



PROCES VERBAL

**încheiat pentru Ședința Comisiei pentru soluționarea
contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014
cu modificările și completările ulterioare, desfășurată în data de
29.04.2026**

Comisia pentru soluționarea contestațiilor

Președinte: *Daniela Lobodă*, Medic primar, Serviciul Evaluare Proceduri Europene, Direcția Proceduri Europene din cadrul A.N.M.D.M.R.

Membri: *Roxana Dondera*, Farm. Pr., Director Direcția Farmacovigilență și Managementul Riscului, din cadrul A.N.M.D.M.R.

Oana Ingrid Mocanu, Director General Adjunct– Medic Șef, C.N.A.S.

Cristiana Elena Spînu, Consilier superior, Direcția farmaceutică și dispozitive medicale, Ministerul Sănătății

Reprezentanții Deținătorului Autorizației de Punere pe piață din România:

Irina Elena Bădoiu, Senior Medical Manager, Vifor Pharma România Srl

Cristina Chivulescu, Market Access Manager, Vifor Pharma România Srl

Lia Supuran, General Manager Romania, Vifor Pharma România Srl

Alina Lăcătuș, Avocat, reprezentant al Vifor Pharma România Srl

Andreea Plesnecute, Pharmacovigilance Specialist

Reprezentanții ANMDMR – fără drept de vot:

Felicia Ciulu-Costinescu, Director General, DGIF

Octavian Matei, Șef serviciu SETS/DGIF

Mihaela Lavinia Popescu, Medic sp., SETS/DGIF

Sorin-Cornel Mititelu, Medic sp., SETS/DGIF

Subiect: *Contestație la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 280/04.03.2026 de neinclusiune în Listă a medicamentului cu DCI Difelikefalinum, aferentă dosarului cu nr. 76033/2025*

DCI: Difelikefalinum

DC: Kapruvia 50 micrograme/ml soluție injectabilă

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

În deschiderea ședinței, domnul Farmacist Octavian Matei, Șef serviciu SETS prezintă subiectul contestației depuse pentru medicamentul Kapruvia, cu DCI Difelikefalinum și indicația amintită mai sus, pentru care în urma evaluării a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR nr. 280/04.03.2026 de neincluere în Listă. Evaluarea s-a efectuat pe baza criteriilor menționate în Tabelul nr. 7 din Ordinul Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, iar compania contestă punctajul aferent punctului 4.2. Decizia a fost de neincluere, fiind acordate zero puncte la criteriul 4.2. care se referă la 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.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă invită reprezentanții companiei să își exprime punctul de vedere.

Doamna Alina Lăcătuș Avocat, precizează că obiectul contestației este reprezentat de neacordarea de 10 puncte, pentru îndeplinirea criteriului de la punctul 4.2 litera 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 indicația autorizată a produsului pentru care s-a făcut depunerea pe Tabelul nr. 7. Pe baza datelor din studiul clinic, s-a considerat că față de indicația autorizată și față de criteriul de la punctul 4.2 litera b), datele medicale arată îndeplinirea criteriului stabilit de Ordinul Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Doamna Cristina Chivulescu, Market Access Manager prezintă medicamentul difelikefalin, un agonist selectiv al receptorilor opioizi kappa, care are acțiune la nivelul sistemului nervos periferic și care nu acționează la nivelul SNC, fapt care aduce beneficii precum evitarea unor reacții adverse de tipul halucinațiilor și a modificărilor de dispoziție, sau existența avantajului că nu asociază un potențial

semnificativ de dependență sau de abuz, dar și faptul că prezintă un efect antipruriginos și antiinflamator. Indicația pentru care a fost autorizat medicamentul este pruritul moderat până la sever asociat cu boala renală cronică și nu boala renală *per se*. Prevalența pruritului la pacientul hemodializat este destul de mare (de 30-40%). Referitor la patogeniza pruritului, aceasta se bazează pe 4 piloni: neuropatia periferică, depunerea de toxină uremică, dezechilibrul opioid și disfuncția sistemului imunitar. Pe lângă impactul pruritului asociat bolii cronice de rinichi la pacientul hemodializat, care se manifestă prin tulburări de somn, insomnie, fatigabilitate cronică, depresie, risc crescut de infecții, pruritul este un predictor independent de mortalitate. Unele studii care arată existența unui risc crescut de mortalitate de orice cauză, cu 24% mai mare la pacienții cu prurit sever decât la cei care nu suferă de prurit sau cu 29% mai mare din punct de vedere al mortalității de cauză cardiovasculară sau cu 44% mai mare din punct de vedere al deceselor cauzate de infecții. Abordarea terapeutică, la momentul actual, se face doar prin produse off-label (antihistaminice, corticosteroizi, pregabalină, gabapentin), singura terapie aprobată în UE și SUA fiind difelikefalin. Există dovezi științifice care au fost puse atât la dosarul inițial cât și în contestație. Eficacitatea produsului Kapruvia a fost demonstrată în două studii clinice pivot de fază 3, cu design asemănător, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (KALM-1 și KALM-2), care au inclus 851 de pacienți. Studiile s-au desfășurat inițial pe durata a 12 săptămâni, ulterior fiind continuate cu o extensie OLE de 52 de săptămâni. Obiectivul primar al acestor studii a fost reprezentat de procentul de pacienți la care s-a obținut o reducere de cel puțin 3 puncte a scorului WI-NRS, fapt constatat la 51,1 % din pacienți. Rezultatele studiului practic au arătat reducerea semnificativă a pruritului asociat bolii renale cronice la pacienții înrolați. Acest medicament este singura opțiune terapeutică, iar reducerea pruritului îmbunătățește calitatea somnului, astfel scăzând indirect mortalitatea și îmbunătățind calitatea vieții pacienților respectivi.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă afirmă că medicamentul se încadrează pentru evaluarea pe baza criteriilor din Tabelul 7, boala renală cronică în stadiu de dializă fiind un stadiu avansat de boală, iar medicamentul este singura alternativă terapeutică, cu mecanism de acțiune bine stabilit. Evaluatorul nu a punctat la criteriul 4.2, deoarece s-a creat o *confuzie* între indicația aprobată, prurit, ca simptom (evaluatorul precizează în raport că pruritul e simptom al bolii renale cronice) și boala renală cronică. Este clar că pruritul nu are niciun impact asupra

evoluției bolii renale cronice, asupra ratei de filtrare glomerulară sau a fiziologiei renale, însă noi punctăm în tabel indicația pentru care este aprobat produsul, adică vom lua în considerare toate datele din studiile clinice disponibile la 12 săptămâni și la 52 de săptămâni care dovedesc că s-a produs o ameliorare a pruritului cu 3 puncte pe scala valorică. Consider că ar trebui acordate cele 10 puncte. *Confuzia* s-a creat între prurit ca simptom și boala renală cronică. Indicația aprobată pentru Kapruvia nu este boala renală cronică însă este pruritul din boala renală cronică.

Doamna Director General Oana Ingrid Mocanu aprobă opinia doamnei Președinte Dr. Daniela Lobodă că indicația medicamentului Kapruvia este pruritul uremic și nu insuficiența renală.

Unul dintre reprezentanții ANMDMR solicită reprezentanților companiei informații despre stadiile evolutive ale pruritului.

Doamna Cristina Chivulescu Market Access Manager precizează că pruritul este moderat sau sever, în indicația care impactează compania. Există și prurit ușor, care nu este tratat cu difelikefalin.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă afirmă că indicația este pruritul moderat-sever, care determină o scădere a calității vieții pacienților.

Doamna Cristina Chivulescu, Market Access Manager, precizează că nu orice pacient cu hemodializă beneficiază de difelikefalin, ci doar pacienții care prezintă semne și simptome aferente pruritului moderat-sever.

Unul dintre reprezentanții ANMDMR solicită companiei informații privind evoluția bolii, respectiv pruritul care apare la pacienții cu boală renală, în ultimă fază, la cei care fac hemodializă, cu precizarea stadiilor, a instrumentelor de evaluare a pruritului, dar și a modului în care trece pacientul dintr-un stadiu în altul.

Doamna Președinte Dr. Daniela Lobodă afirmă că instrumentul de evaluare a gravității pruritului a fost reprezentat de scala WI-NRS, care a fost bine definită în studiul clinic.

Doamna Cristina Chivulescu Market Access Manager menționează întreaga denumire a scalei: Worst Itching-Numerical Rating Scale (Scala de evaluare numerică a celui mai grav prurit - WI-NRS) și reiterează că aceasta este scala

utilizată în practică ca instrument de măsurare a pruritului. Pruritul poate fi generalizat sau localizat.

Doamna Lia Supuran General Manager precizează că până la 70-90% dintre pacienți au prurit, însă pruritul sever afectează doar 30-40% dintre pacienți. În primele 6 luni după dializă, pacienții încep să manifeste prurit, care devine moderat sau sever, pe măsură ce trece timpul. Pruritul sever este rezistent la tratamentele clasice, de aceea se pune problema de „*unmet need*” (nevoie medicală nesatisfăcută) în prezent.

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

HOTĂRÂREA COMISIEI PENTRU SOLUȚIONAREA CONTESTAȚIILOR

În concluzie, contestația formulată la Decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 280/04.03.2026 se admite cu unanimitate de voturi, cu acordarea punctajului aferent criteriului 4.2 din Tabelul 7, referitor la DCI-urile noi sau cu extindere de indicație destinate tratamentului bolilor rare sau al unor stadii evolutive fără alternativă terapeutică, pe baza rezultatelor obținute în cele doua studii suportive de eficacitate KALM-1 și KALM-2 care au demonstrat o reducere semnificativa a pruritului cu reducerea a 3 puncte a scorului Worst Itching-Numerical Rating Scale de cel puțin 3 puncte față de valoarea inițială la 12 saptamani precum si o imbunătățirea semnificativa de 5 puncte a scorului D Itch menținut timp de 52 saptamâni în faza de extensie a studiului.