

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:

Silviu Alecu, Director Medical, Swixx BioPharma

Georgiana Levivier, Director General, Swixx BioPharma

Ady-Lucian Diaconu, Director Market Access & Business Development, Swixx BioPharma

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. 513/15.04.2025 de includere condiționată în Listă a medicamentului cu DCI TAFASITAMABUM, aferentă dosarului cu nr. 39960/18.12.2024*

DCI: TAFASITAMABUM

DC: MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

INDICAȚIE: *MINJUVI este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de MINJUVI în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule B mari recidivat sau refractar (DLBCL), care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT).*

În deschidere, doamna Director General Felicia Ciulu Costinescu prezintă indicația pentru care compania MSD a depus cererea și precizează că în urma evaluării, compania Swixx BioPharma a primit includere condiționată, cu desemnare de „orfan”. Punctajul de 10 puncte, conform criteriilor de evaluare a medicamentelor orfane se acordă ca un stimulent pentru derularea unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă cu pacienți înrolați în România sau pentru autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat cu indicația pentru care s-a obținut autorizația de punere pe piață. Subiectul contestației este reprezentat de faptul că în evaluare nu s-a luat în calcul autorizația de studiu clinic, punctajul aferent autorizației de studiu clinic nefiind acordat.

Doamna Șef serviciu Dr. Mihaela Lavinia Popescu precizează că a fost emisă Decizia nr. 513/15.04.2025 de includere condiționată în Listă și că SETS a primit autorizația de desfășurare a studiului clinic, însă nu și un raport intermediar, așa cum prevede Ordinul Ministerului Sănătății nr. 861/2014 actualizat. Data estimată pentru primul raport intermediar al studiului este 01.04.2026, conform informațiilor furnizate pe diverse site-uri de specialitate.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă întreabă reprezentanții companiei Swixx BioPharma care este motivul pentru care compania consideră că ANMMDMR ar trebui să acorde 10 puncte pentru dovada că s-a desfășurat în România studiul pentru care s-a depus autorizația, fără să fie depus în dosar și raportul intermediar sau final al studiului.

Doamna Director General Georgiana Levivier precizează că nu există pe website-ul *ClinicalTrials.gov* un document care să ateste acest aspect, însă compania Swixx BioPharma a depus în dosar ambele documente solicitate, inclusiv dovada care atestă că, pe teritoriul României, există în derulare un studiu clinic pe medicamentul Minjuvi. Raportul inclus în dosar a fost eliberat de către CRO Syneos Health România, în mod special pentru a atesta dovada existenței unui studiu clinic

în derulare. Documentul certifică desfășurarea unui studiu clinic pe teritoriul României și menționează numărul de pacienți români care s-a estimat că vor fi înrolați, reprezentând aproximativ 6% din total, precum și faptul că în prezent este înrolat un singur pacient. În opinia companiei, documentul respectiv răspunde solicitării legislative, respectiv de a demonstra derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic pentru medicamentul evaluat pe indicația depusă. Compania consideră că raportul deși nu este încă public, trebuie luat în considerare în evaluare.

Domnul Director Silviu Alecu menționează că scopul raportului este de a atesta că există în România centre care au înrolat pacienți pe indicația autorizată. Denumirea acestui studiu este Firm-Mind și descrierea acestui studiu a fost prezentată într-o publicație din anul 2022. Studiul de înregistrare care a stat la baza autorizăției medicamentului Minjuvi are denumirea L-Mind. Cele două studii, Firm-Mind și L-Mind sunt superpozabile în populație și indicație. Studiul post-autorizare Firm-Mind aflat în derulare, confirmă eficacitatea medicamentului Minjuvi dovedită prin studiul de înregistrare. În aceste condiții, deși compania înțelege importanța unui raport intermediar sau final, prin faptul că aduce niște date de eficacitate și siguranță pe o populație nouă și este justificat ca raportul să fie solicitat, acest studiu suplimentează deja datele existente care au condus la autorizarea terapiei de către FDA și EMA. Luând în considerare aceste aspecte, compania consideră că raportul studiului ar aduce date suplimentare, însă acestea nu ar modifica eficacitatea și siguranța deja demonstrate pentru medicamentul Minjuvi rezultate din studiul de înregistrare care a stat la baza autorizării.

Doamna Director General Georgiana Levivier precizează că nu s-a depus raportul studiului, datorită faptului că nu există un *template* definit clar în legislație și nu este specificat *in extenso* ce trebuie să conțină un raport intermediar și ce date suplimentare ar trebui să includă acest raport intermediar, față de datele pe care Swixx BioPharma le-a oferit și pe care le poate pune la dispoziție, nefiind menționat că datele trebuie să fie publice sau să fie publicate pe un site. În plus, studiul include un număr de pacienți foarte limitat, până la 81 de pacienți. Numărul de pacienți alocat pentru România este între 3 și 5, iar pentru studii cu număr atât de restrâns de pacienți, nu este prevăzută publicarea rapoartelor intermediare. Având în vedere că eficacitatea a fost dovedită, siguranța nu a fost contestată, documentul depus în dosar de la CRO atestă faptul că solicitarea legislativă a fost îndeplinită.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că se acordă 10 puncte pentru disponibilitatea companiilor de a oferi tratamentul timpuriu pentru indicația care a fost supusă evaluării. Există o definiție a „*indicației terapeutice*”. Dacă comparăm indicația aprobată cu indicația din studiu, se observă că indicația aprobată se referă la un segment de populație restrâns reprezentat de pacienți cu DLBCL, care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem, spre deosebire de indicația din studiul prezentat de companie, care se referă la pacienți cu limfom non-Hodgkin difuz cu celule B mari, recăzut/refractor. Indicația din studiu cuprinde un număr mult mai mare de pacienți care include și grupul de pacienți acoperit de indicația autorizată. Referitor la raportul unui studiu clinic, există legislație care menționează cum trebuie să arate un raport de studiu. Documentul ICH E3, „*Structure and content of clinical study reports*”, publicat pe site-ul EMA explică ce trebuie să conțină un raport de studiu clinic. Toate aceste date de eficacitate și siguranță sunt confidențiale până la aprobarea indicației. Analizele de eficacitate sunt esențiale pentru un raport de studiu clinic care trebuie să evidențieze rezultatele dorite. Însă tocmai aceste aspecte lipsesc din documentația depusă de companie. Punctajul se acordă numai în cazul în care se prezintă rapoarte cu date interimare de eficacitate. Acesta este motivul pentru care SETS nu a acordat punctaj. Studiile pot să confirme sau să infirme sau să prezinte date insuficiente, având în vedere *sample size*, care este foarte mică, putând deci să nu confirme datele din studiul primar, fapt care s-a mai întâmplat și se va mai putea întâmpla. Punctajul de 10 puncte este oferit pentru accesul pacienților români la terapie precoce. Însă, există și opțiunea companiei de a face o donație în interesul pacienților români și ulterior să revină la evaluare. În acest caz nu este vorba despre o documentație de studiu clinic, așa cum se prezintă la autorizare, ci despre o variantă restrânsă. Trendul accesului timpuriu la tratamente de ultimă instanță a luat amploare în ultimii ani, iar companiile au învățat că pot utiliza aceasta cale în interesul lor.

Doamna Director General Georgiana Levivier a concluzionat că varianta cost-volum este acceptabilă pentru companie și a întrebat dacă este necesară depunerea unui nou dosar sau se poate completa dosarul actual.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă confirmă că este necesară depunerea unui nou dosar.

Doamna Director Roxana Dondera întreabă reprezentanții companiei care este perioada în care a debutat înrolarea pacienților în România pentru studiu, menționând că nr. EudraCT specifică anul 2021.

Doamna Director General Georgiana Levivier afirmă că perioada este Octombrie 2022.

Doamna Director Roxana Dondera reiterează că până în prezent, există un singur pacient înrolat, iar OMS nr. 861/2014 actualizat nu precizează un număr minim de pacienți care să fie incluși, în România.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă afirmă că medicii s-au mai confruntat cu asemenea medicamente, aceasta fiind una dintre explicațiile pentru care un singur pacient a primit terapia în prezent. În plus, există și tratamente de ultima instanță, care sunt publice, pe website-ul ANMDMR, pentru această formă de limfom existând programe de *compassionate use*, inclusiv cu anticorpi bispecfici.

Doamna Director Oana Ingrid Mocanu afirmă că a înțeles că nu există raport intermediar, sau raport final disponibil, acestea urmând să fie transmise.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că toate opiniile persoanelor din Comisie vor fi cumulate, se va vota, după care va fi efectuat un proces verbal, care va fi transmis companiei și publicat pe website-ul ANMDMR în 7 zile lucrătoare.

HOTĂRÂREA COMISIEI PENTRU SOLUȚIONAREA CONTESTAȚIILOR

Comisia pentru soluționarea contestațiilor a respins contestația companiei Swixx BioPharma reprezentantul legal al DAPP Incyte Biosciences Distribution B.V, Țările de Jos, referitoare la Decizia cu nr. 513/15.04.2025 emisă pentru evaluarea medicamentului *MINJUVI 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă*, cu unanimitate de voturi.