



PROCES VERBAL

Încheiat astăzi, 10.07.2023 în Ședința Comisiei pentru soluționarea contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

Comisia pentru soluționarea contestațiilor

Președinte: Dr. 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.

Adrian-Stelian Dumitru, Consilier principal, Direcția Politica Medicamentului, a Dispozitivelor și Tehnologiilor Medicale din cadrul M.S.

Dr. Oana Ingrid Mocanu, medic primar, Director Direcția Farmaceutică Clawback Cost Volum, C.N.A.S.

Reprezentanții Deținătorului Autorizației de Punere pe piață din România:

1. Luiza Daniela Trușcă, medic, Acces Head, Sanofi România
2. Irina Andrei, Value & Access Lead, Sanofi România
3. Ioana Katona, avocat, Lucian Bondoc și Asociații SCA

Reprezentanții ANMDMR – fără drept de vot:

Felicia Ciulu – Costinescu, Dr. Farm. Pr., Coordonator DETM

Mihaela Lavinia Popescu, medic sp.

Cristina Ligia Tuțu, Farm. sp., Expert gr. IA,

Sorin Mititelu, medic sp.

Octavian Matei, Farm. sp., Expert gr. IA,

Subiect: *Contestație la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 461/09.05.2023 de neinclușdere în Listă a medicamentului cu DCI Isatuximabum aferentă dosarului cu nr. 9691/30.06.2022*

DCI: Isatuximabum

DC: Sarclisa 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă



INDICAȚIE: Sarclisa este indicat în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

În deschidere doamna Coordonator DETM Felicia Ciulu-Costinescu amintește denumirea medicamentului, indicația medicamentului supusă evaluării, numărul și data de înregistrare a dosarului, rezoluția evaluării dosarului de neincluere în Listă și Decizia Președintelui ANMDMR emisă în data de 09.05.2023.

Doamna Coordonator DETM prezintă motivele contestației invocate de către compania Sanofi:

„Potrivit Deciziei 461, justificarea neincluzerii Medicamentului în Listă s-a făcut pe baza
(i) considerării existenței unui comparator al Sarclisa; (...)
(ii) în mod eronat nu a fost acordat punctajul prevăzut de Ordin pentru indeplinirea condiției privind dovada notificării ANMDM a derulării unui studiu non-intervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă,,.

Doamna Coordonator DETM precizează că nu s-au putut aplica criteriile propuse de către companie pentru finalizarea evaluării, respectiv criteriile menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. 861/2014 actualizat, care se adresează situațiilor în care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă. Motivul neaplicării acestor criterii a fost menționat în raportul de evaluare a medicamentului Isatuximabum și sunt reprezentate de existența medicamentelor comparator pentru Sarclisa.

Doamna avocat Ioana Katona precizează că referitor la primul argument enumerat, are o ușoară rectificare de menționat, respectiv criteriul privind comparatorul nu ar fi trebuit să fie aplicat *ab initio*. În cuprinsul contestației depuse a fost prezentată următoarea interpretare a tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat și anume:

(a) DCI-uri noi/ DCI-uri compensate cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare;
(b) DCI-uri noi/ DCI-uri compensate cu extindere de indicație pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă. Prin urmare, Sarclisa fiind un tratament pentru boli rare, în evaluare nu ar fi trebuit să fie avut în vedere *ab initio* existența unui comparator.



Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor amintește că tabelul nr. 7 se referă la 2 situații: DCI pentru boală rară și DCI pentru stadii evolutive ale unor patologii. Pentru ambele situații nu trebuie să existe comparator pentru a putea fi aplicate criteriile tabelului nr. 7. Deci, tabelul nr. 7 poate fi folosit când nu există comparator în nici una dintre cele 2 situații.

Doamna Coordonator DETM Felicia Ciulu Costinescu precizează că această abordare s-a aplicat și pentru alte evaluări.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă subliniază că pentru tratamentul bolilor rare și pentru medicamentele orfane, în anul 2020 a fost modificată legislația exact în această direcție, pentru ca pacienții să aibă acces la terapii noi inovative. Tabelul nr. 7 este singurul din legislație care se adresează categoriei bolilor rare. Există și un alt tabel în legislație, tabelul nr. 5 care se adresează specific medicamentelor orfane. De aceea, interpretarea tabelului nr. 7 este considerată corectă, având în vedere faptul că în această situație nu este prevăzut specific în legislație că DCI pentru boală rară nu este DCI fără comparator în Listă. O boală rară poate să aibă mai multe tratamente cu beneficii pentru pacienți. Mai mult decât atât, pentru Sarclisa în această indicație nu este comparator. Motivele au fost introduse în partea de motivare a solicitării la momentul la care s-a făcut depunerea dosarului. Tratamentul mielomului multiplu este foarte complex. Începând cu anul 2000 au apărut foarte multe tratamente inovative și sunt linii succesive de tratament. Dacă un tratament nu este disponibil pentru acești pacienți cu boală rară înseamnă că respectivii pacienți vor fi privați de o linie de tratament și nu vor mai avea nicio alternativă, nicio soluție.

Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor, dr. Daniela Lobodă precizează că în Listă sunt incluse medicamente destinate tratării mielomului multiplu respectiv, lenalidomidum, bortezomibum, carfilzomibum, ixazomib, panobinostatium, daratumumabum și pomalidomidum. Deci, pentru prima linie de tratament avem inhibitori de proteazom și Ac anti CD38, așa cum este Sarclisa. Indicația pentru Sarclisa este: „*Sarclisa este indicat în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.*„ Așadar, avem o schemă cu Ac anti CD38 (Sarclisa), inhibitori de proteazom și dexametazonă. În Listă și în program este inclus un medicament care are denumirea comercială Kyprolis și DCI



Carfilzomibum, inhibitor de proteazom care se administrează în asociere cu daratumumab (Ac anti CD38) și dexametazonă pacienților cu mielom multiplu. Prin urmare, această schemă formată din 3 medicamente, respectiv inhibitori de proteazom asociat cu Ac anti CD38 și dexametazonă există deja în compensare. Deci, pentru Sarclisa avem comparator. Fără niciun dubiu.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă confirmă că doamna dr. Daniela Lobodă are dreptate, însă precizează că pentru situația în care pacienții nu mai răspund la o terapie, trebuie să existe alternative. Aceasta este motivul pentru care în ultima perioadă, pacienții cu mielom multiplu nu mai au o durată mică de supraviețuire. Motivul creșterii supraviețuirii acestor pacienți este reprezentat de adăugarea liniilor succesive de tratament. Mai mult decât atât, tabelul nr. 7 se adresează situațiilor în care DCI reprezintă singura alternativă. Dacă este alternativă, înseamnă că este la un tratament existent.

Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor precizează că sintagma singura alternativă înseamnă că DCI este singura terapie alternativă față de altele care se foloseau până atunci. În cazul Sarclisei, avem o schemă în Listă. Prin urmare, Sarclisa nu este singura alternativă.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă subliniază că pentru pacienții cu mielom multiplu care nu răspund la terapia compensată nu mai sunt alternative terapeutice.

Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor precizează că există terapie genică pentru tratarea mielomului multiplu aprobată de FDA și există anticorp bispecific, recent aprobat. Deci, nu sunt atât de descoperiți acești pacienți. Mielomul multiplu este o boală gravă. Însă trebuie respectate prevederile legale. Creșterea numărului de medicamente compensate este dorită de toți. Depunerea dosarului pe tabelul nr. 4, cu analiză comparativă de cost, reprezintă soluția potrivită pentru ca medicamentul să intre în Listă.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă menționează că a solicitat opinia Comisiei de Specialitate.

Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor precizează că doar ANMDMR poate solicita opinia Comisiei de Specialitate, conform ordinului nr. 861/2014 actualizat.



Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă precizează că a fost solicitată Comisiei de Specialitate a Ministerului Sănătății o clarificare privind existența unui grup specific de pacienți pentru care terapia cu Sarclisa este benefică. Răspunsul primit de la Comisie a fost că sunt pacienți care în acest moment nu au alternativă. Acest răspuns a fost transmis pe e-mail către companie.

Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor precizează că în raportul HAS dar și în alte rapoarte internaționale se menționează că dacă există rezistență la anti CD38, nu are rost să se administreze un alt medicament cu acțiune anti-CD38 pacienților, pentru că nu va exista un răspuns terapeutic pentru pacient.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă confirmă că în raportul HAS din anul 2020 este menționată această informație. Însă, ulterior au apărut studii clinice, precum este studiul specific cu Sarclisa care atestă că administrarea de Isatuximabum la pacienții care prezintă rezistență la terapia cu un medicament anti-CD38 determină răspuns terapeutic. Acest răspuns apare datorită mecanismului de acțiune diferit al Sarclisei, raportat la alte medicamente anti-CD38.

Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor concluzionează că la momentul evaluării dosarului Sarclisa, exista comparator pentru isatuximab, exista schemă terapeutică similară în Listă și nu putea fi evaluat pe tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă specifică că opinia companiei nu s-a schimbat și că din punctul lor de vedere medicamentul trebuie să fie evaluat în cadrul tabelului nr. 7, pentru că este un DCI care se adresează unei boli rare, tabelul nr. 7 este singurul tabel prin care se evaluează medicamentele pentru tratamentul bolilor rare, iar DCI Isatuximabum are o singură alternativă terapeutică.

Unul dintre reprezentanții ANMDMR fără drept de vot, menționează că în raportul de evaluare la pagina 12 au fost enumerați comparatorii pe care DETM i-a identificat. Primul este Kyprolis, al doilea este Darzalex.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă precizează că acești 2 comparatori nu erau amândoi în Listă la momentul depunerii dosarului Sarclisa. Era unul singur, era Kyprolis, în martie 2022.



Unul dintre reprezentanții ANMDMR fără drept de vot, menționează că la momentul evaluării erau 2 comparatori în Listă și chiar dacă ar fi fost doar unul la momentul evaluării dosarului Sarclisa, pentru DETM era suficient pentru a invalida evaluarea pe tabelul nr. 7.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă precizează că Kyprolis se administrează în asociere cu Sarclisa și prin urmare nu este comparator, însă este o linie de tratament.

Unul dintre reprezentanții ANMDMR fără drept de vot, amintește care este definiția comparatorului din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat: *„comparatorul are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.”*. Conform acestei definiții Kyprolis este comparatorul pentru Sarclisa.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă precizează că alternativă înseamnă că este o alternativă la ceva, iar conform schemei menționate în raportul de evaluare, pentru pacienții care sunt refractari, nu mai există o altă alternativă. Deci compania își menține punctul de vedere că Sarclisa trebuie evaluat pe tabelul nr. 7.

Doamna Președinte a Comisiei pentru Soluționarea Contestațiilor menționează că Ordinul nr. 861/2014 a fost creat pentru un buget limitat, însă poate fi perfectibil.

Doamna avocat Ioana Katona amintește de cel de-al doilea punct al contestației, notificarea la ANMDMR a unui studiu non-intervențional.

Doamna Coordonator DETM menționează câteva aspecte din Ordinul 861/2014 actualizat privind studiile non-intervenționale: *„Studiile nonintervenționale vor trebui să respecte reglementările Hotărârii Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nr. 6/2014.”*. Coordonatorul DETM amintește că notificarea studiilor nonintervenționale constă în depunerea la ANMDMR de către propunător a unei adrese de notificare, conform prevederilor anexei 6 care face parte integrantă din prezentele reglementări, însoțită de următoarele documente: copia proiectului studiului, lista centrelor în care se va desfășura studiul, informații privind durata studiului și numărul de pacienți, lista investigatorilor. Se precizează obiectivele studiului și indicatorii de evaluare.



Aceasta presupune notificarea Direcției Studii Clinice. Notificarea nu înseamnă doar o adresă cu nr. de înregistrare de la ANMDMR. Notificare înseamnă DSC, Direcția Studii Clinice, iar ANMDMR informează în scris propunătorul despre acceptarea, respingerea sau necesitatea completării documentației în termen de 60 de zile calendaristice de la depunerea acestei notificări.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă precizează că această notificare a fost făcută către Direcția Studii Clinice a ANMDMR, a primit nr. de înregistrare, iar în cadrul documentației de notificare pot fi găsite toate documentele enumerate.

Doamna Coordonator DETM întreabă compania dacă a primit din partea ANMDMR un răspuns la notificare.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă precizează că nu a primit niciun răspuns privind notificarea care a fost depusă în anul 2021, însă conform legislației, dacă în termen de 60 de zile calendaristice nu se oferă un răspuns de către DSC, notificarea se consideră acceptată tacit de către ANMDMR.

Doamna avocat Ioana Katona amintește că prevederile Ordinului 861/2014 actualizat menționează doar notificarea studiului la ANMDMR și nu prezentarea dovezii acceptării studiului de către ANMDMR. Prin urmare, compania a respectat prevederile legislative.

Doamna dr. Luiza Daniela Trușcă menționează că studiul se va desfășura după includerea în Listă a medicamentului Sarclisa.

Doamna dr. Oana Ingrid Mocanu precizează că fără existența unei metodologii acceptate de către ANMDMR care să stabilească cum se va derula acest studiu nonintervențional, nu va fi posibilă luarea în considerare a studiului. Acest studiu nonintervențional va sta la baza reevaluării medicamentului, conform legislației aflate în vigoare.





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

Concluziile Comisiei

Comisia pentru soluționarea contestațiilor a respins contestația DAPP și a decis cu majoritate de voturi că medicamentul Sarclisa nu poate fi evaluat pe baza criteriilor din tabelul nr. 7 prevăzut în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, întrucât există comparatori.

