MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
INTRARE
IEȘIRE
Ziua 28 Luna 11 Anul 2024
Nr. 13287

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 20.11.2024

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:
Sorina Pavel, Director Market Access, Johnson & Johnson
Adrian Alexandrescu, Market Access Johnson & Johnson

Reprezentanții ANMDMR – fără drept de vot:
Felicia Ciulu-Costinescu, Director General, DGIF
Claudia-Cristina Erimia, Expert gr. IA, SETS
Anca Zamfirescu, Expert gr. IA, SETS
Sorin-Cornel Mititelu, Medic sp., SETS

Subiect: Contestație la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 1041 din data de 13.09.2024 de neincludere în Listă a medicamentului cu DCI Amivantamabum, aferentă dosarului cu nr. 19920 din data de 18.06.2024

DCI: Amivantamabum
DC: Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
INDICAȚIE: ***în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE, după eșecul terapiei pe bază de platină***

În deschidere, doamna Director General Felicia Ciulu-Costinescu prezintă subiectul contestației, data depunerii dosarului, data deciziei, afirmând că rezoluția a fost de neincludere, depunerea fiind pe Tabelul 7, tabel fără alternativă terapeutică. Motivul contestației a fost faptul că ANMDMR a identificat comparatori pe aceeași indicație și același segment populațional.

Domnul Adrian Alexandrescu a salutat menționarea nuanței comparative față de ceea ce, în 2022, se considera o alternativă de tratament și anume terapia subsecventă pe bază de taxani. Informațiile privind comparatorul, provin din rapoartele HAS, NICE și Germania. Chimioterapia subsecventă asociază o rată mediană de răspuns de 3,5 luni, în condițiile scăderii ratei supraviețuirii globale la 16,2. Terapia cu Rybrevant are o eficacitate mult ridicată față de așa-numiții comparatori. Din studiul CHRYSALIS, cu un singur braț, de fază I, care a fost acceptat pentru validarea dosarului de înregistrare în prima indicație, a rezultat, într-o primă analiză, o rată mediană a duratei de răspuns aproape dublă, de 11,1 luni, o durată mediană a supraviețuirii fără progresia bolii dublă, de 8,3 luni, în condițiile evitării toxicității aferente la terapia subsecventă. Chimioterapia reprezintă o reluare a tratamentului, în lipsa unei alternative țintite. Începând cu anul 2023, compania a pus la dispoziție acest medicament în mod gratuit, inițial pentru tratamentul pacienților cu mutația inserției Exon 20, iar ulterior, pe măsură ce noi indicații au fost aprobate pentru acest medicament, compania a răspuns cererilor primite din partea lumii medicale. În prezent, compania are 650 de unități livrate către unitățile spitalicești, care au acoperit și acoperă necesarul de tratament pentru 26 de pacienți, însumând cele 3 indicații aprobate în prezent. Referitor la epidemiologia patologiei cancerului pulmonar fără celule mici (NSCLC): mutația inserției Exon 20 a fost identificată la un procent foarte mic de pacienți. Extrapolând datele la nivel global și la nivel european, rezultă că 1% dintre toți pacienții cu NSCLC prezintă mutația inserției Exon 20. Extrapolând datele la populația României, în această indicație ar trebui tratați 45 de pacienți care sunt, în prezent, tratați prin reluarea chimioterapiei cu toxicitate crescută, cu eficacitate dovedit inferioară, în lipsa alternativei terapeutice. Amivantamabum este primul medicament specific, țintit, care se adresează, prin indicația aprobată de EMA, acestei mutații a inserției Exon 20.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că acest tip de mutație duce la rezistență la marea majoritate a inhibitorilor de tirozin-kinază (TKI).

Domnul Adrian Alexandrescu menționează că potrivit planului național de cancer, unul din deziderate este reprezentat de respectarea ghidurilor și protocoalelor

medicale şi introducerea cu celeritate a noilor molecule şi indicaţii, odată cu aprobarea EMA şi ANMDMR. În circuitul de testări aprobat în Monitorul Oficial 866, există posibilitatea decontării testărilor mutaţiilor factorului de creştere, atât comune cât şi nespecifice, adică pentru exonul 18 până la 21.

Doamna Preşedinte Dr. Daniela Lobodă întreabă compania dacă testarea, la ora actuală, este suportată de stat.

Domnul Adrian Alexandrescu răspunde afirmativ şi aminteşte de recomandarea ghidurilor ESMO şi NCCN, care reliefează clar poziţionarea exactă a terapiei cu amivantamab. Conform ghidului NCCN ediţia a-9-a, s-a menţinut recomandarea ca Amivantamabum să fie tratament de elecţie, în linia a doua, înlocuind reluarea ciclurilor de chimioterapie, evitând toxicitatea asupra pacienţilor şi oferind beneficii, precum supravieţuirea fără complicaţii. Amivantamabum este unicul medicament aprobat cu această indicaţie care defineşte un subgrup populaţional la nivelul căruia s-a observat mutaţia inserţiei Exon 20.

Doamna Preşedinte Dr. Daniela Lobodă precizează că orice terapie ţintită este specifică şi prin urmare, are eficacitate mai mare decât orice alt tip de terapie. Pacienţii ar avea de câştigat dacă s-ar introduce medicamentul Rybrevant în schema de tratament. Unica problemă întâmpinată rămâne limitarea definiţiei de comparator din Ordinul nr. 861/2014 actualizat şi identificarea alternativelor. Aşadar, pacienţii care nu vor primi Rybrevant, vor continua terapia pe bază de platină. Acest tip de mutaţie este greu tratabil, deoarece acest cancer nu răspunde la inhibitorii de tirozin-kinază, opţiunile terapeutice fiind foarte limitate. Imunoterapia nu a dat rezultate în cazul unei asemenea forme de cancer. Întrucât există alternative terapeutice, ar fi fost mult mai uşor dacă s-ar fi solicitat evaluarea pe Tabelul nr. 4. În cazul altor terapii ţintite, pentru care companiile au solicitat evaluarea pe baza criteriilor din Tabelul nr. 7, Comisia a respins posibilitatea aplicării acestui tabel, chiar dacă unele au fost terapii de ultimă generaţie.

Doamna Director Sorina Pavel a revenit la cererea de autorizare de punere pe piaţă pentru Rybrevant, care s-a bazat pe un studiu cu un singur braţ. Dacă ar fi fost identificate alternative terapeutice pentru acea populaţie, niciodată EMA nu ar fi aprobat o APP fără un studiu comparativ. Acesta este încă un motiv pentru care nu există alternativă. Conform definiţiei comparatorului din OMS nr. 861/2014 actualizat, cu aceeaşi indicaţie aprobată nu există nicio terapie disponibilă, în prezent. De aceea, compania a depus cererea în aceste condiţii.

Domnul Adrian Alexandrescu precizează că indicația se referă la medicamentele necesare tratamentului, terapiei, diagnosticării și identificării particularităților bolii, în acest caz, al mutației inserției Exon 20. Această mutație definește un segment sau un subgrup populațional, având în vedere faptul că definiția grupului populațional este largă. În sensul definiției, este necesară acceptarea acestui segment populațional de pacienți cu mutație specifică, nu neapărat pentru că alternativele disponibile cresc toxicitatea și scad speranța de viață, provocând un impediment major.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă precizează că există reacții adverse asociate tratamentului cu anticorpi monoclonali sau specifici, tratamentul cu aceste medicamente nefiind unul facil.

Doamna Director Sorina Pavel menționează că această populație de pacienți este una foarte greu tratabilă, pentru care nu există nimic disponibil, fapt pentru care și EMA a hotărât că, în pofida profilului de reacții adverse, raportul risc-beneficiu este favorabil.

Domnul Adrian Alexandrescu precizează că medicamentele comparator care nu respectă definiția, pot fi menționați ca alternative terapeutice.

Doamna Director Farmacist Roxana Dondera întreabă compania câte laboratoare din România pot asigura testarea, deoarece pacienții trebuie să fie testați, înainte de a li se administra medicamentul și care este gradul de testare.

Doamna Director Dr. Oana Mocanu precizează că există un subprogram de testare genetică pentru tumorile solide, conform OMS 880, privind planul național de cancer. Pacientul este testat prin NGS pentru toate mutațiile, de la mutațiile Exon 18 până la Exon 21, astfel încât tratamentul să meargă țintit pentru acești pacienți. Testarea se realizează. Conform legii, pe măsură ce se introduc medicamente în rambursare, care necesită testare specifică, programul se actualizează.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă a întrebat-o pe doamna Director Dr. Oana Mocanu despre posibilitatea de analiză pe Tabelul 7.

Doamna Director Dr. Oana Mocanu precizează că Amivantamabum nu are un comparator relevant, nu are o alternativă terapeutică.

Doamna Preşedinte Dr. Daniela Lobodă menţionează faptul că incidenţa acestei mutaţii este destul de mică şi aminteşte că reprezentantul DAPP a estimat un număr de 45 de pacienţi pentru România.

REZOLUŢIA COMISIEI PENTRU SOLUŢIONAREA CONTESTAŢIILOR

Membrii Comisiei de contestaţii *au admis* cu unanimitate de voturi contestaţia Companiei Johnson & Johnson la Decizia Preşedintelui ANMDMR cu nr. 1041 din data de 13.09.2024 emisă pentru raportul de evaluare al medicamentului Ryvebrant deoarece amivantamab este unica alternativă terapeutică specifica si ţintita la pacienţii cu mutaţii activatoare ale inserţiei Exon 20 a RFCE, după eşecul terapiei pe bază de platină, deoarece pentru aceşti pacienţi nu exista alte opţiuni terapeutice.

Se va reface raportul de evaluare de către SETS, pentru a lua în considerare faptul că medicamentul Rybrevant (DCI Amivantamabum) este unica alternativă terapeutică şi nu are comparatori valizi în Listă, urmând să se emită o nouă Decizie de Preşedinte.