biroul de informații medicament, aceștia au scris la EMA, Agenția Europeană a anunțat că va trimite către producător traducerea corectă. Doamna Daniela Lobodă subliniază faptul că în această întâlnire se discută despre indicația completă a medicamentului în "cancer pulmonar metastazat".

Domnul Attila Fejer confirmă că a fost primită deja scrisoarea din partea EMA.

Doamna Mihaela Matei solicită Comisiei pentru soluționarea contestațiilor să dispună modificarea Deciziei nr. 8 din 3.01.2022 în sensul includerii necondiționate a medicamentului DCI RAMUCIRUMABUM (CYRAMZA) în Listă. În cuprinsul cererii/dosarului nr.4195/23.02.2021, Eli Lilly a propus, în baza anexei nr. 1, tabelul nr. 4 "Criterii de evaluare a DCI urilor noi și pentru care comparatorul relevant în Listă este DCI Osimertinibum. Raportul de evaluare elaborat de Direcția Evaluare Tehnologie Medicală este un raport de respingere a comparatorului DCI Osimertinib. Indicația aprobată atât pentru Cyramza, cât și pentru Tagrisso, este aceeași. Motivație luată în considerare:

#### 1. Ordinul nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Criteriile de evaluare a tehnologiilor medicale: "comparator un medicament aferent unei DCI care se află în Lista [...] care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz;

2. HG 720/2008 molecule aprobate NECONDITIONAT: Lista C2 Programul național de Oncologie cuprinde Osimertinib, Gefitinib, afatinib, erlotinib, bevacizumab, pemetrexed;



3. Conform Ghidurilor europene/ internaționale și opiniei medicilor din România Osimertinib este standardul de terapie în linia întâi NSCLC EGFR.

Doamna Daniela Lobodă confirmă că, din punct de vedere al eficacității, Osimertinib este standardul de terapie, terapie de primă alegere.

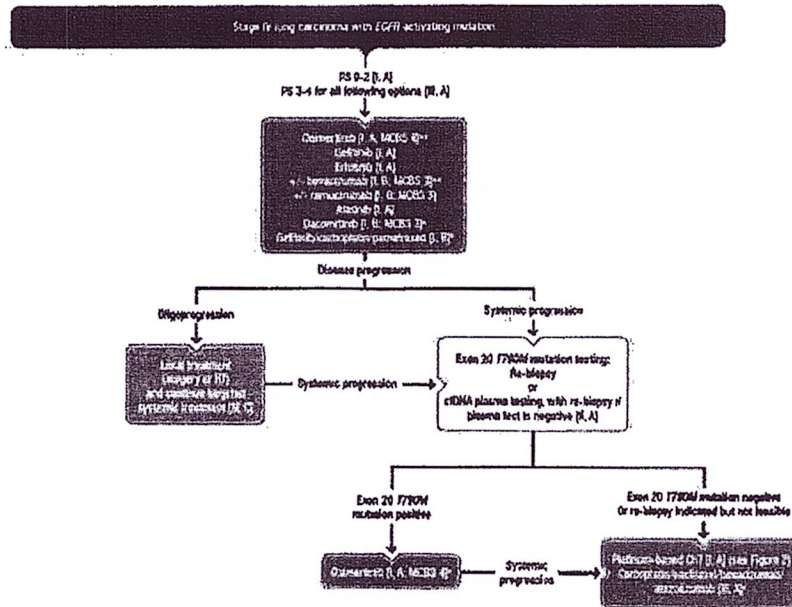
Doamna Mihaela Matei adaugă: cele două indicații – pentru Cymza și pentru Tagrisso – sunt aceleași, se adresează aceluiași segment populațional, cu amendamentul că Tagrisso, în linia a doua se adresează și pacienților care au o mutație pozitivă a T790M, aceasta fiind un alt segment populațional. Însă, în cazul de față se discută doar prima indicație, cea din linia întâi. În HG 720/2008, acolo unde Osimertinib este aprobat, este și protocolul terapeutic revizuit anul trecut, în care se face referire clară la linia întâi și se precizează că pentru linia întâi nu este necesară prezența mutației T790M. Astfel, cele două medicamente în cauză se adresează aceluiași segment populațional. Ghidul ESMO spune că opțiunile terapeutice pe care le avem și în România – Osimertinib, Gefitinib, Erlotinib, bevacizumab, ramucirumab, Afatinib, Dacomitinib, sunt toate indicate în linia întâi.



Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee

“First line osimertinib is now considered as the preferred option in first line for NSCLC patients with sensitising EGFR mutations “ [I, A; ESMO MCBS v1.1 score: 4].

[https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO\\_CPG\\_mNSCLC\\_15SEPT2020.pdf](https://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO_CPG_mNSCLC_15SEPT2020.pdf)



Mai mult decât atât, Osimertinib este standardul de tratament actual în cancerul pulmonar metastatic cu mutații EGFR.

#### Comparator Osimertinib:

“Conform OMS 1301 500 2008 cu modificările și completările ulterioare DCI Osimertinib introdus prin O nr 846 818 2017 la data de 27 iulie 2017 este rambursat pentru indicațiile „tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) și „tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR”.

Osimertinibum respectă astfel condițiile prevăzute în OMS 861 2014 actualizat privind definiția comparatorului.

Pentru Afatinibum a fost recunoscut Tagrisso ca și comparator, așadar și în cazul acesta trebuie făcut la fel. Cerem astfel refacerea raportului de evaluare.

Costul efectiv/pacient, fără TVA, stabilit în urma negocierii:



Denumire produs	Forma	Concentrație	MG/ambalaj	DCI	ambalaj	pret produs f. Btl	pret ambalaj total (cu TVA Btl)	pret ambalaj total (cu TVA Pac)	pret ambalaj total (cu TVA Pac)	UT/LUNA	UT/AN	COST ANUAL
TAGRISSO 40 mg	COMP. FILM.	40 mg	40	OSIMERTINIB	28	35.206,28	24.239,18	27.548,86	95,99	80	785	718.238
TAGRISSO 80 mg	COMP. FILM.	80 mg	80	OSIMERTINIB	28	35.206,28	24.239,18	27.548,86	95,99	30	265	359.219
CYRAMZA	COX. PE. SOL. PERF.	10 mg/ml	100	RAMUCIRUMABUM	2	3.717,18	4.847,18	5.085,55	184,29	14	182	335.478

70	kg	2	infusions / month
30	mg/kg	1.400	mg / month
1	patient	7	weeks / infusion
1	patient	14	weeks / month

În condițiile respectării RCP și administrării 1UT TAGRISSO de 80mg/zi timp de 365 zile costul anual per pacient este de 359.219 RON iar Cyramza cu 10mg/kgc la 2 săptămâni are un cost de 335.478 RON adică o diferență de -7%.=> IMPACT BUGETAR NEGATIV

În condițiile respectării RCP și administrării 2UT TAGRISSO de 40mg/zi timp de 365 zile costul anual per pacient este de 718.238 RON iar Cyramza cu 10mg/kgc la 2 săptămâni are un cost de 335.478 RON adică o diferență de -53%.=> IMPACT BUGETAR NEGATIV

*Relay*

Spre sumarizare, având în vedere motivele expuse mai sus, se cere: admiterea prezentei contestații, refacerea raportului de evaluare luând în considerare comparatorul DCI Osimertinib și recalcularea impactului bugetar; modificarea Deciziei nr 8 03 /12 2021 în sensul includerii necondiționate în Listă pentru DCI Ramucirumabum pentru indicația în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament a pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR).

Doamna Daniela Lobodă precizează că Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor medicale a considerat comparator bevacizumabum în asociere cu erlotinibum și a invalidat osimertinib din următoarele motive: în studiile suport care au stat la baza înregistrării celor trei medicamente, indicația de la osimertinib este mai largă decât cea a celorlalte două medicamente în discuție, indicația bevacizumabum în asociere cu erlotinibum este mai apropiată de indicația DCI în discuție.

Doamna Carmen Popescu subliniază că, atât în studiul Flaura, cât și în studiul Relay, sunt aceleași criterii, aceiași pacienți, aceeași indicație și aceeași populație inclusă, pentru luarea în considerare a unor studii clinice ar trebui să existe o bază legală.

Doamna Daniela Lobodă menționează că la Ramucirumabum au fost excluși din studii pacienții care aveau metastaze cerebrale, aceasta înseamnă că o parte din acest grup populațional mare s-a restrâns, nu se poate compara cu grupul populațional de la osimertinib (care nu a exclus pacienții cu metastaze, de niciun fel, nici măcar cerebrale). Inclusiv pacienții cu mutația de rezistență au fost tratați cu osimertinib în primă linie. La o privire atentă, grupurile populaționale din studiile pentru bevacizumabum și Ramucirumabum sunt echivalente, de aceea a fost luat în considerare acest comparator.

Doamna Carmen Popescu aduce în discuție criteriile de excludere care au fost luate în considerare pentru studiul în cauză. Această decizie de a exclude pacienții cu metastaze cerebrale a fost tocmai pentru a se alinia cu celelalte molecule aflate în ghidurile de tratament la momentul



inițierii studiului. Ca și parte de populație, ne adresăm aceleiași populații cu amendamentul că pacienții cu metastaze au fost excluși și nu intră în indicație. Doamna Daniela Lobodă adaugă că sunt excluși și pacienții cu mutația de rezistență.

Doamna Mihaela Mihai amintește faptul că se evaluează după criteriile actuale, în care nu este posibilitatea de a se face sistematic review, să se aleagă studiile, nu există metodologie pentru asta, nu este acoperit de lege.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu face o recapitulare pentru o privire de ansamblu: HAS – beneficiu scăzut, IQWIG – fără beneficiu suplimentar.

Domnul Attila Fejer aduce un argument suplimentar: în momentul în care s-a primit această indicație pentru Ramucirumab, DAPP a avut o întâlnire de consultanță cu liderii de opinie din zona de oncologie din România în care osimertinib a fost recunoscut ca și comparator; din punct de vedere legal, comparația trebuie făcută cu osimertinib.

Doamna Oana Ingrid Mocanu precizează că în Legea 861 nu există o definiție a grupului populațional / subgrupului populațional. Astfel, comparația ar trebui să se facă cu osimertinib. Pe viitor ar trebui făcută o precizare de detaliu în lege cu privire la grupurile / subgrupurile populaționale.

Doamna Daniela Lobodă menționează că se va reface raportul, se vor calcula costurile terapiei cu osimertinib și față de afatinib, sunt mai multe medicamente pe linia I, oricare dintre ele poate fi comparator.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu concluzionează: se va reface evaluarea, în șapte zile lucrătoare se va trimite procesul verbal al ședinței de contestație și rezoluția.

#### **Concluzie comisie:**

Comisia a admis contestatia DAPP privind comparatorul Osimertinib. Chiar daca, analizand studiile clinice suport care au stat la baza aprobarii indicatiilor bevacizumab, osimertinib, ramucirumab, DCI Ramucirumab se apropie cel mai mult de bevacizumab (pacienti cu mutația de rezistența T790M nu raspund la terapia cu bevacizumab sau ramucirumab) si mai mult pacienti cu metastaze cerebrale de asemenea nu sunt eligibili pentru terapia cu ramucirumab, de aici reiesind faptul ca segmentul populational pentru care este indicat Osimertinib este mai larg, acesta reprezentand standardul terapiei.

Toate cele mai sus mentionate nu sunt reflectate direct in indicatie, respectiv in OMS 861/2014 actualizat prin OMS 1535/2020.



MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII  
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](http://www.anm.ro)

Acestea fiind spuse, comisia de solutionare a contestatiilor admite Osimertinib ca si comparator relevant pentru Ramucirumab conform OMS 861/2014 (aceeasi indicatie terapeutica si acelasi segment populational).

Recomandarea Comisiei:

- a) Modificarea indicatiei evaluate in acord cu corectia RCP (adendum EMA) – includerea cuvântului „metastatic” [...]
- b) Analiza impactului bugetar Cynamza in asociere cu Erlotinib in raport cu Osimertinib, linia I NSCLC.