



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

Beatrice Matei, External Relations Manager, Angelini Pharma

Oana Comșulea, Director Medical, Angelini Pharma

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

Invitați: Ioana Mândruță, Conferențiar, Coordonatorul Programului Național de Epilepsie
Rezistentă

Ileana Ștefan, Director Executiv, Asociația Pacienților cu Epilepsie din România

Subiect: Contestație la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 1050/22.08.2025 de
neincluere în Listă a medicamentului cu DCI CENOBAMATUM, aferentă dosarului cu
nr. 36598/29 Mai 2025

DCI: CENOBAMATUM



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

DC: Ontozry 12,5 mg comprimate + 25 mg comprimate filmate; Ontozry 50 mg comprimate filmate; Ontozry 100 mg comprimate filmate; Ontozry 150 mg comprimate filmate; Ontozry 200 mg comprimate filmate

INDICAȚIE: *ca tratament adăugat în cazul crizelor convulsive cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții adulți cu epilepsie care nu a fost controlată adecvat având un istoric de tratament cu cel puțin 2 medicamente antiepileptice*

Doamna Director General Felicia Ciulu-Costinescu prezintă aspecte administrative legate de dosar, respectiv numărul și data depunerii dosarului, data emiterii deciziei de neincluere și precizează că aceasta a reprezentat a doua depunere a dosarului (prima depunere s-a finalizat cu Decizie de includere condiționată). Evaluarea în cazul primului dosar depus s-a efectuat pe baza criteriilor de evaluare aferente Tabelului nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, iar la cel de-al doilea dosar, evaluarea s-a efectuat pe baza criteriilor menționate în Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, ca singura alternativă terapeutică.

Doamna Manager Beatrice Matei confirmă că primul dosar a fost depus și s-a evaluat întreaga indicație aprobată EMA, iar la al doilea dosar, compania a solicitat evaluarea pe baza criteriilor din Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, ca singura alternativă terapeutică pentru o populație restrânsă de pacienți, comparativ cu indicația aprobată de EMA.

Doamna Director Oana Comșulea afirmă că este vorba despre o indicație restrânsă, pentru un grup populațional restrâns, reprezentat de populația ultra-rezistentă la tratament, care a epuizat orice alternativă terapeutică. La depunerea acestui dosar, compania a luat în considerare inclusiv răspunsul Comisiei de neurologie la evaluarea primului dosar, care arăta că Ontozry se califică pentru criteriul nr. 1, care era adresat categoriei de pacienți cu rezistență la tratament, unde cenobamatul nu este substituibil cu niciun alt medicament din România.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că este vorba despre o problemă tehnică, specificând că solicitarea companiei de evaluare a unui grup populațional restrâns a fost menționată doar în scrisoarea de intenție însă nu și în cererea tipizată, evaluatorul luând în calcul evaluarea întregii indicații.

Doamna Dr. Mihaela Popescu, Șef serviciu SETS precizează în cererea depusă la ANMDMR, la punctul nr. 7 denumit „*indicație terapeutică*”, este listată indicația întreagă (cea din RCP). ANMDMR a solicitat un răspuns din partea Comisiei de specialitate neurologie, din cadrul Ministerului Sănătății, în data de 17.06.2025, adresă în care s-a întrebat despre existența unui comparator, alternative terapeutice, posibilitatea de a se aplica criteriile O.M.S. nr. 861



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

din 2014 cu modificările și completările ulterioare, la care Agenția nu a primit răspuns.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă presupune că cea de-a doua depunere a dosarului a vizat Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, deoarece compania a considerat că medicamentul va intra necondiționat, pentru un grup populațional restrâns. În cazul în care rezoluția acestei ședințe va fi pozitivă pentru companie, grupul populațional va fi fracționat, limitat. Solicită companiei să clarifice de ce a considerat că cenobamatul ar fi singura alternativă de tratament în condițiile în care există brivaracetam rambursat și ambele medicamente se pot administra atât de linia a II-a, respectiv a III-a, a IV-a, sau a V-a, conform datelor din literatura de specialitate și meta-analizelor. Niciun clinician nu este obstrucționat în vreun fel de a prescrie ambele medicamente în situația în care terapiile anterioare au eșuat. Există epilepsie rezistentă la tratament, numai că, la ora actuală, atât brivaracetamul cât și cenobamatul pot fi administrate în a câta linie decide clinicianul, neexistând niciun impediment. Prin urmare, cenomabatul nu reprezintă singura alternativă terapeutică.

Doamna Director Oana Comșulea afirmă că nu a contestat niciodată că brivaracetamul ar fi o alternativă terapeutică pentru pacienții din România cu epilepsie rezistentă. Însă în cel de-al doilea dosar s-a făcut referire la populația ultra-rezistentă, care a epuizat orice alternativă, inclusiv brivaracetamul.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă menționează că, dacă medicamentul Cenobamatum ar fi în Listă, dacă s-ar încheia un contract cost-volum pentru indicația întreagă, medicamentul ar putea fi administrat acestor pacienți, fără niciun impediment, deoarece i-ar permite indicația.

Doamna Director Oana Comșulea afirmă că eficacitatea cenobamatului a fost demonstrată pentru populația restrânsă de pacienți reprezentată de pacienți poli-experimentați, pacienți care au epuizat orice altă alternativă anterioară, inclusiv brivaracetamul. Cu acest medicament, s-a atins obiectivul principal, reprezentat de absența crizelor convulsive. Întreaga documentație depusă arată eficacitatea cenobamatului la această categorie de pacienți poli-experimentați, pacienți care ating obiectivul primar de absență a crizelor, nu doar o îmbunătățire cu 50% sau 75%, ci ajung să atingă obiectivul primar.

Doamna Dr. Președinte Daniela Lobodă menționează că nu există studii clinice de comparație directă care să ateste că cenobamatul este superior brivaracetamului, în tratarea epilepsiei rezistente.

Doamna Director Oana Comșulea afirmă că datele incluse în dosar sunt date rezultate din studiile publicate, din programele extinse care s-au adresat pacienților poli-experimentați, nu celor care au avut două medicații în antecedente, ci celor care au primit multiple terapii,



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

atât în antecedente cât și cu terapii concomitente, printre care s-a numărat și terapia cu brivaracetam. Acești pacienți continuau să prezinte crize. La acești pacienți, Ontozry și-a dovedit eficacitatea și a demonstrat că poate atinge inclusiv acest obiectiv, reprezentat de absența crizelor, într-un procent semnificativ, similar cu ceea ce s-a demonstrat în trialurile clinice.

Doamna Conferențiar Dr. Ioana Mândruță, explică din punct de vedere al clinicianului că epilepsia farmacorezistentă este o provocare continuă. O treime din pacienții cu epilepsie focală devin farmacorezistenți, respectiv 10-20% din cei cu epilepsii generalizate. Epilepsia focală este una dintre cele mai complicate patologii, în care o treime înseamnă, pentru România, cel puțin 50000 de pacienți, care apelează la combinații terapeutice și trebuie să aibă alternative terapeutice, după ce au eșuat medicamentele disponibile. În România, există programul național, în cadrul căruia pacienții sunt evaluați și admiși, inclusiv cu metode suplimentare de diagnostic, pentru a li se oferi, inițial, șansa la o intervenție chirurgicală, însă pentru această indicație chirurgicală nu sunt eligibili decât 10% dintre pacienții farmacorezistenți. Trebuie să existe variante paliative pentru a optimiza medicația. Acești pacienți, după ce au apelat la toate alternativele posibile, se arată dispuși să încerce și medicația de linie nouă, singura care poate avea o șansă peste ceea ce oferă celelalte linii de tratament. Dacă discutăm optimizarea de medicație și administrarea de brivaracetam există o populație care nu este eligibilă să primească brivaracetam, pentru că mecanismul de acțiune al acestui medicament a fost încercat sau nu este eficient în tipul lor de epilepsie. Unii dintre acești pacienți pot avea efecte adverse, precum sunt cele psihiatrice, caz în care nu poate fi administrat în continuare brivaracetam. Mai există o categorie de pacienți care, chiar dacă încearcă brivaracetamul până la doza maxime și în combinații diverse nu primesc niciun beneficiu de pe urma terapiei. Pentru această populație substanțială (de aproximativ 40% din pacienții farmacorezistenți), trebuie să existe alternative, însă acestea nu mai există. De aceea, este o mare șansă să avem la dispoziție cenobamatul, un medicament cu un asemenea profil pozitiv de eficacitate.

Doamna Dr. Mihaela Popescu, Șef serviciu SETS menționează că în H.G. nr. 720/2008 actualizat există puține opțiuni de tratament, numai că trebuie respectate prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare care, din păcate, nu țin cont, la definiția comparatorului, de mecanismul de acțiune, astfel încât compania este limitată de această prevedere legislativă. A mai existat o evaluare, cu un comparator propus de companie și validat de Agenție, evaluare care s-a finalizat cu Decizie favorabilă, de includere în Listă. Întrucât cele două medicamente sunt superpozabile, având aceeași indicație, nu există argumente care să permită evaluarea pe Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat. Legislația actuală nu este permisivă.



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 Manager Beatrice Matei afirmă că, într-adevăr, cele două medicamente sunt superpozabile, însă compania se referă la populația ultra-rezistentă, reprezentată de pacienții care sunt într-un stadiu evolutiv de boală, deoarece continuă să experimenteze crize convulsive, care nu sunt suficient controlate de medicația administrată și pentru care, la momentul actual, profesioniștii nu mai au alternative, iar pacienții continuă să experimenteze crizele. Nu există studii *head-to-head* cenobamat versus brivaracetam, însă datele depuse pentru pacienții care aveau 6, 7, 8 terapii, 3 sau 4 *add-on*-uri, printre care și brivaracetam au arătat că adăugându-se cenobamat în a-7-a/a-8-a linie de tratament, acești pacienți nu au mai experimentat nicio criză. La pacienții ultra-rezistenți și poli-experimentați, ratele de remisie/eficacitate ar trebui să fie mai reduse decât la terapiile anterioare. Însă acest lucru nu se întâmplă în cazul cenobamatului. Cenobamatul este o șansă pe care pacienții din România din păcate nu o au.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că, dacă cenobamatul intră în Listă, acesta poate fi prescris pacienților respectivi, deoarece ar fi acoperit de indicație.

Doamna Director Oana Comșulea afirmă că există suficiente criterii de eligibilitate care să definească această populație ultra-rezistentă, astfel încât să se poată face diferența, când și la ce pacient se poate administra Ontozry, dacă acesta ar fi rambursat.

Doamnei Președinte Dr. Daniela Lobodă întrebă reprezentanții companiei dacă doresc ca medicamentul să intre în Listă doar pentru acel grup populațional. La ANMDMR se face o evaluare tehnică. Atâta timp cât cele două indicații sunt superpozabile și cât analizele recente susțin că cenobamatul și brivaracetamul pot fi ambele folosite peste linia 4, 5, 6, 7, evaluatorul a considerat că cele două medicamente sunt comparabile și că nu sunt singurele alternative.

Doamna Director Farm. Pr. Roxana Dondera întrebă reprezentanții companiei care este argumentul pentru care pacienții ultra-rezistenți nu pot primi medicamentul, pe baza acelei indicații deja în așteptare, pentru care s-a emis Decizie de includere condiționată și care este motivul pentru care compania consideră necesară aprobarea unei indicații pentru acest subgrup populațional. Acei pacienți sunt incluși în prima indicație, din punctul de vedere al Agenției.

Doamna Director Oana Comșulea precizează că acei pacienți sunt perfect acoperiți de prima indicație, însă criteriile legislative s-au modificat, de-a lungul timpului. Compania a decis să aplice pe Tabelul nr. 7 pentru a oferi această șansă acestor pacienți, având în vedere restricțiile bugetare, medicamentele cu impact bugetar. Compania și-a dorit să fie un partener în a găsi soluții, măcar pentru pacienții despre care s-a vorbit. Momentan România este una



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

dintre foarte puținele țări care nu au acces la această terapie, medicamentul respectiv demonstrând eficacitate în cazurile în care nu se mai așteptau rezultate bune.

Doamna Director General Oana Ingrid Mocanu precizează că a înțeles de ce compania a solicitat pentru un subgrup limitat. Pentru indicația mare, cenobamatul este mai scump decât comparatorul, îndeplinește criteriul 3 de priorizare pentru medicamente pentru care trebuie încheiat contract cost-volum și va intra la un moment dat în procesul de negociere, după un timp îndelungat, în condițiile în care există criteriile de priorizare 1 și 2. Dacă s-ar putea evalua acest medicament pe Tabelul nr. 7, pe acest mic subgrup populațional, medicamentul va intra în Lista în funcție de bugetul alocat.

Doamna Director Ileana Ștefan afirmă că vorbește în numele pacienților pe care îi reprezintă și afirmă că dumneaei a fost, la rândul-i, pacient cu epilepsie, pacient rezistent la tratament. În momentul în care unul dintre medicamente a fost scos din România, dumneaei a fost nevoită și a avut posibilitatea să părăsească țara și să își continue tratamentul cu acea doză minimă. Medicamentul Keppra nu mai este de mult la noi în țară. Ca pacient cu epilepsie „*nu s-a înțeles*” cu genericele care au mai existat pe piață, astfel încât disperarea pacienților este de înțeles. Pacienții cu rezistență la tratament sunt într-un procent destul de mare, 70%. Unii pacienți nu reușesc să răspundă la terapiile existente. Starea generală a pacienților se degradează, urmările fiind nefaste pe toate planurile, pentru aceștia: loc de muncă, viață socială, etc. Trebuie găsit un numitor comun, trebuie colaborat, pentru a se găsi o variantă și pentru acei pacienți, care să îi ajute să intre pe un făgaș normal: să poată lucra, să nu mai facă crize epileptice, să aibă acces la o viață normală.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă a menționat că toți membrii comisiei vor vota și se va trage o concluzie care, în 7 zile lucrătoare, va fi transmisă companiei.

HOTĂRÂREA COMISIEI PENTRU SOLUȚIONAREA CONTESTAȚIILOR

Comisia de soluționare a contestației a votat pozitiv cu majoritate de voturi, dar cu o condiționare reprezentată de consultarea Comisiei de Specialitate Neurologie din cadrul Ministerului Sănătății în privința posibilității de evaluare a medicamentului cu DCI Cenobamatum ca singură alternativă de tratament prin aplicarea criteriilor de evaluare din Tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, pentru un subgrup populațional cu epilepsie rezistentă la tratamente antiepileptice, inclusiv la brivaracetam.



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

Unul dintre membrii Comisiei de soluționare a contestației a solicitat prezentarea unei analize detaliate cu privire la numărul pacienților eligibili potențiali a fi tratați cu Cenobamatum, pacienți cu epilepsie ultra-rezistentă la tratament și cu precizarea îndeplinirii criteriului 4.3. din Tabelul nr. 7 de către Comisia de Specialitate de la Ministerul Sănătății.

