



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DAUNORUBICINUM

INDICAȚIE: Daunorubicina HCL în asociere cu alte medicamente antineoplazice este indicată pentru inducerea remisiunii în leucemia limfocitară acută (mielogenă, monocitară, eritroidică) la adulți și pentru inducerea remisiunii în leucemia limfocitară acută la copii și adulți

Data depunerii dosarului

28.03.2023

Numărul dosarului

9860

NEINCLUDERE



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DAUNORUBICINUM

1.2. DC: DAUNORUBICINA KEMEX 20 mg

1.3 Cod ATC: L01DB02

1.4 Data eliberării APP: Pe teritoriul României DIRECT PHARMA LOGISTICS S.R.L. – ROMÂNIA deține o autorizație privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale din 9 august 2022

1.5. Deținătorul de APP: DIRECT PHARMA LOGISTICS S.R.L. - ROMÂNIA

1.6. Tip DCI: Medicament generic fără DCI în Listă

1.7. Forma farmaceutică: Mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>Pulbere pentru soluție perfuzabilă</i>
Concentrație	20 mg
Calea de administrare	<i>Perfuzie intravenoasă</i>
Mărimea ambalajului	<i>Cutie cu 1 flac. a 20 mg pulb. pt. sol. inj.</i>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat:

Mărimea ambalajului	<i>Cutie cu 1 flac. a 20 mg pulb. pt. sol. inj.</i>
Concentrație	20 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	561,35
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	561,35

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP DIRECT PHARMA LOGISTICS S.R.L. - ROMÂNIA

Indicație terapeutică :

Daunorubicina HCL în asociere cu alte medicamente antineoplazice este indicată pentru inducerea remisiunii în **leucemia limfocitară acută** (mielogenă, monocitară, eritroidică) **la adulți** și pentru inducerea remisiunii în **leucemia limfocitară acută la copii și adulți**.

Doze și mod de administrare conform RCP DIRECT PHARMA LOGISTICS S.R.L. – ROMÂNIA

Daunorubicina este un medicament puternic și trebuie utilizat numai de profesioniști cu experiență în utilizarea chimioterapiei pentru leucemie și cu acces la materiale adecvate de laborator și de întreținere pentru a monitoriza toleranța la medicament și pentru a proteja și menține un pacient compromis de toxicitatea



medicamentului. Profesionistul și instituția trebuie să poată răspunde rapid și complet la afecțiunile de hemoragie severe și/sau la infecția generalizată.

Schema reprezentativă a dozei și schema de combinație pentru indicația aprobată a inducerii remisiunii în leucemia limfocitară acută pediatrică.

În combinație: Daunomicină 25 mg/m² IV în ziua 1 în fiecare săptămână, Vincristină 1,5 mg/m² IV 1 în fiecare săptămână, prednisonă 40 mg/m² PO zilnic.

În general, o remisie completă va fi obținută în 4 serii de terapie, totuși, dacă după patru serii pacientul este în remisie parțială, o serie suplimentară sau, dacă este necesar, încă două serii pot fi administrate în efortul de a obține o remisie completă.

La copiii cu vârsta mai mică de 2 ani sau sub 0,5 m² de suprafață corporală, s-a recomandat calcularea dozei de daunomicină.

Schema reprezentativă a dozei și combinația pentru indicația aprobată a inducerii remisiunii în leucemia limfocitară acută la adulți. bazată mai degrabă pe greutatea (1 mg/kg) decât pe suprafața corpului.

În combinație: Daunomicină 50 mg/m² pe zi IV în zilele 1, 2 și 3 și Vincristină 2 mg/m² IV în zilele 1, 8 și 15; prednisonă 40 mg/m² pe zi PO în zilele 1 până la 22, apoi scade între zilele 22 până la 29; L-asparaginaza 500 UI/kg/zi x 10 zile IV în zilele 22 până la 32.

Mod de administrare

Conținutul flaconului trebuie reconstituit cu 4 ml de apă sterilă pentru preparate injectabile și agitat ușor până când materialul s-a dizolvat complet. Conținutul flaconului asigură o activitate de 20 mg Daunomicină, cu 5 mg Daunomicină per ml. Doza este luată într-o seringă care conține 10 ml până la 15 ml de soluție salină normală și apoi este injectată în tub în perfuzie IV cu dextroză 5% sau o injecție cu clorură de sodiu de 0,9%.

Produsul trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă cu flux rapid. Nu trebuie administrat niciodată intramuscular sau subcutanat.

Daunomicina nu trebuie administrată împreună cu alte medicamente sau heparină.

Soluția reconstituită este stabilă timp de 24 de ore la temperatura camerei și 48 de ore la frigider. Ar trebui ferită de expunerea la soare. Trebuie luate în considerare procedurile pentru manipularea adecvată a medicamentelor. Au fost publicate mai multe ghiduri pe această temă. Nu există un acord general în care toate procedurile recomandate în ghid sunt necesare sau adecvate. Soluția diluată este stabilă la temperatura camerei timp de 24 de ore.

Îndrumări pentru pregătirea și manipularea în siguranță:

1- Prepararea soluțiilor antineoplazice trebuie efectuată în hotă cu flux laminar vertical (Cabinet de siguranță biologică - Clasa II).

2 - Personalul care pregătește soluțiile cu daunorubicină trebuie să poarte mănuși din PVC, ochelari de protecție și salopetă de protecție. Dacă soluțiile de daunorubicină intră în contact cu pielea, zona trebuie spălată imediat cu apă și săpun.

3 – Dacă nu este disponibil un incinerator, daunorubicina trebuie detoxificată prin adăugarea în flacon de soluție de hipoclorit de sodiu, în cantitate suficientă pentru a decoloniza daunorubicina, având grijă să fie aerisit flaconul pentru a evita presiunea produsă de clorul care este generat. Aruncați flacoanele detoxificate în același mod.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Pentru pacienții cu vârsta de 60 de ani și peste: Daunomicină 30 mg/m² pe zi IV în zilele 1, 2 și 3 din prima serie și în zilele 1, 2 din seriile următoare și citozină arabinozidă 100 mg/m² pe zi IV perfuzie zilnică timp de 7 zile pentru prima serie și timp de 5 zile pentru seriile următoare.

Insuficiență hepatică

Se recomandă ca doza de daunorubicină să fie redusă: la o valoare a bilirubinei serice cuprinsă între 1,2 și 3 mg% se recomandă 3/4 din doza normală; la o valoare a bilirubinei serice > 3 mg % se recomandă 1/2 din doza normală.

Pacienți cu insuficiență renală

Se recomandă ca doza de daunorubicină să fie redusă: la o valoare a creatininei serice > 3 mg % se recomandă 1/2 doză normală.

Precizare DETM

Deținătorul autorizației de punere pe piață, DIRECT PHARMA LOGISTICS S.R.L. - ROMÂNIA, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI DAUNORUBICINUM și DC DAUNORUBICINA KEMEX 20 mg, pentru indicația terapeutică „*Daunorubicina HCL în asociere cu alte medicamente antineoplazice este indicată pentru inducerea remisiunii în leucemia limfocitară acută (mielogenă, monocitară, eritroidică) la adulți și pentru inducerea remisiunii în leucemia limfocitară acută la copii și adulți*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare **tabelului 7** ale ordinului 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”

Solicitantul nu a depus la dosarul de evaluare rezumatul caracteristicilor produsului aprobat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România sau, după caz, prin procedura centralizată, de către Comisia Europeană, prin Agenția Europeană a Medicamentului, așa cum este prevăzut în Anexa Nr. 3 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 28.04.2023.

La dosar a fost depusă propunerea de RCP pe care compania a depus-o pentru solicitarea *Autorizației privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale*. Menționăm că metodologia prevăzută în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat este diferită de cea pentru obținerea Autorizației de Nevoi Speciale.

Există neconcordanțe între indicația exprimată în RCP și solicitată prin cererea de evaluare (**leucemia limfocitară acută** (mielogenă, monocitară, eritroidică) **la adulți și leucemia limfocitară acută la copii și adulți**) și clasificarea, respectiv tipurile de leucemii așa cum sunt ele menționate în literatura de specialitate.

Leucemii: Generalități și Clasificare

Leucemiile sunt malignități ale celulelor albe ale sângelui, implicând măduva osoasă, leucocitele și organe, ca splina și ganglionii limfatici.

Transformarea malignă se produce de obicei la nivelul celulei stem multipotente. Proliferarea anormală, expansiunea clonală și diminuarea apoptozei (morții celulare programate) conduc la înlocuirea elementelor normale ale sângelui cu celule maligne.

Leucemiile au fost denumite inițial acute sau cronice, în funcție de speranța de viață, dar actual sunt clasificate în funcție de fenotipul celular și gradul de diferențiere la prezentarea inițială.

Leucemiile acute constau în principal din celule slab diferențiate, imature (de obicei blasti). Sunt împărțite în **LAL (leucemia acută limfocitică)** și **LAM (leucemia acută mielogenă)**, ce pot fi subdivizate în continuare, conform clasificării FAB (French-American_British).

LAL (leucemia acută limfocitică/limfoblastică): cea mai frecventă neoplazie pediatrică; poate surveni și la adulți de orice vârstă. Simptomele includ fatigabilitate, paloare, infecții, dureri osase, echimoze și hemoragii.

LAM (leucemia acută mielogenă/mielocitică/mieloidă). Simptomele includ fatigabilitate, paloare, echimoze, hemoragii, febră, infecții. Simptomele de infiltrare leucemică extramedulară apar la aproximativ 5% dintre pacienți. Sunt descrise 5 subtipuri de leucemie acută mielogenă, în funcție de tipul celular predominant:

- **LAM mieloidă**
- **LAM mieloid-monocitică**
- **LAM monocitică**
- **LAM eritroidă**
- **LAM megacariocitică.**

Leucemia acută promielocitică reprezintă un subtip particular important (10-15% din toate cazurile de LAM) care afectează adultul tânăr (vârsta mediană 31 de ani), determinând tulburări de coagulare.

LAM asociază frecvent anomalii genetice moleculare și cromozomiale, cu implicații asupra prognosticului și tratamentului.

Leucemiile cronice se caracterizează prin prezența unui număr mai mare de celule mature, comparativ cu leucemiile acute. Se manifestă de obicei prin leucocitoză anormală cu/fără citopenie la o persoană aparent asimptomatică. Manifestările și managementul diferă semnificativ între **leucemia limfocitică cronică (LLC)** și **leucemia mielogenă cronică (LMC)**.

Leucemia limfocitică cronică (leucemia limfatică cronică) implică limfocite neoplazice defecte cu aspect matur (aproape întotdeauna celule B) cu o durată de viață anormal de lungă. Are loc infiltrarea sângelui periferic, măduvei osoase, splinei și a ganglionilor limfatici. Simptomele pot fi absente sau pot include limfadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie și manifestări nespecifice atribuibile anemiei (fatigabilitatea) și imunosupresiei

(febra). În categoria leucemiilor limfocitice cronice au mai fost incluse: leucemia prolimfocitică, faza leucemică a limfomului cutanat cu celule T, leucemia cu celule păroase, limfomul cu evoluție leucemică (de exemplu modificările leucemice care apar în stadiile avansate ale limfoamelor maligne).

Conform clasificării Rai LLC este stadializată în 5 stadii (0, I, II, III și IV), iar conform clasificării Binet sunt 3 stadii (A, B și C) în funcție de manifestările clinice (afectarea ganglionară, hepatică, splenică) și de valorile hemoleucogramei.

Leucemia mielogenă cronică (leucemia cronică granulocitică /leucemia cronică mielocitică/leucemia cronică mieloidă) apare când survin o transformare malignă a celulei stem pluripotente și o mieloproliferare clonală, conducând la supraproducție de granulocite mature. Inițial este asimptomatică, cu o progresie insidioasă, cu un stadiu „benign” (stare generală proastă, anorexie, scădere ponderală) urmat de faza accelerată sau blastică cu semne ca splenomegalie, paloare, echimoze, hemoragii, limfadenopatie și modificări cutanate. Frotiul de sânge periferic, aspiratul de măduvă osoasă și dovada cromozomului Philadelphia sunt diagnostice.

Sindroamele mielodisplazice implică insuficiență progresivă a măduvei osoase cu o proporție insuficientă a celulelor blastice (sub 30%) pentru a putea susține diagnosticul de LMA. 40-60% din cazuri evoluează către LAM.

Reacția leucemoidă: reprezintă leucocitoza granulocitică marcată (peste 50000/mm³) produsă de măduva normală ca răspuns la infecții sistemice sau neoplazii. Deși nu reprezintă o patologie neoplazică, o reacție leucemoidă cu un număr foarte mare de leucocite poate necesita testări suplimentare pentru diferențierea de LMC.

Clasificarea WHO (World Health Organisation) a leucemiilor se bazează pe o combinație de caracteristici clinice, morfologice, imunofenotipice, și genetice. Clasificarea FAB se referă la morfologia anormală a leucocitelor.

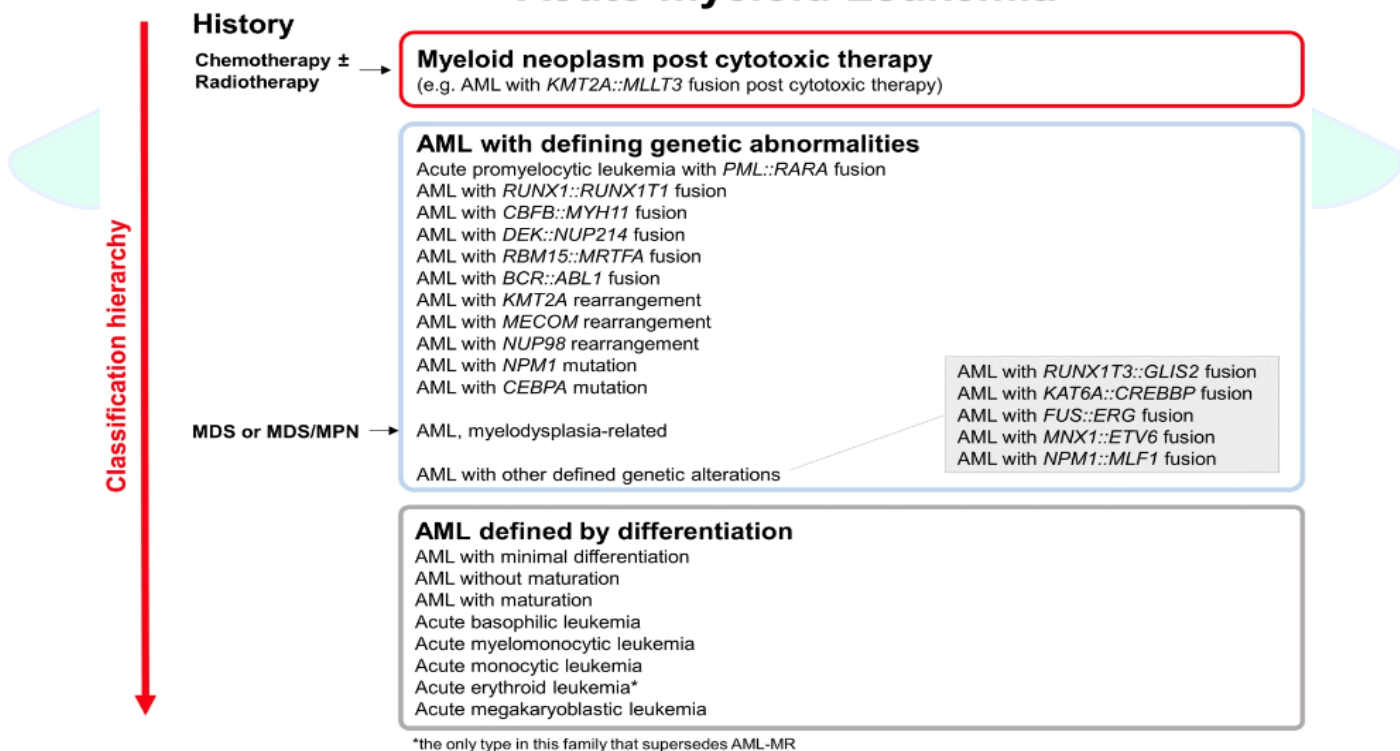
Clasificarea FAB (French-American_British) a leucemiilor acute

Leucemia limfocitică acută	
L1	Limfoblaști cu nuclei rotunzi, uniformi și citoplasmă puțină
L2	Limfoblaști variabili. Uneori nuclei neregulați cu mai multă citoplasmă față de L1
L3	Limfoblaști cu cromatină nucleară mai fină și citoplasmă albastră ce conține vacuole
Leucemia mielogenă acută	
M1	Mieloblaști nediferențiați Fără granule citoplasmatiche
M2	Mieloblaști diferențiați Granulații rare
M3	Promielocit Granulații cu morfologie promielocitică caracteristică
M4	Mielomonoblast Morfologie mixtă mieloblastică și monocitoidă

M5	Monoblast Morfologie cracteristic monoblastică
M6	Eritroleucemic Predomină morfologia de eritroblaști imaturi, uneori cu aspect megaloblastic
M7	Megakarioblast

Clasificarea WHO (World Health Organisation) a leucemiilor 2022

Acute myeloid Leukemia



Sumarizând, leucemiile acute și cronice se clasifică astfel:

LAL (leucemia acută limfocitică/limfoblastică)

Leucemii acute

LAM (leucemia acută mielogenă/mielocitică/mieloidă)

- LAM mieloidă
- LAM mieloid-monocitică
- LAM monocitică
- LAM eritroidă
- LAM megacariocitică
- Leucemia acută promielocitică

LLC (Leucemia limfocitică cronică/leucemia limfatică cronică)

Leucemii cronice

LMC (Leucemia mielogenă cronică/Leucemia cronică granulocitică/Leucemia cronică mielocitică/Leucemia cronică mieloidă)

Eficacitate și siguranță clinică conform RCP DIRECT PHARMA LOGISTICS S.R.L. – ROMÂNIA

În tratamentul leucemiei non-limfocitare acută la adulți, daunorubicina utilizată ca agent unic a produs rate complete de remisie de la 40 până la 50% și în combinație cu citarabina, a produs rate de remisie completă de la 53 până la 65%.

Adăugarea de daunorubicinei HCL la regimul de inducție cu două medicamente vincristină-prednisona în tratamentul leucemiei limfocitare acute din copilărie nu crește rata remisiunii complete.

La copiii care au primit terapie profilactică și de întreținere a SNC (fără consolidare), există o prelungire a duratei remisiunii complete (semnificativă din punct de vedere statistic, $p < 0,002$) la acei copii induși cu regimul cu trei medicamente comparativ cu regimul cu două medicamente. Nu există dovezi ale vreunui impact al daunorubicinei HCL asupra duratei remisiunii complete atunci când o fază consolidată (intensificare) este utilizată ca parte a unui program de tratament total.

În leucemia limfocitară acută la adulți, spre deosebire de leucemia limfocitară acută la copii, medicamentul în timpul inducției crește semnificativ procentul de remisiune completă, dar nu și în timpul remisiunii, comparativ cu cel obținut numai cu vincristină, prednisonă și L-asparaginază. Utilizarea daunorubicinei HCL în combinație cu vincristină, prednisonă și L-asparaginază a produs rate complete de remisie de 83%, în contrast cu o remisiune de 47% la pacienții care nu au primit daunorubicină HCL.

Se prezinta mai jos, spre informare, concluziile rapoartelor de evaluare ale autorităților competente in domeniul Evaluării Tehnologiilor Medicale

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 2 aprilie 2014, consideră că **beneficiul real** al terapiei cu medicamentul cu DCI DAUNORUBICINUM și DC Cerubidină 20 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă, este **important** în cadrul polichimioterapiei, pentru tratamentul copiilor cu leucemie acută limfoidă și leucemie acută mieloidă.

Utilizarea daunorubicinei în combinație cu chimioterapie în tratamentul leucemiei acute a fost descrisă în literatură de la sfârșitul anilor șaptezeci și face parte din practica clinică actuală.

CERUBIDINA a fost inclusă în lista medicamentelor aprobate pentru uz spitalicesc din 31.07.1986. Comisia a considerat, la **2 februarie 2005**, că **beneficiul real** al acesteia era **important** pentru indicațiile autorizate pentru tratamentul adulților cu: **Leucemii acute, Leucemia mieloidă cronică în perioadele de acutizare, Limfoame Hodgkin și non-Hodgkin.**

Studiile de eficacitate prezentate au evaluat eficacitatea protocoalelor de polichimioterapie pentru leucemie acută a copilului. Daunorubicina a fost una dintre componentele acestor protocoale. Ca și la adulți, de zeci de ani daunorubicina a fost o parte integrantă a protocoalelor de chimioterapie utilizată în special în inducerea LAL și LAM. Aceste tratamente au arătat:

- la copiii cu LAL nou diagnosticat, un procent de până la 98% remisiune post-inducție și supraviețuire fără evenimente de 10 ani aproximativ 70% in functie de protocoale;
- la copiii cu LMA nou diagnosticată, procent de remisiune după inducție aproape de 60 până la 80% și o supraviețuire fără evenimente la 10 ani de 15 până la 30%.

Pe site-ul HAS a fost publicat la data de 25 martie 2019 raportul de evaluare al medicamentului cu DC VYXEOS LIPOSOMAL 44 mg/100 mg și DCI COMBINATII (DAUNORUBICINUM+ CYTARABINUM) pentru indicația: „Vyxeos liposomal este indicat pentru tratamentul adulților cu leucemie mieloidă acută asociată cu terapia (t-LMA) nou-diagnosticată sau cu LMA cu modificări asociate mielodisplaziei (LMA-MAM)”.

Conform RCP, Vyxeos liposomal are o posologie diferită de cea a daunorubicinei injectabile și a citarabinei injectabile, și nu trebuie să fie utilizat ca alternativă la alte medicamente care conțin daunorubicină și/sau citarabină.

ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

NICE - National Institute for Health and Care Excellence



Ghidul de evaluare publicat la data de 19 decembrie 2018 privește utilizarea medicamentului cu DC VYXEOS LIPOSOMAL 44 mg/100 mg și DCI COMBINATII (DAUNORUBICINUM+ CYTARABINUM) pentru tratamentul pacienților adulți recent diagnosticați cu leucemie mieloidă acută sau cu leucemie mieloidă acută asociată cu modificări mielodisplazice.

Nu este publicat un raport de evaluare pentru DCI Daunorubicinum.

SMC - Scottish Medical Consortium

Ghidul SMC publicat în data de 8 februarie 2019 face referire la medicamentul cu DC VYXEOS LIPOSOMAL 44 mg/100 mg și DCI COMBINATII (DAUNORUBICINUM+ CYTARABINUM) pentru tratamentul pacienților adulți recent diagnosticați cu leucemie mieloidă acută sau cu leucemie mieloidă acută asociată cu modificări mielodisplazice.

Nu este publicat un raport de evaluare pentru DCI Daunorubicinum.

Menționăm că observația deținătorului autorizației de punere pe piață, respectiv „**SMC nu a putut formula o recomandare pentru tratamentul cu isatuximab în asociere cu carfilzomib și dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu care au primit cel puțin o terapie anterioară, întrucât compania nu a depus dosar de evaluare**” nu face obiectul evaluării solicitate, și nu va fi luată în calcul de către ANMDMR.

IQWIG/G-BA

IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Pe site-ul IQWIG în data de 3 ianuarie 2019 a fost publicat raportul de evaluare pentru medicamentul DAUNORUBICINUM+ CYTARABINUM pentru tratamentul leucemiei acute mieloide.

Nu este publicat un raport de evaluare pentru DCI Daunorubicinum.

G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss

G-BA

Pe site-ul G-BA în data de 22 martie 2019 a fost publicat raportul de evaluare pentru medicamentul DAUNORUBICINUM+ CYTARABINUM pentru tratamentul leucemiei acute mieloide.

Nu este publicat un raport de evaluare pentru DCI Daunorubicinum.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

DIRECT PHARMA LOGISTICS S.R.L. - ROMÂNIA a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC DAUNORUBICINA KEMEX 20 mg (DCI Daunorubicinum) este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în 19 state, membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Cehia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Irlanda, Luxemburg, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Țările de Jos și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni.

4.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	



(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	
TOTAL	

Având în vedere prevederile Ordinului Ministerului Sănătății nr. 861 din 23 iulie 2014, cu modificările și completările ulterioare, pot fi evaluate aplicând criteriile tabelului 7, *Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*, DCI-uri pentru care **nu există comparator**. În plus, DAUNORUBICINA KEMEX 20 mg este un medicament generic fără DCI în Listă.

În acord cu prevederile Art. 1 punctul c) din Anexa Nr. 1 *CRITERIILE DE EVALUARE a tehnologiilor medicale privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate a ordinului MS nr. 861/23.07.2014, cu modificările și completările ulterioare, **comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare.***

Ținând cont de prevederile ordinului MS nr. 861/23.07.2014, cu modificările și completările ulterioare, după consultarea Hotărârii Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 cu modificările și completările ulterioare, a Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 actualizat și a RCP-urilor corespunzătoare, Direcția Evaluare Tehnologii Medicale din cardul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, **a identificat mai mulți comparatori:**

- **DCI CYCLOPHOSPHAMIDUM DC Endoxan 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI CYCLOPHOSPHAMIDUM este încadrată în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 2.

RCP - Indicații „*Leucemii: Leucemii acute sau cronice limfoide și mieloide*”.

- **DCI TIOGUANINUM DC Lanvis 40 mg comprimate**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI TIOGUANINUM este încadrată în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 13.

RCP - Indicații „*Tioguanina este indicată în primul rând în tratamentul leucemiilor acute, mai ales al leucemiei mieloide acute și leucemiei limfoblastice acute*”.

- **DCI EPIRUBICINUM DC EPISINDAN 10 mg pulbere pentru soluție injectabilă**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI EPIRUBICINUM este încadrată în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 29.

RCP - Indicații „*Leucemie acută*”.

- **DCI VENETOCLAX DC Venclyxto 10 mg comprimate filmate**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI VENETOCLAX este încadrată în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 122 și este adnotată cu „**1” aferent terapiilor cu DCI-uri care se

efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

RCP – indicații: *Venclyxto administrat în asociere cu obinutuzumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior. Venclyxto administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți LLC care au primit anterior cel puțin un tratament. Venclyxto în monoterapie este indicat pentru tratamentul LLC: • în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B, sau • în absența deleției 17p sau a mutației TP53 care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B Venclyxto administrat în asociere cu un agent hipometilant este indicat pentru tratamentul pacienților adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă.*

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)
- Leucemia acută mieloidă (LAM) (...)

- DCI BENDAMUSTINUM DC Bendamustină Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI BENDAMUSTINUM este încadrată în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 117 și este adnotată cu „**1” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

RCP – indicații: *Tratament de primă linie în leucemia limfatică cronică (Binet stadiul B sau C), la pacienții la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină.*

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 129, cod (L01AA09): DCI BENDAMUSTINUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- *Tratamentul de primă linie la pacienții cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină(...)*

- DCI CHLORAMBUCILUM DC Leukeran 2 mg comprimate filmate

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI CHLORAMBUCILUM este încadrată în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 3.

RCP - indicații: *Leucemie limfocitară cronică*

- DCI IBRUTINIBUM DC IMBRUVICA 140 mg capsule

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI IBRUTINIBUM este încadrată în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 99 și este adnotată cu „**1” aferent terapilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

RCP - Indicații „ *IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab sau venetoclax în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior . IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară ”*

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- *Leucemie limfatică cronică (LLC)*
- *Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)*
- *Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.*
- *Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM) (...)*

6. CONCLUZIE

Criteriile de evaluare pentru care a optat compania în cazul medicamentului cu DCI Daunorubicinum și DC DAUNORUBICINA KEMEX 20 mg **nu pot aplicate**, conform prevederilor legislative.

DETM a transmis către Direct Pharma Logistics S.R.L. România (prin adresele înregistrate la ANMDMR cu nr. 19910S/26.06.2023 și 22673S/19.07.2023) următoarele :



- conform prevederilor OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, Anexa Nr.3, pct.2, subpct.c), respectiv „c) *rezumatul caracteristicilor produsului aprobat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România sau, după caz, prin procedura centralizată, de către Comisia Europeană, prin Agenția Europeană a Medicamentului*”, este necesar ca dosarul să fie completat cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aprobat de ANM/Comisia Europeană. RCP-ul medicamentului cu DC DAUNORUBICINĂ KEMEX 20 mg de pe dosar nu este un RCP aprobat de ANM, metodologia evaluării tehnologiilor medicale fiind diferită de cea pentru obținerea *Autorizației privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale conform art. 703 alin. (2) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății*; Obținerea *Autorizației privind furnizarea de medicamente pentru nevoi speciale*, nu este echivalentă cu obținerea unui RCP aprobat de ANM și nu este echivalentă cu obținerea unei autorizații de punere pe piață, ANS reprezentând o autorizație mult mai restrictivă.

Valabilitatea ANS Nr. 736 din 9.08.2022 expiră în data de 8.08.2023.

- conform prevederilor OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, pentru indicația solicitată nu pot fi aplicate criteriile de evaluare corespunzătoare, Tabelului nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă", având în vedere că Direcția Evaluare Tehnologii Medicale din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în urma analizei preliminare a documentației, a identificat mai mulți comparatori și medicamentul supus evaluării este un medicament generic fără DCI în Listă (acest tip de medicamente beneficiind de criterii specifice de evaluare, respectiv Tabelul nr. 4¹ - Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă).

Exprimarea indicației în cererea de evaluare și în RCP-ul de pe dosar, nu este în acord cu tipurile de leucemie așa cum sunt ele menționate în literatura de specialitate sau cu alte medicamente generice ale DCI Daunorubicinum.

În acest sens, ANM a contactat structura de specialitate cu responsabilități în evaluarea tehnologiilor medicale din Argentina (țara din care se importă DAUNORUBICINA KEMEX 20 mg), respectiv INSTITUTE FOR CLINICAL EFFECTIVENESS AND HEALTH POLICY - Health Technology Assessment Department (prin adresa înregistrată la ANM cu nr. 115845E/18.07.2023), dar instituția a răspuns că cu ne poate sprijini cu informații în acest sens.



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



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

To
INSTITUTE FOR CLINICAL EFFECTIVENESS AND HEALTH POLICY
Health Technology Assessment Department
IN THE ATTENTION OF
General Director Prof. Andres Pichon-Riviere
Director Prof. Federico Augustovski

Dear Prof. Andres Pichon-Riviere,
Dear Prof. Federico Augustovski,

On behalf of National Agency for Medicines and Medical Devices of Romania we politely ask for your support regarding a dossier that our Health Technologies Assessment Department is currently assessing. In this regard, we kindly ask you to provide us the most recent version of Summary Of Product Characteristics for DAUNORUBICINA KEMEX 20 mg (DAUNORUBICINUM) owned by LABORATORIO KEMEX S.A., Nazarre 3446/54 [C1417DXH] - Buenos Aires, Argentina. There seems to be a significant difference in expressing the indication of the medicine when comparing to other generic drugs of daunorubicinum and we need to clarify it.

We sincerely appreciate your assistance.

Kind regards,

PRESIDENT

Răzvan Mihail PRISADA



Întrucât criteriile de evaluare pentru care a optat compania în cazul medicamentului cu DCI Daunorubicinum și DC DAUNORUBICINA KEMEX 20 mg **nu pot aplicate**, conform prevederilor legislative și având în vedere faptul că



orice evaluare a DETM trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANM pentru a rambursarea medicamentului evaluat, a fost acordat punctajul de zero puncte.

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Daunorubicinum și DC DAUNORUBICINA KEMEX 20, pentru indicația *Daunorubicina HCL în asociere cu alte medicamente antineoplazice este indicată pentru inducerea remisiunii în leucemia limfocitară acută (mielogenă, monocitară, eritroidică) la adulți și pentru inducerea remisiunii în leucemia limfocitară acută la copii și adulți, nu întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

Referințe bibliografice:

1. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13305_CERUBIDINE_PIC_EI_Avis2_CT13305.pdf)
2. The Merck Manual Twentieth Edition, Hematology and Oncology, Cap. 148, Leukemias
3. Clasificarea WHO a leucemiilor (<https://www.mll.com/en/the-new-who-classification-2022>)
4. Acute Myeloid Leukemia (AML) Staging, Medscape (<https://emedicine.medscape.com/article/2006750-overview>)
5. RCP ENDOXAN (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_9094_27.06.16.pdf)
6. RCP Venclyxto 10 mg comprimate filmate (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230227158615/anx_158615_ro.pdf)
7. RCP Bendamustină Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_14332_14.03.22.pdf)
8. RCP Leukeran 2 mg comprimate filmate (https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_6603_30.06.14.pdf)
9. RCP IMBRUVICA 140 mg capsule (https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20221115157621/anx_157621_ro.pdf)
10. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, actualizat
11. ORDIN Nr. 2.408 din 19 iulie 2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizat
12. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat

Raport finalizat la data de: 3.08.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu