

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
29.05.2025

Comisia pentru soluționarea contestațiilor

Președinte: Daniela Lobodă, medic primar, Serviciul Evaluare Proceduri Europene - 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:

Petruța Panait, Market Access Head, Merck Sharp & Dohme

Florin Ardelean, Medical Affairs Manager, Merck Sharp & Dohme

Livia Stan, Director Market Access & Policy, Merck Sharp & Dohme

Alina Lăcătuș, Avocat, Merck Sharp & Dohme

Reprezentanții ANMDMR – fără drept de vot:

Felicia Ciulu-Costinescu, Director General, DGIF

Mihaela Lavinia Popescu, Șef serviciu, SETS/DGIF

Octavian Matei, Expert gr. IA, SETS/DGIF

Claudia-Cristina Erimia, Expert gr. IA, SETS/DGIF

Anca Zamfirescu, Expert gr. IA, SETS/DGIF

Sorin-Cornel Mititelu, Medic sp., SETS/DGIF

Subiect: Contestație la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 353/21.03.2025 de includere condiționată în Listă a medicamentului cu DCI PEMBROLIZUMABUM, aferentă dosarului cu nr. 39650/16.12.2024

DCI: PEMBROLIZUMABUM

DC: KEYTRUDA 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

INDICAȚIE: în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1

În deschidere, doamna Șef serviciu Dr. Mihaela Popescu prezintă indicația pentru care compania MSD a depus cererea, nr. de înregistrare al dosarului la ANMMDMR, precum și criteriile de evaluare din OMS. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare care au fost aplicate, reprezentate de criteriile din tabelul nr. 4. În Decizia nr. 353/21.03.2025 de includere condiționată în Listă este menționată indicația restricționată la o subpopulație de pacienți care au CPS ≥ 10 . În dosar au fost depuse doar rapoartele HAS, SMC și IQWIG, cu toate că erau disponibile și rapoartele NICE și G-BA, care au și fost solicitate în timpul evaluării. Concluzia raportului IQWIG a fost că există indiciu de beneficiu adițional necuantificabil, însă raportul G-BA a menționat că nu există niciun beneficiu adițional dovedit. În acest context, SETS a decis să puncteze maximal, cu 15 puncte, deși G-BA este autoritatea germană care ia decizia finală privind beneficiul adițional al terapiei evaluate față de comparatori. Concluzia raportului HAS a fost: beneficiu important pentru subpopulația cu CPS (scor combinat pozitiv) ≥ 10 și insuficient pentru restul. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 861/2014 actualizat nu prevede acordarea unui punctaj intermediar între 0 și 15, în funcție de restricțiile față de RCP pentru raportul HAS, așa cum se întâmplă la evaluările din Marea Britanie și Germania, astfel încât SETS a împărțit populația, pentru a putea acorda un punctaj favorabil rambursării.

Doamna Livia Stan dorește să înțeleagă motivul care a stat la baza deciziei ANMMDMR de a restricționa indicația la pacienții cu CPS ≥ 10 precum și modul de alegere al comparatorului relevant în cazul segmentării indicației (populația de pacienți cu CPS ≥ 5). Compania MSD recunoaște existența nevoii medicale nesatisfăcute și cunoaște situația pacienților cu CPS între 1 și 4 care nu beneficiază de tratament cu imunoterapie.

Doamna Director Petruța Panait precizează că pentru HAS nu există varianta de împărțire pe segmente, acest lucru fiind posibil doar la punctul 2.4. din tabelul 4. Din punct de vedere tehnic, colegii de la MSD din Franța au solicitat evaluarea indicației restrânse. HAS a evaluat medicamentul Pembrolizumab cu indicația

restrictivă și a acordat un calificativ favorabil pentru rambursare. În opinia companiei MSD, ANMDMR ar fi trebuit să acorde 15 puncte pentru toată indicația, făcând extrapolare.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă subliniază că extrapolarea poate fi aplicată numai pe baza unor date științifice, iar în Franța compania a solicitat evaluarea doar pentru pacienții cu CPS >10, întrucât rezultatele studiului KEYNOTE-859 au dovedit o diferență importantă în supraviețuirea globală mediană de 3,9 luni doar la pacienții cu CPS 10. Compania MSD a solicitat instituției franceze HAS evaluarea medicamentului pembrolizumab doar pentru un subgrup de pacienți pentru care cu siguranță ar fi primit beneficiu important (pentru pacienții cu CPS între 1 și 10, nu ar fi primit beneficiu terapeutic important). HAS nu a evaluat toată indicația, deoarece compania MSD nu i-a solicitat. SETS ar fi putut acorda punctaj zero la HAS, neavând toate datele pentru întreaga indicație, caz în care compania MSD nu ar fi primit „*includere condiționată*”. Subgrupul de pacienți cu CPS între 1 și 4 nu au acces la imunoterapie în România. Legislația românească permite însă companiei MSD să revină cu un nou dosar pe tabelul 1, la „adăugare”, să își reîntregească indicația rambursată. Evaluatorul SETS are datoria să verifice dacă există și să ia în considerare toate evaluările (efectuate de IQWiG, NICE etc.) fie că au fost depuse de DAPP, fie că nu.

Doamna Avocat Alina Lăcătuș precizează că depunerea dosarului Keytruda s-a făcut în conformitate cu indicația autorizată din RCP, neexistând altă variantă care să fie în acord cu prevederile OMS 861/2014 actualizat. În plus, ANMDMR a întrebat compania MSD dacă va depune dosarul Keytruda în vederea evaluării. O.M.S. nr. 861/2014 actualizat menționează situația subgrupurilor populaționale pentru alocarea de beneficiu terapeutic adițional, indiferent de mărimea acestuia, doar prin raportare la criteriul listat la punctul 2.4 și respectiv la punctul 2.5. OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare nu menționează această situație într-un mod foarte detaliat.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă amintește că anumite companii dacă consideră că nu au date suficiente, chiar dacă Comisia Europeană autorizează o indicație mai largă, solicitarea de evaluare în vederea rambursării se face doar pentru subgrupul populațional pentru care există dovezi.

Doamna Avocat Alina Lăcătuș subliniază că MSD nu a putut proceda astfel, deoarece ANMDMR a solicitat companiei informații privind posibilitatea depunerii dosarului medicamentului cu DCI Pembrolizumabum pentru întreaga indicație din RCP Keytruda.

Doamna Dr. Șef serviciu Mihaela Lavinia Popescu precizează că ANMDMR primește solicitări pentru rambursarea medicamentului cu DCI Pembrolizumabum, însă ANMDMR nu deține dovezile pe care le va prezenta MSD prin depunerea dosarului.

Doamna Avocat Alina Lăcătuș precizează că dosarul a fost depus în conformitate cu solicitarea ANMDMR. În cazul tuturor dosarelor MSD, compania încearcă să acopere toată nevoia medicală a pacientului din România, prin solicitarea de a se evalua indicația autorizată. Există un segment de pacienți neacoperit, cu CPS între 1 și 4, datorită căruia compania MSD a dorit să supună evaluării încă de la început întreaga indicație. Compania MSD a primit solicitări de la ANMDMR pentru GBA și NICE, însă nu a primit nicio solicitare pentru HAS, în care să fie întrebată despre opinia companiei MSD față de evaluarea HAS.

Doamna Director Petruța Panait menționează că la momentul depunerii contestației, erau 14 țări din Europa care au rambursat întreaga indicație.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că există țări care au o legislație foarte permisivă, de exemplu Germania, care poate să ramburseze 100% un medicament, chiar dacă IQWIG sau GBA nu au raport, deoarece au două liste de priorități. Aceste țări au sisteme de rambursare mult mai permissive decât România. Există state care rambursează direct medicamentele, pentru că politica lor de rambursare este permisivă. România nu este în această situație.

Doamna Director Petruța Panait precizează că doar în Franța compania MSD a solicitat evaluarea indicației restrictive, în restul statelor membre UE solicitarea de evaluare a fost pentru întreaga indicație, care a și fost rambursată.

Domnul Manager Dr. Florin Ardelean menționează că pentru datele obținute în studiu există semnificație statistică. Compania MSD dorește să rezolve problema pacienților cu CPS între 1 și 5. Compania MSD a efectuat un calcul intern pe care l-a prezentat și în dosar. A fost făcută extrapolarea, așa cum s-a procedat în cazul altor

molecule aflate în situații similare. Rezultatul a fost de 30% din pacienți din totalul de pacienți. Pacienții cu cancer gastric prezintă în general o evoluție nu foarte bună. În acest context, rezultatele studiului KEYNOTE-859 sunt foarte bune. Compania MSD cunoaște, din discuțiile cu medicii oncologi, faptul că tratamentul de linia 1 pentru cancerul gastric este extrem de importantă și ar trebui să fie eficace.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă reamintește de posibilitatea încheierii unui contract cu CNAS pentru pacienții cu CPS între 1 și 4, după rambursarea medicamentului Pembrolizumabum pentru categoria de pacienți din Decizia de includere condiționată.

Doamna Avocat Alina Lăcătuș reiterează că la momentul actual decizia este restricționată la CPS>10.

Doamna Președinte Dr. Lobodă propune companiei să încheie un protocol cu CNAS, în care compania să suporte terapia pentru segmentul de pacienți cu CPS 1-10.

Doamna Șef serviciu Dr. Mihaela Popescu precizează că întregirea indicației poate fi efectuată prin „adăugare”.

Doamna Director Oana Ingrid Mocanu răspunde că nu se poate proceda astfel, pentru segmentele de pacienți cu CPS 1-4, însă dacă se dorește se poate face o donație, până când compania MSD va primi o nouă decizie.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă concluzionează că rămâne valabilă doar varianta cu adăugare pe tabelul 1 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Doamna Director Petruța Panait amintește că la un moment dat în raportul de evaluare se comunică faptul că indicația „*in full*” nu are comparator pentru „>1”, dar subpopulația aceasta are totuși comparator pentru „>4” reprezentat de medicamentul Nivolumab, pentru CPS>5. Definiția comparatorului, conform legislației, se referă la „*aceeași indicație și același segment populațional*”.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că SETS cere opinia Comisiei de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății, când există o incertitudine, însă atunci când nu există nicio incertitudine, nu are niciun motiv să o ceară.

Doamna Avocat Alina Lăcătuș menționează că în Ordinul 861/2014 actualizat există o prevedere privind solicitarea opiniei Comisiei de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății, pentru situațiile în care există o diferență de opinie între evaluator și companie privind comparatorul. În opinia MSD, indicația aprobată se referă la $CPS \geq 1$, pe când pentru Nivolumab (comparatorul) CPS este ≥ 5 .

Doamna Director General Felicia Ciulu Costinescu precizează că ANMDMR este autoritatea competentă în domeniu, iar evaluatorul, nu evaluează împreună cu DAPP-ul. La punctul 24 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat se menționează că „*evaluatorul poate solicita opinii*”, deci evaluarea nu o face DAPP-ul împreună cu Comisia de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății. Evaluarea se face de către autoritate și în momentul în care consideră că este necesară o altă opinie, atunci ANMDMR se adresează Comisiei de Specialitate, însă evaluarea nu se face în paralel, întrebând DAPP-ul la fiecare pas în parte dacă este de acord.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă subliniază că opinia Comisiei de Specialitate nu este executorie pentru ANMDMR, ci doar consultativă.

Doamna Avocat Alina Lăcătuș reiterează că în documentul legislativ se specifică „*se consultă cu comisiile*”.

Doamna Dr. Mihaela Lavinia Popescu, Șef serviciu SETS, întreabă reprezentanții companiei care ar fi fost impactul asupra companiei dacă ANMDMR ar fi cerut opinia Comisiei de Specialitate a Ministerului Sănătății și dacă în opinia lor există un comparator și care ar fi acela.

Doamna Director Petruța Panait neagă existența unui comparator.

Doamna Dr. Mihaela Lavinia Popescu, Șef serviciu SETS, concluzionează că oricum s-ar pune problema, punctajul la costul terapiei ar fi zero.

Doamna Director Petruța Panait precizează că pentru această indicație a medicamentului Keytruda și pentru aplicațiile viitoare ale MSD, este deosebit de important ca MSD să înțeleagă definiția „comparatorului”. MSD a înțeles că pentru Keytruda cu indicația întreagă nu există comparator, întrucât că nu are același segment populațional cu Nivolumab.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă afirmă că medicamentul Keytruda are comparator medicamentul Nivolumab, pentru că Nivolumab este aprobat pentru CPS>5. CPS>10 este inclus în grupul CPS>5. Un medic practician are posibilitatea, dacă acel medicament ar fi deja introdus în Listă, să se orienteze, fără să greșească, spre ambele medicamente. La pacienții cu CPS>10, dacă acest medicament ar fi în Listă, medicul practician poate administra fie Nivolumab, fie Pembrolizumab fără să greșească, întrucât nu există comparație de eficacitate între cele două medicamente.

Doamna Director Petruța Panait menționează că din Ordinul 861/2014 reiese că medicamentul comparator trebuie să aibă aceeași indicație și același segment populațional. De aceea, compania își dorește să primească opinia comisiei de specialitate cu privire la acest aspect, precum și la segmentarea populației, deoarece la CPS între 1 și 5, la momentul de față, pacienții români rămân fără alternativă terapeutică.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă amintește că decizia este fundamentată pe dovezile existente în conformitate cu O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Nu există o evaluare realizată de către instituția franceză HAS pentru medicamentul Keytruda cu segmentul populațional amintit.

Doamna Dr. Mihaela Lavinia Popescu, Șef serviciu SETS, precizează că, în conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentele evaluate fără comparator în Listă au un tabel dedicat.

Doamna Avocat Alina Lăcătuș precizează că, din punct de vedere legal, ar fi trebuit solicitat punctul de vedere al Comisiei de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății. SETS trebuie să îl solicite chiar dacă ține sau nu cont de punctul de vedere al acestei comisii în evaluare. În conformitate cu definiția din OMS 861/2014 actualizat, compania MSD consideră că trebuie să existe o suprapunere totală a segmentelor, ceea ce în cazul Nivolumab nu există. Compania MSD dorește ca în urma contestației, să se solicite punctul de vedere al comisiei de specialitate din perspectiva definiției comparatorului.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizază că în cazul în care va fi cerută opinia Comisiei de Specialitate, aceasta va viza comparatorul pentru întreaga indicație.

Doamna Director Livia Stan recunoaște că s-a creat o confuzie, deoarece conform ghidurilor de specialitate, în acest caz, în ceea ce privește indicația „*in full*”, Pembrolizumab nu are o alternativă viabilă. Se va crea o confuzie și în modul în care medicii vor prescrie acest medicament. Compania MSD susține că pentru medicamentul Pembrolizumabum nu există comparator.

Doamna Director Petruța Panait precizează că înțelege că punctajul nu se va modifica, însă compania dorește să înțeleagă cum interpretează ANMDMR legislația, întrucât din raport nu s-a înțeles.

Doamna Dr. Mihaela Lavinia Popescu, Șef serviciu SETS, precizează că decizia de includere condiționată a fost emisă doar pentru că s-au aplicat cele mai favorabile criterii, aceasta fiind singura modalitate pe care evaluatorul a găsit-o, pentru a putea acorda aviz favorabil rambursării. În caz contrar, decizia ar fi fost de neincluere.

Doamna Director Livia Stan solicită opinia Comisiei de Specialitate din cadrul Ministerului Sănătății, deoarece compania MSD dorește să afle dacă au sau nu comparator.

Doamna Dr. Mihaela Lavinia Popescu, Șef serviciu SETS, precizează că în raport este subliniat faptul că nu există comparator pentru indicația întreagă a medicamentului Keytruda, însă pentru un segment de pacienți există comparator. SETS va primi hotărârea Comisiei de Contestații, la fel ca MSD, iar în funcție de concluzia acesteia, SETS va face sau nu reevaluare.

Doamna Director Roxana Dondera întreabă reprezentanții companiei dacă există date despre numărul de pacienți care au CPS între 1 și 10 în România, comparativ cu pacienții care au $CPS \geq 10$.

Domnul Manager Dr. Florin Ardelean precizează că MSD nu are un registru în acest sens, însă a preluat date din Globocan, din raportul pentru Nivolumab și din literatura de specialitate, iar referințele respective le-a introdus în dosar. Ar exista peste 600 de pacienți pe an.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă afirmă că datele de eficacitate arată că cu cât CPS e mai mare, cu atât medicamentul este mai bun, pentru că CPS este un scor clinic care exprimă în mod indirect o densitate a receptorilor de la suprafața celulei. Dacă densitatea este mai mare, captează medicamentul și duce la liză tumorală. Supraviețuirea pacienților este de 1,6 luni, la $CPS > 1$.

Doamna Director Petruța Panait susține că adăugarea segmentelor care lipsesc este fezabilă probabil după un an, după ce compania va încheia contract cost-volum cu CNAS, și prin urmare pacienții vor rămâne 1-2 ani fără acces la tratament.

Doamna Director Oana Mocanu afirmă că CNAS așteaptă negocierile de contracte, în orice condiții.

Doamna Director General Felicia Ciulu Costinescu propune companiei să facă o simulare și să redepună dosarul pentru reevaluare pe tabelul 7, nu pe 4, întrucât tabelul 4 se adresează produselor care au comparator.

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

HOTĂRÂREA COMISIEI PENTRU SOLUȚIONAREA CONTESTAȚIILOR

Comisia pentru soluționarea contestațiilor a respins contestația companiei MSD referitoare la Decizia nr. 353/21.03.2025 cu majoritate de voturi.

În timpul ședinței de soluționare a contestațiilor compania MSD a solicitat ANMDMR să consulte Comisia de Specialitate Oncologie medicală din cadrul Ministerului Sănătății în legătură cu existența sau nu a unui comparator pentru pembrolizumab în indicația *"în asociere cu chimioterapie care conține fluoropirimidină și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene HER2-negativ, local avansat nerezecabil sau metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un $CPS \geq 1$,..*

Majoritatea membrilor Comisiei de soluționare a contestațiilor au considerat că nu este necesară solicitarea opiniei Comisiei de specialitate Oncologie medicală, deoarece atât opinia compania MSD cât și opinia SETS, disponibilă în raport, sunt convergente și anume că nu există comparator pentru întreg grupul populațional din indicație (pacienți cu $CPS \geq 1$).