



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

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 19.09.2025

Comisia pentru soluționarea contestațiilor

Președinte: 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.

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

Ioana Coșa, reprezentant Copharma Access SRL, consultant extern pentru compania MEDIS
Claudiu Popescu, Coordonator comercial, compania MEDIS

Reprezentanții ANMDMR – fără drept de vot

Felicia Ciulu-Costinescu, Director General DGIF, Dr. Farm. Pr.

Mihaela Lavinia Popescu, Șef serviciu SETS/DGIF, Medic sp.

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

Sorin-Cornel Mititelu, Medic sp. SETS/DGIF

Subiect: Contestație la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 1112/01.09.2025 de
neincludere în Listă a medicamentului cu DCI METYRAPONUM, aferentă dosarului cu
nr. 26045/15.04.2025

DCI: METYRAPONUM

DC: Metopirone 250 mg capsule moi

INDICAȚIE: „pentru abordarea terapeutică a pacienților cu sindrom Cushing endogen,,



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

Doamna Director General Felicia Ciulu-Costinescu prezintă aspecte administrative legate de dosar. Rezoluția evaluării a fost de neincludere a medicamentului. În contestație, compania contestă faptul că pe website-ul ANMDMR a fost publicat un raport pozitiv în august, deci anterior emiterii Deciziei, raportul având data finalizării iulie 2025. În acel raport, autoritatea competentă validează și aprobă validitatea criteriilor de evaluare propuse, respectiv evaluarea pe Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, tabel care cuprinde criteriile de evaluare a medicamentelor destinate tratamentului bolilor rare, sau stadiilor evolutive. Pe site a fost postat un draft de raport care nu avea decizie. Raportul final a fost ulterior transmis companiei, cu Decizie de neincludere.

Doamna Ioana Coșa amintește că raportul din luna iulie, care a fost evaluat la începutul lunii august, a fost retras de pe site-ul ANDMMR.

Doamna Director General Felicia Ciulu-Costinescu precizează că Deciziile erau foarte diferite.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă amintește că medicamentul a mai fost evaluat, pe baza criteriilor menționate în Tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, că există două rapoarte publicate pe site-ul ANMDMR, unul pentru diagnostic și unul pentru abordarea terapeutică. Deci, medicamentul a mai fost evaluat pe Tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare și a primit decizie de intrare condiționată. Compania a depus din nou dosar, dar a solicitat evaluarea pe baza criteriilor din Tabelul 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, în speranța că poate va obține o decizie de intrare necondiționată.

Doamna Ioana Coșa precizează că medicamentul are o indicație multiplă: atât de tratament, cât și de diagnostic. Ulterior emiterii celor două rezoluții, de intrare condiționată, în urma discuțiilor cu medicii, legate de poziționarea produsului și de indicația pe grupul populațional, a fost identificat acel grup populațional care este reprezentat de pacienți cu sindrom Cushing endogen, care au contraindicație la ketoconazol și care ar avea indicație pentru Metopirone. Din păcate, legislația actuală are acest minus, care nu permite producătorului să trimită o cerere într-o indicație restrânsă. De aceea, redepunerea a fost în indicația *full*, fără restricții. În raportul din iulie, pe care compania l-a văzut, în transparență decizională, SETS a validat această poziționare. Pe această validare vin datele clinice publicate, respectiv indicațiile ketoconazol, dar mai mult ne referim la contraindicațiile Ketoconazole HRA, contraindicații care sunt validate de ANMDMR, prin comunicările către specialiștii din domeniul sănătății, care au fost făcute la solicitarea ANMDMR, începând cu 2024 amintite și în protocolul terapeutic elaborat pentru Ketoconazole HRA. Însă aceste aspecte nu se referă la ineficiența medicamentului Ketoconazole HRA.



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

Compania a identificat o populație eligibilă, care nu este eligibilă pentru un tratament compensat condiționat, în România.

Domnul Claudiu Popescu a făcut referire la informații „*din teren*”, discuții pe care le-a purtat cu doctori endocrinologi. Endocrinologii au reclamat exact acest lucru: tratează cu succes sindromul Cushing endogen cu ketoconazol, însă există o categorie populațională semnificativă, pentru care acest medicament nu se poate prescrie. Referitor la afectarea hepatică: în acest caz, ketoconazolul nu poate reprezenta o opțiune terapeutică, însă Metopirone poate. Din păcate, accesul la această terapie pentru acești pacienți este cvasi-imposibil, în lipsa unei compensări.

Doamna Director General Felicia Ciulu-Costinescu clarifică că se poate depune dosar pe un segment populațional restrâns, segment de vârstă restrâns sau pe un stadiu evolutiv, dacă compania consideră că ar fi mai favorabil decât întreaga indicație. Indicația poate fi restrânsă. Este ca și cum ANMDMR ar da Decizie, însă cu restricții. Într-adevăr, există terapia compensată cu ketoconazol, care este eficace, însă pentru finalizarea raportului Metopirone la nivel ANMDMR au existat dubii și „*lupte*” științifice constructive în acest sens. În legislația actuală, pentru definiția comparatorului, se ia în calcul doar indicația, segmentul populațional, însă nu și profilul de siguranță.

Doamna Ioana Coșa precizează că nu este vorba despre profilul de siguranță, ci despre indicația produsului, care este validată în Rezumatul Caracteristicilor Produsului. Referitor la contraindicații, categoria de pacienți care rămâne neacoperită de tratamentul cu ketoconazol este reprezentată de pacienți cu sindrom metabolic și afectare hepatică, de un grup populațional pediatric (pacienți până în 12 ani), în cazul cărora ketoconazolul nu este indicat. În ghidurile terapeutice, se menționează și acești pacienți cu sindrom Cushing endogen, cu morbiditate multiplă. Referitor la o redepunere a dosarului, compania consideră că recunoașterea aceluși segment populațional de către ANMDMR, chiar dacă a fost vorba de un *draft*, va determina o rezoluție pozitivă în favoarea rambursării.

Doamna Dr. Mihaela Popescu, Șef serviciu SETS afirmă că ANMDMR a folosit prevederea din O.M.S. 861/2014 actualizat care permite, atunci când există dubii în privința criteriilor și existenței sau lipsei comparatorului, să se apeleze la Comisia de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății. Răspunsul primit din partea Comisiei, care a fost inclus în raport, a validat comparatorul, iar reprezentanții ANMDMR ar putea oferi acel răspuns companiei. Concluzia adresei a fost că există comparator pentru medicamentul cu DCI Metyraponum.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă afirmă că, din postura de medici și farmaciști, se înțelege foarte bine nevoia medicală neacoperită a acelor pacienți care nu pot lua ketoconazol, însă, tehnic vorbind, dacă indicația este superpozabilă între comparator și produsul care se dorește evaluat, este clar că acesta nu poate fi evaluat pe Tabelul nr. 7, iar în



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

legătură cu propunerea de revenire către Comisie a Doamnei Director General Felicia Ciulu-Costinescu, pentru acel segment populațional foarte restrâns, probabil Comisia de specialitate nu va putea spune că are comparator. Dacă produsul ar intra în Listă condiționat, medicii ar avea acces la el, deci important este ca produsul să intre cumva în Listă.

Doamna Director General Oana Ingrid Mocanu înțelege că se dorește evaluarea pe baza criteriilor din Tabelul nr. 7, doar pentru un subgrup populațional reprezentat de pacienții care nu pot lua Ketoconazole HRA, medicament care la ora actuală se află într-un contract cost-volum.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că solicitarea companiei nu s-a referit doar la subgrup, ci la întreaga indicație.

Doamna Director General Oana Ingrid Mocanu menționează că produsul are deja o decizie pe întreaga indicație. Din buget se rambursează medicamente curative, nu medicamente pentru diagnostic. Spitalele, dacă doresc să diagnosticheze pacienții, pot lua bani din fondurile proprii. Prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat nu împiedică compania să se ducă pe „limitat”.

Doamna Ioana Coșa precizează că dacă NICE acordă o recomandare pozitivă, cu restricții de indicație, iar compania ar depune de la început dosar cu restricție de indicație, atunci ANMDMR ar acorda 15 puncte. Restricția de indicație, încă de la început, ar da la final un *scorecard* mai mare decât indicația *full*, caz în care produsul respectiv ar fi compensat necondiționat. Legislația a fost făcută astfel încât dacă medicamentul nu are indicația *full*, să fie într-un contract cost-volum.

Domnul Claudiu Popescu afirmă că, din raportul primit din partea ANMDMR, zona problematică ar fi cea a comparatorului. Din discuțiile purtate cu medicii, a reieșit că ketoconazolul este un comparator. Însă, există o categorie populațională de pacienți pentru care ketoconazolul nu este un comparator. În raport draft s-a specificat clar: „*Metopirone, atunci când ketoconazolul nu este potrivit*”. Trebuie să existe o soluție pentru pacient.

Doamna Ioana Coșa întreabă membrii Comisiei care au fost solicitările ANMDMR către Comisia de Specialitate, întrucât din raport nu s-a înțeles prea bine dacă s-a primit răspuns la a doua solicitare a ANMDMR.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că la prima solicitare ANMDMR a întrebat Comisia dacă există comparator, iar prin cea de-a doua adresă s-a întrebat dacă se poate identifica de către Comisie un grup populațional pentru care metopirone ar fi singura alternativă. Comisia a răspuns doar la prima adresă.

Doamna Ioana Coșa solicită acel răspuns de la Comisie deoarece, atunci când nu reiese clar din legislație, Comisia este cea care se pronunță. Nu s-a primit răspuns la cea de-a doua solicitare a ANMDMR.



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

Domnul Claudiu Popescu precizează că răspunsul Comisiei ar putea fi și negativ, adică Comisia ar putea să precizeze că nu există grup populațional pentru care să se poată cuantifica administrarea metopironei.

Doamna Ioana Coșa a presupus că poate SETS a transmis a doua solicitare, deoarece prima solicitare în opinia SETS nu a fost suficient de *endorsed*, de clară. În funcție de răspunsul Comisiei de Specialitate, compania va redepune dosarul pentru un subgrup populațional. Acei pacienți care vor avea nevoie de Metopirone vor putea, probabil, beneficia de el anul viitor, după ce va fi reevaluat.

Doamna Farm. Pr. Roxana Dondera afirmă că, în baza articolului 57, medicamentul companiei este înregistrat ca având *well-established use*, putând fi asimilat ca „generic”. Profilul de siguranță este unic pentru fiecare medicament, dar nu este de neschimbat față de cel stabilit pe baza studiilor clinice. Pe măsura existenței aceluși medicament, profilul de siguranță se actualizează, cum a fost cazul la ketoconazol și au fost recomandări de monitorizare a funcției hepatice, pe o perioadă mai îndelungată față de cea considerată inițial. Metopirone are mai puține contraindicații decât ketoconazolul, însă în evaluarea HTA nu se ia în considerare profilul de siguranță al medicamentului evaluat sau al comparatorului.

Doamna Ioana Coșa afirmă că prevalența este de 1,2 la 1000 de locuitori, iar Comisia spune că pacienți eligibili și nu tratați, în România, ar fi 200, deci un grup foarte mic de pacienți. Din punct de vedere al costurilor, Metopirone ar fi mai ieftin decât ketoconazolul, deci terapia cu Metopirone ar aduce beneficii, la costuri mai mici, pentru populația la care este indicat, pentru că, per total, nu are cum să înlocuiască total ketoconazolul.

Doamna Director General Oana Ingrid Mocanu precizează că, în opinia dumneaei, cu acordul Comisiei, compania poate redepune dosarul, pentru acel grup populațional restrâns.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă întreabă reprezentanții companiei dacă aceasta dorește ca ANM DMR să se adreseze din nou Comisiei din cadrul Ministerului Sănătății sau nu.

Reprezentanții companiei au confirmat că răspunsul este afirmativ.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă menționează că, în cazul în care Comisia nu răspunde Agenției, cei de la companie se pot adresa singuri acesteia.

Doamna Ioana Coșa afirmă că legislația nu prevede, dar nici nu interzice acest lucru.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că dacă Comisia identifică un nou subgrup, Agenția va reface evaluarea și va acorda punctaj doar pentru acel subgrup.

Reprezentanții companiei au mulțumit pentru întrevvedere și au spus că vor aștepta rezoluția comisiei, care speră să fie foarte clară.



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

HOTĂRÂREA COMISIEI PENTRU SOLUȚIONAREA CONTESTAȚIILOR

Comisia de soluționare a contestației a votat pozitiv cu majoritate de voturi, dar cu o **condiționare a votului** reprezentată de consultarea Comisiei de Specialitate Endocrinologie din cadrul Ministerului Sănătății pentru identificarea unui subgrup populațional pentru care metopirone este singura alternativă.

Unul dintre membrii Comisiei de soluționare a contestației a solicitat să fie transmisă de către Comisia de specialitate a Ministerului Sănătății o analiză detaliată cu privire la numărul pacienților eligibili potențial a fi tratați pentru subgrupul populațional pentru care DAPP a precizat în ședința de contestație că dorește evaluare – pacienți cu sindrom Cushing endogen neeligibili pentru tratamentul cu ketoconazol, din care să reiasă și îndeplinirea criteriului 4.3 din Tabelul nr. 7.