



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DIFELIKEFALINUM

**INDICAȚIE: *tratamentul pruritului moderat până la sever asociat cu boala renală cronică
la pacienți adulți care efectuează ședințe de hemodializă***

Data depunerii dosarului

28.10.2025

Numărul dosarului

76033

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Difelikefalinum
1.2. DC: Kapruvia 50 micrograme/ml soluție injectabilă
1.3. Cod ATC: V03AX04
1.4. Data primei autorizări: 25 Aprilie 2022
1.5. Deținătorul de APP: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	50 micrograme/ml
Calea de administrare	injectare intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 12 flacoane din sticlă x 1 ml sol inj

- 1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății cu nr. PISEG 524426/14.07.2025 (PCUe), respectiv nr. MS-DFDM 524426/23.07.2025

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	2047.76 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	170,64 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Kapruvia

Kapruvia este indicat pentru tratamentul pruritului moderat până la sever asociat cu boala renală cronică la pacienți adulți care efectuează ședințe de hemodializă.

Kapruvia trebuie restricționat numai pentru utilizare în centre de hemodializă. Kapruvia este destinat utilizării de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicată difelikefalina. Trebuie excluse alte cauze de prurit, în afară de boala renală cronică, înainte de inițierea tratamentului cu difelikefalină.

Doze: Difelikefalina se administrează de 3 ori pe săptămână prin injectare intravenoasă în bolus în linia venoasă a circuitului de dializă la sfârșitul ședinței de hemodializă, în timpul reinfuziei sau după reinfuzie.

Doza recomandată de difelikefalină este de 0,5 micrograme/kg greutate corporală uscată (adică greutatea-țintă postdializă).

Volumul total al dozei (ml) necesar din flacon trebuie calculat după cum urmează: $0,01 \times$ greutatea corporală uscată (kg), rotunjită la cea mai apropiată zecime (0,1 ml).

Pentru pacienții cu o greutate corporală uscată egală sau mai mare de 195 kg, doza recomandată este de 100 micrograme (2 ml).

Volumele care trebuie injectate sunt detaliate în tabelul de mai jos.

Interval de greutate (Greutate corporală uscată în kg)	Volum care trebuie injectat¹ (ml)
40-44	0,4
45-54	0,5
55-64	0,6
65-74	0,7

Interval de greutate (Greutate corporală uscată în kg)	Volum care trebuie injectat¹ (ml)
75-84	0,8
85-94	0,9
95-104	1,0
105-114	1,1
115-124	1,2
125-134	1,3
135-144	1,4
145-154	1,5
155-164	1,6
165-174	1,7
175-184	1,8
185-194	1,9
≥195	2,0

¹Poate fi necesar mai mult de 1 flacon dacă este necesar un volum de injectare mai mare de 1 ml.

Un efect al difelikefalinei în reducerea pruritului este așteptat după 2-3 săptămâni de tratament.

Doze omise: Dacă este omisă o ședință de hemodializă din cadrul programului regulat, Kapruvia trebuie administrat la următoarea ședință de hemodializă, în aceeași doză.

Tratament suplimentar: Dacă se efectuează a 4-a ședință de hemodializă într-o săptămână, Kapruvia trebuie administrat la sfârșitul ședinței de hemodializă, conform dozei recomandate. Nu trebuie administrate mai mult de 4 doze pe săptămână, chiar dacă numărul de ședințe de hemodializă într-o săptămână depășește 4.

Este puțin probabil ca o a 4-a doză de Kapruvia să ducă la o acumulare de difelikefalină care să afecteze siguranța, deoarece majoritatea difelikefalinei rămasă de la tratamentul anterior va fi eliminată prin hemodializă. Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea unei a 4-a doze nu au fost pe deplin stabilite, din cauza datelor insuficiente.

Pacienți cu tratament incomplet de hemodializă: Pentru tratamentele de hemodializă cu durata mai mică de 1 oră, administrarea de difelikefalină trebuie suspendată până la următoarea ședință de hemodializă. În urma administrării de difelikefalină la subiecții care efectuează ședințe de hemodializă, un procent de până la 70% este eliminat din organism până la următoarea ședință de hemodializă. Valoarea concentrației plasmatice a difelikefalinei rămasă la momentul următoarei ședințe de hemodializă este redusă cu aproximativ 40%-50% în decursul unei ore de hemodializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Difelikefalina nu a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică severă (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) și prin urmare, nu este recomandată pentru utilizare la aceste grupuri de pacienți.

Vârstnici (≥65 de ani): Recomandările de doze pentru pacienții vârstnici sunt aceleași ca și pentru pacienții adulți.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea difelikefalinei la copii cu vârsta de 12-17 ani nu au fost încă stabilite. Siguranța și eficacitatea difelikefalinei la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârsta sub 12 ani.



Mod de administrare: Kapruvia nu trebuie diluat și nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Difelikefalina este eliminată de membrana dializatorului și trebuie administrată după ce sângele nu mai circulă prin dializator. Difelikefalina se administrează de 3 ori pe săptămână, prin injectare intravenoasă în bolus în linia venoasă a circuitului de dializă la sfârșitul tratamentului de hemodializă, în timpul reinfuziei sau după reinfuzie. Atunci când se administrează după reinfuzie, după injectarea de Kapruvia trebuie administrat un volum de reinfuzie de cel puțin 10 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Dacă doza este administrată în timpul reinfuziei, nu este necesară utilizarea suplimentară de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă pentru spălarea liniei.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 în RCP Kapruvia.

Mecanism de acțiune

Difelikefalina este un agonist selectiv al receptorilor opioizi kappa, cu pătrundere redusă la nivelul sistemului nervos central. Proprietățile fizico-chimice ale difelikefalinei (peptidă hidrofilă, de sinteză, pe bază de D-aminoacizi, cu o suprafață polarizată și o sarcină crescute la pH fiziologic) minimizează difuzia pasivă (permeabilitatea) și transportul activ prin membrane, limitând astfel pătrunderea în sistemul nervos central.

Fiziopatologia pruritului asociat bolii renale cronice este considerată a fi multifactorială, incluzând inflamația sistemică și un dezechilibru în sistemul opioid endogen (de exemplu, supraexprimarea receptorilor opioizi miu și scăderea concomitentă a receptorilor opioizi kappa). Se știe că receptorii opioizi modulează semnalele de prurit și inflamația, activarea receptorilor opioizi kappa reducând pruritul și producând efecte imunomodulatoare.

Activarea receptorilor opioizi kappa de la nivelul neuronilor senzitivi periferici și celulelor imune de către difelikefalina este considerată responsabilă din punct de vedere al mecanismului pentru efectele antipruriginoase și antiinflamatorii.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Vifor Pharma România SRL, a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 76033/28.10.2025 aferent medicamentului cu DCI Difelikefalinum și DC Kapruvia 50 micrograme/ml soluție injectabilă pentru indicația terapeutică: „*tratamentul pruritului moderat până la sever asociat cu boala renală cronică la pacienți adulți care efectuează ședințe de hemodializă*”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare- „*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*”,.

2. GENERALITĂȚI DESPRE PRURITUL ASOCIAT BOLII CRONICE DE RINICHI

Pruritul uremic denumit și prurit asociat bolii renale cronice este un simptom frecvent raportat de pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final al bolii. 50% - 90% dintre pacienții supuși hemodializei sau dializei peritoneale au raportat existența și persistența pruritului. Această manifestare a bolii renale cronice afectează atât bărbații, cât și femeile, fără a exista o preferință consistentă de gen, deși unele studii au raportat o prevalență mai mare la bărbați. Rezultatele obținute într-un studiu care a evaluat prevalența și patogenza pruritului uremic, publicat de E V Balaskas în anul 1993 au evidențiat că 61,9% din 114 pacienți cu dializă peritoneală și 53,9% din 76 de pacienți cu hemodializă au raportat prurit. Acest simptom de obicei se poate manifesta la 6 luni sau după 6 luni de la inițierea dializei, uneori având caracter episodic, forma moderată, cu localizare fie la nivel dorsal, fie la nivelul de inserție al cateterului, sau la nivelul feței sau picioarelor. Alteori pruritul uremic poate fi generalizat, prezentând o formă severă, rezistent la tratamente și interferă cu activitățile zilnice. Mulți pacienți raportează exacerbări ale pruritului în timpul ședințelor de dializă. Durata ședințelor de dializă nu pare să influențeze prezența sau severitatea pruritului. Pruritul poate prezenta accentuare nocturnă și poate fi o afecțiune temporară care să dureze doar câteva luni, dar, mai frecvent, afectează pacienții mai mult de 1 an de zile.

Dintre pacienții care au urmat tratament cu hemodializă incluși în baza anuală de date din Statele Unite (USRDS) în anul 2019 (aproximativ 460.000 de pacienți), >60% au prezentat un anumit grad de prurit, iar 20-40% au prezentat formă moderată până la severă de prurit uremic. Proporții comparabile au fost raportate la nivel mondial și în principalele țări ale Uniunii Europene.

Incidența mai mare a pruritului a fost observată la pacienții cu comorbidități precum diabetul zaharat, bolile pulmonare, fumatul, hipertensiunea arterială, indice de masă corporală ridicat, leucocitoza și niveluri scăzute de hemoglobină și albumină.

Deși patogenza pruritului uremic este încă incomplet înțeleasă, în prezent există patru ipoteze majore:

- 1) depunerea de toxină uremică (cum ar fi vitamina A, aluminiu, calciu, fosfor și magneziu) în țesutul subcutanat
- 2) neuropatia periferică secundară disautonomiei
- 3) afectarea sistemului imunitar
- 4) dezechilibrul opioid.

Referitor la dezechilibrul opioid endogen, se consideră că pruritul cronic, poate fi rezultatul unui dezechilibru al activității receptorilor opioizi miu și kappa. Activarea receptorului opioid miu (MOR) s-a dovedit a fi inductoare de prurit, în timp ce activarea receptorului opioid kappa (KOR) s-a dovedit a fi în mare parte antipruriginoasă. Suprareglarea MOR și subreglarea KOR au fost raportate în pruritul cronic indiferent de etiologie, inclusiv pruritul uremic și colestatic. Această dihotomie sugerează că inversarea dezechilibrului MOR/KOR, prin scăderea activării MOR și/sau creșterea activării KOR, poate fi o țintă terapeutică eficientă pentru minimizarea pruritului.

Dincolo de impactul semnificativ direct asupra calității vieții (tulburări de somn, insomnie, fatigabilitate cronică, izolare socială și o incidență crescută a depresiei, creșterea riscului de infecții) pruritul uremic este un predictor independent al mortalității. Rezultatele studiului DOPPS intitulat „Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study”, au evidențiat o rată mai mare de mortalitate din orice cauză la pacienții cu prurit sever comparativ cu cei fără prurit (RR: 1,24), o rată mai mare de

mortalitate legată de boli cardiovasculare (RR: 1,29) și de deces legat de infecții (RR: 1,44). Alte studii clinice au confirmat existența unei corelații între pruritul uremic și mortalitatea cardiovasculară.

Abordarea terapeutică a pruritului din boala cronică de rinichi trebuie să fie gradată. Optimizarea tratamentului se face prin dializă, utilizarea membranelor cu biocompatibilitate înaltă, controlul hiperparatiroidismului secundar și ameliorarea stării de nutriție sunt primele măsuri indicate. Tratamentul topic este pasul următor: emoliente ale pielii cu un conținut mare de apă, iar în caz de eșec utilizarea suplimentară emolientelor cu ulei de primură, de floarea soarelui sau de măsline precum și a uleiurilor de baie conținând lipide naturale și endocanabinoizi. Tratamentul corporal general cu raze ultraviolete cu bandă largă (280-315nm), 3 ședințe pe săptămână, 8-10 ședințe în total, poate ameliora pruritul pentru câteva luni. Gabapentin (100-300 mg, după ședința de dializă) a redus pruritul în câteva studii controlate. Util pare a fi și cărbunele activat, sau talidomida, recomandate în pruritul sever. Alte terapii utilizate în controlul pruritului sunt: antihistaminice sedative, corticosteroizi, lidocaină, heparină i.v. sau colestiramină. Dintre opțiunile chirurgicale abordate și menționate în literatura de specialitate fac parte paratiroidectomia subtotală și transplantul renal.

3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI DIFELIKEFALINUM ÎN TRATAMENTUL PRURITULUI MODERAT PÂNĂ LA SEVER ASOCIAT CU BOALA RENALĂ CRONICĂ LA PACIENȚI ADULȚI CARE EFECTUEAZĂ ȘEDINȚE DE HEMODIALIZĂ

În cadrul a două studii clinice pivot de fază 3, cu protocol similar, dublu-orbe, randomizate, controlate cu placebo (KALM-1 și KALM-2), pacienților cu boală renală cronică care efectuează ședințe de hemodializă, cu prurit moderat până la sever li s-au administrat fie placebo, fie difelikefalină 0,5 micrograme/kg pe cale intravenoasă de 3 ori pe săptămână, după hemodializă, timp de 12 săptămâni.

Un maxim de 4 doze pe săptămână a fost permis la pacienții care fac un tratament de dializă suplimentar în cursul unei anumite săptămâni.

Criteriul principal în ambele studii a fost **procentul de pacienți la care s-a obținut o reducere de cel puțin 3 puncte față de valoarea inițială pe Worst Itching-Numerical Rating Scale** (Scala de evaluare numerică a celui mai grav prurit) (WI-NRS) la 12 săptămâni.

Principalele criterii secundare în ambele studii au fost **procentele de pacienți cu o îmbunătățire a scorului WI-NRS de cel puțin 4 puncte după 12 săptămâni și modificările în ceea ce privește severitatea pruritului și calitatea vieții (QoL) legată de prurit, măsurate prin scorul total Skindex-10 și Itch 5-D Scale** (Scala de prurit 5-D).

A fost inclusă, de asemenea, o analiză a răspunsului bazată pe Patient Global Impression of Change (Impresia globală a pacientului privind schimbarea).

În studiile pilot au fost înrolați un total de 851 de pacienți cu prurit moderat până la sever (valoarea WINRS la momentul inițial >4).

Vârsta medie a fost de 59 de ani, 33,1% au avut 65 de ani și peste și 11,1% au avut 75 de ani și peste; 60% dintre pacienți au fost bărbați.

Scorurile WI-NRS medii la momentul inițial au fost de 7,18 în ambele grupuri, de tratament cu difelikefalină și cu administrare de placebo; scorurile WI-NRS medii la momentul inițial au fost de 7,13 (intervalul 4,2-10) în cazul grupului de tratament cu difelikefalină și de 7,13 (intervalul 4,1-10) în cazul grupului cu administrare de placebo.

Alte caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost comparabile între grupul de tratament cu difelikefalină și cel cu administrare de placebo: timpul de la diagnosticarea bolii renale cronice (8,22 ani comparativ cu 8,54 ani) și durata pruritului (3,20 ani comparativ cu 3,31 ani) și utilizarea de medicamente indicate pentru ameliorarea pruritului, cum sunt antihistaminicele, corticosteroizii, gabapentina sau pregabalina (37,5% comparativ cu 38%).

În toate studiile, difelikefalina a redus semnificativ intensitatea pruritului și a îmbunătățit scorul QoL legat de prurit pe parcursul a 12 săptămâni, așa cum se arată în tabelul următor.

Tabel nr. 2 Rezumat al rezultatelor cu privire la criteriul principal și criteriilor secundare în KALM-1 și KALM-2 la Săptămâna 12

Criteriu la sfârșitul săptămânii 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalină (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalină (n = 237)	Placebo (n = 236)
Criteriu principal				
WI-NRS				
Pacienți cu ameliorare ≥ 3 puncte (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
Criterii secundare				
WI-NRS				
Pacienți cu ameliorare ≥ 4 puncte (%)	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
Skindex-10				
Modificare față de momentul inițial [scor total]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
5-D Itch Scale (Scala de prurit 5-D)				
Modificare față de momentul inițial [scor total]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Nu este cazul ¹	-3,8

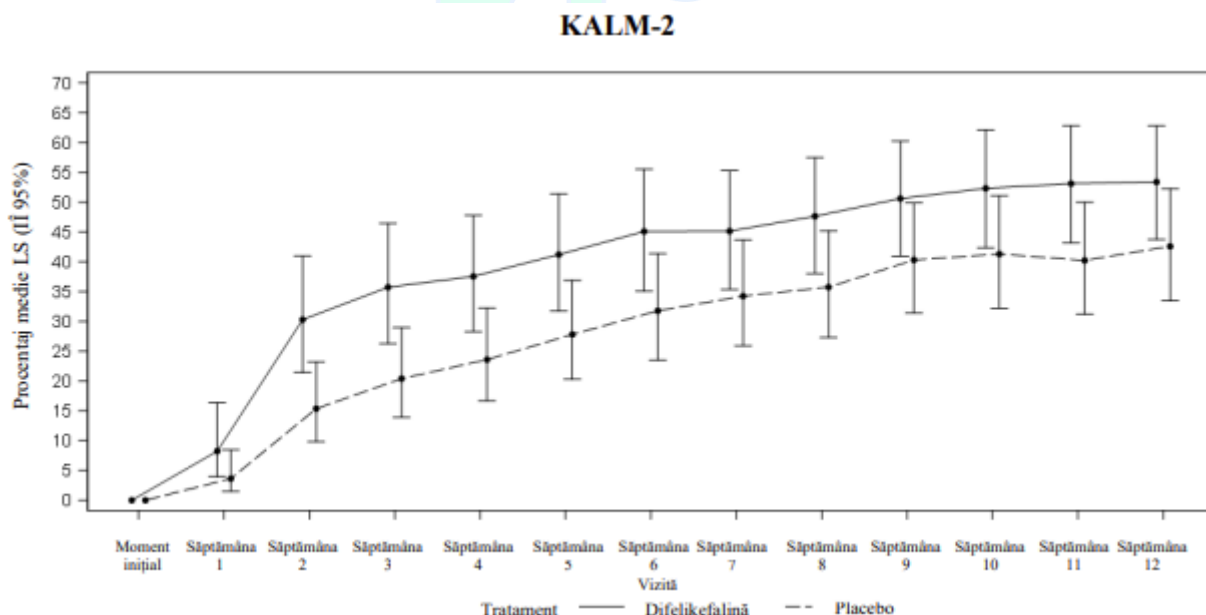
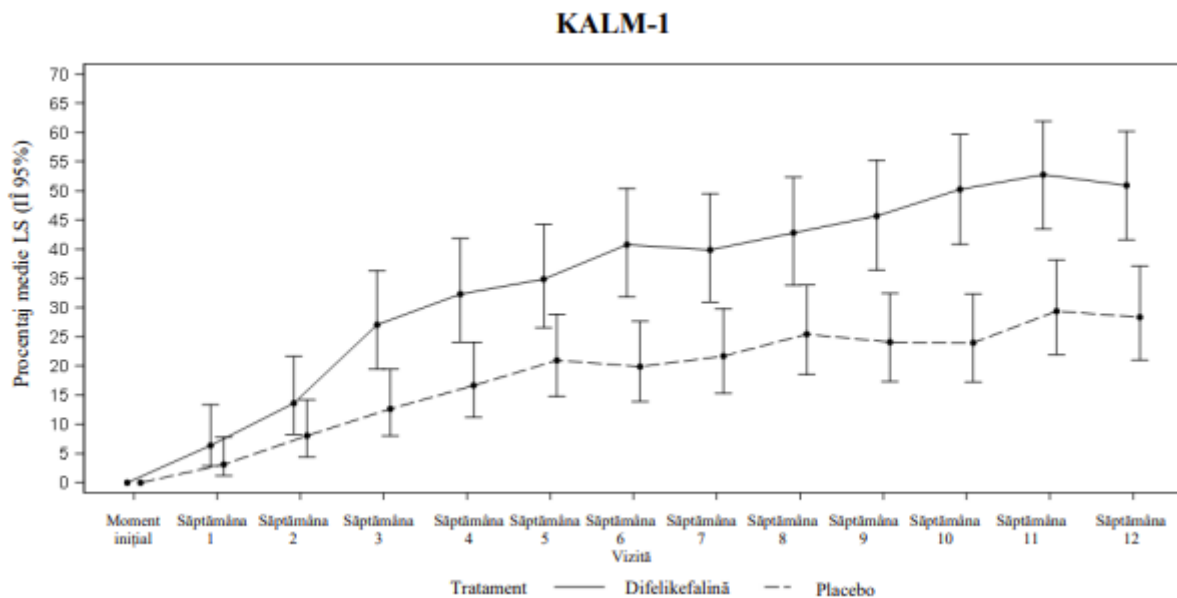
¹ Nu a fost testată pe baza ordinii ierarhice de testare.

Extras: RCP Kapruvia https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250627166766/anx_166766_ro.pdf

În figura 1 este prezentat procentul mediu din KALM-1 și KALM-2 grupate cu o ameliorare ≥ 3 puncte față de valoarea inițială a scorului WI-NRS după săptămâna de studiu.

Pe baza rapoartelor de probabilitate, ameliorări semnificative din punct de vedere statistic în favoarea grupului de tratament cu difelikefalină au fost observate până în Săptămâna 3 în KALM-1 și până în Săptămâna 2 în KALM-2 și au continuat în fiecare săptămână ulterioară până în Săptămâna 12 în ambele studii.

Figura 1: Procentul de pacienți cu o ameliorare ≥ 3 puncte în ceea ce privește scorul WI-NRS în fiecare săptămână în KALM-1 și KALM-2 – (populație ITT)



Î = interval de încredere; ITT = intenția de tratament; LS = cele mai mici pătrate; WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale (Scala de evaluare numerică a celui mai grav prurit).

Efectul tratamentului cu difelikefalină pentru o perioadă de până la 52 de săptămâni a fost evaluat cu ajutorul 5-D Itch Scale (Scala de prurit 5-D) în cadrul unor extensii cu un singur braț, deschise, ale studiilor KALM-1 și KALM-2, incluzând 712 pacienți.

La pacienții care au trecut de la administrarea de placebo la tratamentul cu difelikefalină la sfârșitul fazei dublu-oarbe, s-a observat o îmbunătățire a scorului 5-D Itch Scale (Scală de prurit 5-D) după 4 săptămâni de

tratament, cu o medie LS (SE) a modificării față de momentul inițial comparabilă cu cea a pacienților tratați cu difelikefalină de la începutul studiului: -6,0 (0,22) vs. -5,7 (0,23).

Îmbunătățirea scorului 5-D Itch Scale (Scală de prurit 5-D) a fost menținută în ambele grupuri de tratament pe parcursul tratamentului de 52 de săptămâni.

În studiile clinice de fază 3 controlate cu placebo și necontrolate cu placebo, aproximativ 6,6% dintre pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers în timpul tratamentului cu difelikefalină. Cele mai frecvente evenimente adverse au fost: somnolență (1,1%), amețeli (0,9%), parestezie (inclusiv hipoestezie, parestezie orală și hipoestezie orală) (1,1%), cefalee (0,6%), greață (0,7%), vărsături (0,7%), diaree (0,2%) și modificări ale statusului mental (inclusiv stare confuzională) (0,3%). Majoritatea acestor evenimente au avut o severitate ușoară sau moderată, nu au avut consecințe nocive și s-au rezolvat prin continuarea tratamentului. Niciun eveniment nu a fost grav, iar incidența evenimentelor care au condus la întreruperea tratamentului a fost $\leq 0,5\%$.

Hiperkaliemia apare frecvent la pacienții cu boli renale cronice care efectuează ședințe de hemodializă. În studiile clinice controlate cu placebo a fost raportată o rată numeric mai mare de evenimente adverse de hiperkaliemie la pacienții tratați cu difelikefalină (4,7%; 20/424 pacienți), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%; 15/424 pacienți).

La pacienții tratați cu difelikefalină au apărut amețeli și somnolență și aceste simptome pot dispărea în timp, în cursul continuării tratamentului. Comparativ cu placebo, incidența somnolenței a fost mai mare la subiecții tratați cu difelikefalină cu vârsta de 65 de ani și peste (7,0%) decât la subiecții cu vârsta mai mică de 65 de ani tratați cu difelikefalină (2,8%). Somnolența a fost raportată ca eveniment advers indus de tratament la 2,2% dintre subiecții randomizați în grupul de terapie cu difelikefalină. Marea majoritate a acestor evenimente a fost de severitate ușoară sau moderată. La 0,3% dintre pacienți, somnolența a dus la întreruperea tratamentului cu difelikefalină. Somnolența a fost raportată ca eveniment advers grav la $<0,1\%$ dintre subiecții tratați cu difelikefalină. La 1,1% dintre pacienți, somnolența a fost raportată ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul cu difelikefalină. Somnolența a apărut în primele 3 săptămâni de tratament și a avut tendința de a dispărea odată cu continuarea tratamentului.

Amețelile au fost raportate ca evenimente adverse induse de tratament la 7,9% dintre subiecții randomizați în grupul de terapie cu difelikefalină. Marea majoritate a acestor evenimente a fost de severitate ușoară sau moderată. La 0,5% dintre pacienți, amețelile au dus la întreruperea tratamentului cu difelikefalină. Amețelile au fost raportate ca evenimente adverse grave la 0,5% dintre subiecții tratați cu difelikefalină. La 0,9% dintre pacienți, amețelile au fost raportate ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul cu difelikefalină. Amețelile au apărut în primele 9 săptămâni de tratament și au fost, în general, trecătoare.

Modificarea statusului mental (inclusiv starea de confuzie) a fost raportată ca un eveniment advers cauzat de tratament la 4,4% dintre subiecții randomizați în grupul de terapie cu difelikefalină. Majoritatea acestor evenimente au fost de severitate ușoară sau moderată. La 0,2% dintre pacienți, modificările statusului mental au condus la întreruperea tratamentului cu difelikefalină. Modificările statusului mental au fost raportate ca evenimente adverse grave la 2,2% dintre subiecții tratați cu difelikefalină. La 0,3% dintre pacienți, modificările statusului mental au fost raportate ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul cu difelikefalină.

4. EVALUĂRILE INTERNAȚIONALE

4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul Kapruvia pentru indicația menționată la punctul 1.9, acordând un **beneficiu terapeutic moderat**, ca opțiune de tratament de **primă intenție**. Raportul este datat 4 ianuarie 2023. La baza avizului pozitiv de rambursare al tehnologiei Kapruvia au stat rezultatele studiilor clinice KALM-1 și KALM-2.

Referitor la existența altor opțiuni terapeutice în raport se menționează că nu există niciun tratament specific autorizat pentru pruritul uremic.

Medicamentele utilizate pentru ameliorarea pruritului uremic, sunt administrate în afara indicațiilor aprobate (off-label) și vizează diverse componente posibile ale bolii. Dintre aceste terapii fac parte gabapentina și pregabalina, care sunt autorizate ca tratament pentru neuropatia periferică. O analiză Cochrane a evidențiat că medicamentele din clasa gabapentinei, precum gabapentina și pregabalina au fost cele mai studiate în pruritul uremic, iar o reducere a pruritului față de placebo a fost demonstrată în 5 studii în care au fost implicați 297 de pacienți. Această clasă terapeutică este citată în ghidurile europene și în diverse surse bibliografice.

Altă opțiune de tratament este capsaicina, cu administrare topică, care s-a dovedit utilă în reducerea senzației de prurit printr-un fenomen de tahifilaxie (retracția fibrelor nervoase epidermale). Ghidurile europene includ capsaicina în gestionarea pruritului localizat.

Comisia pentru Transparență a considerat că tehnologia Kapruvia oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului medical adițional (ASMR IV) în strategia terapeutică actuală utilizată în Franța, care include comparatori relevanți însă care nu sunt autorizați pentru tratamentul pruritului uremic. Această concluzie s-a bazat pe următoarele criterii:

- necesitatea medicală existentă a unei opțiuni terapeutice eficiente cu tolerabilitate acceptabilă;
- demonstrarea superiorității difelikefalinei față de placebo în două studii de fază III, dublu-orb, la o populație de pacienți adulți hemodializați cu prurit moderat până la sever (criteriu final principal: îmbunătățirea cu cel puțin 3 puncte a scorului WI-NRS la săptămâna 12 a fost de 51,0% față de 27,6% în studiul KALM-1 și 54,0% față de 42,2% în studiul KALM-2);
- profilul de tolerabilitate acceptabil conform datelor disponibile din studiu, caracterizat în special prin efecte adverse gastrointestinale și neurologice;
- alegerea unui criteriu final principal relevant clinic, dar a cărui reproductibilitate și robustețe sunt discutabile;
- dimensiunea modestă a efectului obținut prin administrarea tehnologiei Kapruvia;
- proporție mai mare de pacienți din grupul placebo care au atins criteriul final principal în studiul KALM-2 (42,2%) comparativ cu studiul KALM-1 (27,6%), evidențiind un efect placebo care poate fi semnificativ în afecțiuni dermatologice;
- gestionarea datelor lipsă prin analize de sensibilitate: confirmând rezultatele obținute în studiul KALM-1, dar ne semnificative în cea mai conservatoare analiză de sensibilitate a studiului KALM-2.

Referitor la impactul suplimentar asupra sănătății publice al tehnologiei Kapruvia, Comisia pentru Transparență a decis, pe baza următoarelor aspecte, că este puțin probabil să existe un astfel de impact suplimentar, datorită:

- naturii debilitante a pruritului moderat până la sever asociat cu boala renală cronică la pacienții hemodializați;
- prevalenței semnificative a acestei afecțiuni în populația de pacienți hemodializați, variind de la 23,1% la 37%, conform studiilor efectuate;
- nevoii medicale neacoperite în prezent prin alternativele terapeutice cu administrare în afara indicațiilor aprobate;
- răspunsului parțial la această nevoie neacoperită, datorită unui impact moderat până la modest asupra morbidității și calității vieții;
- absenței oricărui impact suplimentar demonstrat asupra căii de îngrijire a pacientului.

În ceea ce privește prevalența pruritului asociat insuficienței renale cronice, forma moderată până la severă aceasta a fost estimată prin intermediul mai multor studii observaționale:

- studiul internațional prospectiv de cohortă DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) a constatat că 37% dintre pacienții cu hemodializă evaluați între anii 2009 și 2018 (n=23.264 de pacienți din 21 de țări) au raportat prurit moderat până la sever;
- sondajul online realizat de către asociația France REIN în perioada septembrie și octombrie 2021 (n=685 de pacienți) a evidențiat o prevalență a pruritului de 33%;
- studiul observațional PRURIPREVA* din perioada ianuarie 2021-aprilie 2022 (n=1.188 de pacienți, 35 de centre de hemodializă), a evidențiat că 23,1% dintre pacienți suferă de prurit moderat până la sever.

*realizat de către compania care comercializează medicamentul Kapruvia

4.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

La data întocmirii raportului SETS, pe website-ul NICE este publicat raportul de evaluare a tehnologiei Kapruvia pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul NICE a fost publicat la data de 17 mai 2023, cu nr. ta890 și cuprinde avizul favorabil rambursării, cu respectarea acordului comercial prestabilit. Avizul de rambursare nu include restricții față de RCP Kapruvia.

La data evaluării tehnologiei Kapruvia, nu exista niciun standard de îngrijire pentru pruritul cauzat de boala cronică de rinichi.

Compania care a depus dosarul de evaluare la NICE a solicitat ca tratamentul cu difelikefalină să fie început doar atunci când dializa a determinat normalizarea echilibrului fosfo-calcic, iar nivelul hormonilor paratiroidieni este considerat acceptabil.

Dintre medicamentele utilizate în practica clinică din Regatul Unit pentru ameliorarea pruritului uremic, fac parte diferite creme și emoliente, antihistaminice (îndeosebi medicamente fără efect sedativ, precum cetirizina) și gabapentină. Acestea reprezentau cea mai bună îngrijire de susținere, la data evaluării tehnologiei Kapruvia.

Anumite categorii de pacienți asociază un risc mai mare de a dezvolta prurit uremic și prezintă simptome pentru o perioadă mai lungă de timp în timpul dializei. Aceste categorii populaționale au fost identificate de către solicitant și sunt reprezentate de:

- pacienți cu statut socio-economic mai scăzut, care sunt mai predispuse la dezvoltarea bolii renale cronice, a căror afecțiune este mai probabil să evolueze spre insuficiență renală și care decedează mai devreme din cauza bolii renale cronice;

- pacienți care provind din familii de rasă neagră, asiatice și alte minorități etnice, a căror afecțiune este mai probabil să evolueze mai rapid spre insuficiență renală și pentru care există o probabilitate mai mică să primească un transplant de rinichi;
- paciente care au o probabilitate mare de a fi diagnosticate cu boală renală cronică dar pentru care există o probabilitate mică de a începe dializa;
- pacienți vârstnici cu boală renală cronică, pentru care există o probabilitate mică de a avea un transplant renal comparativ cu persoanele mai tinere.

Referitor la rezultatele studiilor KALM, experții NICE au concluzionat că difelikefalina reduce pruritul uremic comparativ cu alte terapiile utilizate, în pofida existenței incertitudinilor privind durata efectului sau dimensiunea impactului asupra calității vieții.

În raportul publicat Comitetul NICE a recomandat ca difelikefalina să fie utilizată doar dacă pruritul nu va fi ameliorat cu cea mai bună îngrijire de susținere, însă difelikefalina poate fi utilizată mai devreme în managementul terapeutic al pruritului uremic, fiind un tratament intravenos care ar putea fi administrat în același timp cu dializa, conform opiniei experților clinicieni consultați de NICE. Administrarea difelikefalinei ar continua pe durata dializei, atât timp cât ar exista o reducere suficientă a scorului de prurit în primele 12 săptămâni de tratament.

Rezultatul evaluării de cost-eficacitate a utilizării tehnologiei Kapruvia se încadrează în intervalul pe care Comitetul NICE îl consideră acceptabil pentru utilizarea resurselor de sănătate.

4.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

La data întocmirii raportului SETS, pe site-ul SMC este publicat raportul de evaluare al tehnologiei Kapruvia 50 micrograme/ml soluție injectabilă cu indicația menționată la punctul 1.9., având nr. SMC2623. Datat 12 ianuarie 2024, raportul cuprinde **avizul restricționat al rambursării** tehnologiei Kapruvia. Restricția vizează pacienții cu un răspuns inadecvat la cele mai bune îngrijiri de susținere pentru reducerea pruritului. Restricția a fost impusă de către compania care a solicitat evaluarea. Raportul a fost publicat la data de 12 februarie 2024 pe site-ul autorității scoțiene.

În raportul scoțian sunt prezentate succint rezultatele studiilor de fază III, KALM-1, KALM-2 și CLIN3105. Detalii privind studiile KALM-1 și KALM-2 sunt prezentate la secțiunea 3 din cadrul raportului SETS intitulată „Eficacitatea și siguranța medicamentului cu DCI Difelikefalinum în tratamentul pruritului moderat până la sever asociat cu boala renală cronică la pacienți adulți care efectuează ședințe de hemodializă”.

În ceea ce privește studiul CLIN3105, în raportul scoțian se precizează că acesta a fost un studiu cu design deschis care a evaluat siguranța terapiei cu difelikefalină la care au participat 222 de pacienți, cu caracteristici similare pacienților din studiile KALM-1 și KALM-2. Toți pacienții au primit doza autorizată de difelikefalină. Ameliorarea pruritului obținută pe scala WI-NRS evaluată de la momentul inițial până în săptămâna 12, a fost de ≥ 3 pentru 74% dintre pacienți, de ≥ 4 puncte pentru 59% dintre pacienți, iar pe Scala Calității Somnului (NRS) ameliorarea pruritului a fost observată la 66% și respectiv la 57% dintre pacienți. Au existat îmbunătățiri în săptămâna 12 de ≥ 5 puncte pentru scorul 5-D Itch Scale la 70% dintre pacienți și ≥ 15 puncte pentru scorul Skindex-10 la 63% dintre pacienți.

Analizând rezultatele studiilor clinice KALM și CLIN3105, experții Consorțiului scoțian au identificat 2 puncte forte în favoarea rambursării tehnologiei Kapruvia. Primul argument a fost reprezentat de rezultatele obținute în studiile clinice fază III, cu design dublu orb, KALM-1 și KALM-2, care au evidențiat că difelikefalina, comparativ cu

placebo, crește proporția pacienților care obțin o ameliorare a pruritului ≥ 3 puncte pe scala WI-NRS în săptămâna 12, cu 23% în KALM-1 și cu 12% în KALM-2, respectiv de ≥ 4 puncte cu 21% în KALM-1, respectiv 13% în KALM-2. Autoritatea europeană de reglementare (EMA) a luat în considerare aceste beneficii modeste, dar relevante clinic. Cel de-al doilea argument a fost reprezentat de faptul că tehnologia Kapruvia are acțiune specifică și este prima autorizată în Regatul Unit pentru tratamentul pruritului la pacienții cu boală renală cronică și hemodializă.

Incertitudinile privind amploarea beneficiului terapeutic aferent terapiei cu difelikefalină identificate de către experții Consorțiului scoțian în dovezile depuse de către companie, au fost punctate în raportul scoțian și sunt reprezentate de următoarele:

- magnitudinea beneficiului adus de terapia cu Kapruvia pare mai mică decât beneficiul care a fost obținut în urma analizelor primare. În studiile KALM-1 și KALM-2, în săptămâna 12, au existat mai multe scoruri WI-NRS lipsă în grupurile tratate cu difelikefalină comparativ cu placebo: 17% (32/189) față de 13% (24/189) în KALM-1 și 19% (46/237) față de 12% (29/236) în KALM-2. În analiza primară, au fost imputate datele WI-NRS lipsă. În analizele de sensibilitate, unde datele lipsă au fost considerate a fi lipsă de răspuns, difelikefalina, comparativ cu grupurile placebo, a crescut proporțiile de pacienți cu îmbunătățire ≥ 3 puncte pe WI-NRS în săptămâna 12 cu 17% în KALM-1 și 8% în KALM-2 și ≥ 4 puncte cu 15% și respectiv 9%.

- subgrupurile de pacienți care au îndeplinit criteriul de includere - prurit moderat până la sever, în pofida administrării inițiale de medicamente antipruriginoase (40% și 36% din populație în KALM-1 și KALM-2) ar putea fi cele mai reprezentative pentru categoriile de pacienți care ar putea fi tratați în practica clinică. În aceste subgrupuri, difelikefalina, comparativ cu placebo, a crescut proporția de pacienți cu ameliorare ≥ 3 puncte pe WI-NRS în săptămâna 12 cu 23% în KALM-1 și 15% în KALM-2 și ≥ 4 puncte cu 19% și respectiv 20%.

- calitatea dovezilor disponibile până la 15 luni este limitată, deoarece fazele de extensie de 52 de săptămâni cu regim deschis de administrare a terapiei din cadrul studiilor KALM-1 și KALM-2 au fost oprite prematur de către companie conducând la întreruperea tratamentului pentru 12%, respectiv 78% dintre pacienți. 28% și 20% dintre pacienții din studiile KALM-1 și KALM-2 au întrerupt tratamentul medicamentos din alte motive. Însă 60% și 1,3% dintre pacienți au finalizat fazele de studiu cu regim cu deschis. Eficacitatea terapiei cu difelikefalina a fost evaluată în cadrul extensiei deschise utilizând doar scala 5-D Itch. Întrucât nu se cunoaște numărul de pacienți care au menținut ameliorare relevantă clinic de ≥ 3 sau ≥ 4 puncte pe scala WI-NRS după 12 săptămâni, calitatea datelor privind eficacitatea pe termen lung a terapiei cu difelikefalina s-a considerat a fi limitată.

- datele controlate cu placebo sunt limitate la 12 săptămâni și există o lipsă de date privind eficacitatea pe termen lung (peste 15 luni). Nu este clar dacă efectul tratamentului cu agonistul opioid, difelikefalină, se menține la același nivel pe perioade mai lungi.

- există o lipsă de date privind siguranța pe termen lung a terapiei cu difelikefalină (peste 15 luni), însă evenimentele adverse, precum sunt cele cardiovasculare majore, continuă să fie monitorizate.

Conform opiniei experților Consorțiului scoțian difelikefalina pentru indicația autorizată întrunește criteriile SMC echivalente medicamentelor orfane.

În ceea ce privește comparatorii tehnologiei Kapruvia, în raport se menționează că nu sunt autorizate în Regatul Unit medicamente pentru tratarea pruritului din boala cronică de rinichi, iar alternativele de tratament utilizate precum antihistaminice, corticosteroizi, gabapentină și pregabalină nu sunt autorizate.

4.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

La data întocmirii raportului SETS, pe site-ul G-BA este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Kapruvia pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul este datat 6 Aprilie 2023. Cea mai bună terapie de susținere a fost validată de către experții germani drept comparator pentru tehnologia Kapruvia.

Însă, dovezile existente analizate de către experții germani au evidențiat că tehnologia Kapruvia nu aduce niciun beneficiu adițional comparativ cu cea mai bună terapie de susținere.

5. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI DIFELIKEFALINUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul din România al DAPP a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Difelikefalinum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în 11 state membre UE și Marea Britanie. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Danemarca, Italia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Suedia.

6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

6.1. 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

Speranța medie de supraviețuire a pacienților care efectuează ședințe de dializă este mai mică de 3 ani, conform articolului publicat de John B Stokes et al. în 2011. Altă publicație (Navisa Sadat Seyedghasemi et al. 2020) atestă că pentru pacienții cu hemodializă este estimată o speranță de supraviețuire de 22,6 ani. Alte date publicate (Jennifer E. Flythe et al. 2024) evidențiază că rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu dializă este de aproximativ 40%.

Prin urmare, nu putem concluziona că pacienții adulți cu hemodializă prezintă o speranță de viață mai mică de 24 de luni.

6.2. 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

Având în vedere următoarele aspecte:

- pruritul este un simptom în cadrul bolii renale cronice
- pruritul este asociat cu reducerea șanselor de supraviețuire a pacienților
- atenuarea sau remiterea pruritului nu se asociază cu încetinirea evoluției bolii renale cronice către stadiile avansate de severitate,

- rezultatele studiilor clinice în care a fost testată eficacitatea și siguranța terapiei cu medicamentul Kapruvia nu atestă impactul asupra supraviețuirii pacienților cu hemodializă și prurit moderat până la sever
- SETS consideră că pentru tehnologia Kapruvia nu este îndeplinit criteriul 4.2. din Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

6.3. 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

Conform informațiilor prezentate pe site-ul *OrphaNet*, pruritul uremic are alocat codul ORPHA: 94059.

Conform raportului SMC, medicamentul Kapruvia îndeplinește criteriile de medicament orfan pentru indicația aprobată.

7. PUNCTAJ

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 (Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) 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, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate 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, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE)	15
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 raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Status de rambursare 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 compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Stadiul evolutiv	
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	0
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/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	0
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	10
TOTAL	52 de puncte

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI **Difelikefalinum** cu indicația: „**tratarea pruritului moderat până la sever asociat cu boala renală cronică la pacienți adulți care efectuează ședințe de hemodializă**”, nu întrunește criteriile 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.

Raport finalizat în 26 februarie 2026

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. EPAR Kapruvia
4. Rezumatul caracteristicilor produsului Kapruvia
5. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19875_KAPRUVIA_PIC_INS_AvisDef_CT19875.pdf
6. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta890>
7. SMC <https://scottishmedicines.org.uk/media/8108/difelikefalin-kapruvia-final-jan-2024-for-website.pdf>
8. G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5951/2023-04-06_AM-RL-XII_Difelikefalin_D-854_BAnz.pdf
9. Navisa Sadat Seyedghasemi et al 2020 Estimating the Loss in Expectation of Life and Relative Survival Rate among Hemodialysis Patients in Iran
10. Orphanet
11. Pisoni RL et al 2006 Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) . Nephrol Dial Transplant
12. Stahle-Backdahl et al 2015 Uremic Pruritus; Its Prevalence, Pathophysiology and Management
13. Jennifer E. Flythe et al 2024 Dialysis for Chronic Kidney Failure A Review
14. Victor Stoica si Viorel Scripcaru Compendiu de specialități medico-chirurgicale

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu, Medic sp.