



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AVATROMBOPAG

INDICAȚIE: tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)

Data depunerii dosarului

01.11.2022

Numărul dosarului

15795

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: AVATROMBOPAG
1.2. DC: Doptelet 20 mg comprimate filmate
1.3 Cod ATC: B02BX08
1.4 Data eliberării APP: 20 iunie 2019
1.5. Deținătorul de APP: Swedish Orphan Biovitrum AB, Suedia
1.6. Tip DCI: DCI nou
1.7. Forma farmaceutică: tablete, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimat filmat		
Concentrație	20 mg		
Calea de administrare	orală		
Mărimea ambalajului	Cutie x 10 cpr film	Cutie x 15 cpr film	Cutie x 30 cpr film

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat – publicat în MO nr. 371/02.05.2023

Mărimea ambalajului	Cutie x 10 cpr	Cutie x 15 cpr	Cutie x 30 cpr
Concentrație	20 mg	20 mg	20 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3.516,41	5.239,20	11.237,05
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	351,64	349,28	374,57

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Doptelet este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (ITP) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie inițiat și trebuie să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice. Doptelet trebuie luat la aceeași oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente, inclusiv atunci când se ia doza mai puțin frecvent decât o dată pe zi.

Se va utiliza cea mai mică doză de Doptelet necesară pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ după cum este necesar pentru a reduce riscul de sângerare. A nu se utiliza avatrombopagul pentru normalizarea numărului de trombocite. În studiile clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1



săptămână de la inițierea administrării avatrombopagului și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la oprirea administrării.

Schema inițială de administrare a dozelor

Doza inițială recomandată de Doptelet este de 20 mg (1 comprimat) o dată pe zi, cu alimente.

Monitorizare și ajustarea dozelor

După inițierea tratamentului, numărul de trombocite se evaluează cel puțin o dată pe săptămână până la atingerea unui număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ și $\leq 150 \times 10^9/l$. Trebuie efectuată monitorizarea numărului de trombocite de două ori pe săptămână în primele săptămâni ale tratamentului la pacienții cărora li se administrează avatrombopag numai o dată sau de două ori pe săptămână. Trebuie efectuată, de asemenea, monitorizarea de două ori pe săptămână după ajustările dozelor în timpul tratamentului.

Din cauza riscului potențial de apariție a unor valori ale numărului de trombocite peste $400 \times 10^9/l$ în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al oricăror semne sau simptome de trombocitoză. După atingerea unui număr stabil de trombocite, trebuie determinat numărul de trombocite cel puțin lunar. După oprirea administrării avatrombopagului, numărul de trombocite trebuie obținut săptămânal timp de cel puțin 4 săptămâni.

Ajustările dozelor (vezi Tabelul 1 și Tabelul 2) se bazează pe răspunsul din punct de vedere al numărului de trombocite. A nu se depăși o doză zilnică de 40 mg (2 comprimate).

Tabelul nr. 1: Ajustările dozelor de avatrombopag la pacienții cu trombocitopenie imună primară cronică

Număr de trombocite ($\times 10^9/l$)	Ajustarea dozelor sau măsuri
< 50 după cel puțin 2 săptămâni de tratament cu avatrombopag	<ul style="list-style-type: none">Se crește cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3.Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 150 și ≤ 250	<ul style="list-style-type: none">Se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3.Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 250	<ul style="list-style-type: none">Se oprește administrarea avatrombopagului.Se crește monitorizarea trombocitelor la o frecvență de două ori pe săptămână.Atunci când numărul de trombocite este mai mic de $100 \times 10^9/l$, se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3 și se reinițiază tratamentul.
< 50 după 4 săptămâni de administrare de avatrombopag 40 mg o dată pe zi	<ul style="list-style-type: none">Se oprește administrarea avatrombopagului.
> 250 după 2 săptămâni de administrare de avatrombopag 20 mg o dată pe săptămână	<ul style="list-style-type: none">Se oprește administrarea avatrombopagului.

Tabelul nr. 2: Nivelele dozelor de avatrombopag pentru titrare la pacienții cu trombocitopenie imună primară cronică

Doză [≠]	Nivel al dozei
40 mg o dată pe zi	6
40 mg de trei ori pe săptămână ȘI 20 mg în cele patru zile rămase ale fiecărei săptămâni	5
20 mg o dată pe zi*	4
20 mg de trei ori pe săptămână	3
20 mg de două ori pe săptămână SAU 40 mg o dată pe săptămână	2
20 mg o dată pe săptămână	1

* Schema inițială de administrare a dozelor la toți pacienții *cu excepția* celor care iau *inductori duali moderați sau puternici sau inhibitori duali moderați sau puternici* ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau ai CYP2C9 exclusiv.

≠ Pacienții care iau avatrombopag mai puțin frecvent decât o dată pe zi trebuie să ia medicamentul în mod consecvent de la o săptămână la alta.

Nivelul 3 al dozei: trei zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni, miercuri și vineri.

Nivelul 2 al dozei: două zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni și vineri.

Nivelul 1 al dozei: în aceeași zi în fiecare săptămână, de exemplu luni.

În cazul unei doze omise, pacienții trebuie să administreze doza de avatrombopag omisă imediat ce își amintesc. Pacienții nu trebuie să ia două doze odată pentru a compensa doza omisă și trebuie să ia doza următoare conform schemei curente de administrare.

Avatrombopagul poate fi administrat suplimentar față de alte medicamente pentru ITP. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la asocierea avatrombopagului cu alte medicamente pentru tratamentul ITP primare pentru a evita valori ale numărului de trombocite situate în afara intervalului recomandat și a stabili dacă doza oricăruia dintre medicamente trebuie redusă.

Oprirea tratamentului

Administrarea avatrombopagului se oprește dacă numărul de trombocite nu crește la $\geq 50 \times 10^9/l$ după 4 săptămâni de administrare a dozelor la doza maximă de 40 mg o dată pe zi. Administrarea Doptelet se oprește dacă numărul de trombocite este mai mare de $250 \times 10^9/l$ după 2 săptămâni de administrare a dozelor la doza de 20 mg o dată pe săptămână.

Mod de administrare

Doptelet este destinat administrării orale, iar comprimatele trebuie administrate cu alimente.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.

Insuficiență renală



Avatrombopag nu se excretă pe cale renală; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Avatrombopag nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) până la moderată (clasa B Child-Pugh).

Din cauza informațiilor limitate disponibile, siguranța și eficacitatea avatrombopagului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh, scor MELD > 24) nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4). Nu se anticipează ajustarea dozei la acești pacienți. Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate.

Comorbidități asociate

Din cauza informațiilor limitate sau indisponibile, siguranța și eficacitatea avatrombopagului la pacienți adulți cu TPI cronică și virusul imunodeficienței umane [HIV], virusul hepatitei C [VHC] sau la subiecți cu lupus eritematos sistemic, hepatită acută, hepatită cronică activă, ciroză, boală limfoproliferativă, tulburări mieloproliferative, leucemie, mielodisplazie (SMD), boală malignă concomitentă și boală cardiovasculară semnificativă (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă de gradul III/IV, fibrilație atrială, status post-bypass la nivelul arterei coronare sau plasare de stent) cunoscute nu au fost stabilite.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea avatrombopagului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, DM Regulatory Consulting SRL, în solicitarea de evaluare depusă la dosar nu a precizat numărul tabelului conform ale cărui criterii de evaluare dorește evaluarea medicamentului inovativ cu DC DOPTelet pentru indicația „*Doptelet este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)*”. Pe baza documentelor depuse la dosar, DETM a inițiat evaluarea conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 la ordin, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.*”

Trombocitopenia imună (ITP) – Caracteristici generale, diagnostic, epidemiologie, management și tratament

Trombocitopenia imună (ITP) este o formă dobândită de trombocitopenie care se datorează în principal distrugerii trombocitelor mediată de autoanticorpi. Autoanticorpii pot afecta, de asemenea, megacariocitele și pot afecta producția de trombocite. Afecțiunea este definită ca un număr de trombocite din sângele periferic mai mic de $100 \times 10^9/L$.

ITP poate fi clasificată fiziopatologic într-o formă primară (monosimptomatică) sau secundară (asociată cu alte afecțiuni) și temporal în forma acută (0 – 3 luni), forma persistentă (durata de 3-12 luni) și forma cronică (≥ 12 luni). La adulți, afecțiunea are de obicei un debut insidios, fără vreo boală virală sau de altă natură anterioară și, în mod normal, urmează un curs cronic.

Epidemiologie

În Uniunea Europeană (UE), datele de incidență raportate pentru ITP variază de la 1,6 la 4,4 la 100.000. Prevalența este de 9,5 la 100.000 la adulți.



Incidența crește odată cu înaintarea în vârstă și este aceeași pentru ambele sexe cu excepția adulților de vârstă mijlocie (30-60 ani), când boala este mai răspândită la femei. ITP în copilărie are o incidență între 1,9 și 6,4 la 100.000 pe an, cu o distribuție egală între sexe. Există aproximativ 50.000 de pacienți adulți cu ITP cronică în UE.

Diagnostic

Semnele și simptomele variază foarte mult. Mulți pacienți nu prezintă simptome sau echimoze, în timp ce alții prezintă sângerări grave, care pot include hemoragie gastrointestinală, hemoragie extensivă a pielii și a mucoasei sau hemoragie intracraniană. Severitatea trombocitopeniei se corelează într-o oarecare măsură, dar nu complet, cu riscul de sângerare.

Factorii suplimentari pot crește riscul (de exemplu, vârsta înaintată, stilul de viață, medicamentele administrate concomitent, tulburările de sângerare congenitale sau dobândite) și trebuie evaluați înainte de a se determina tratamentul adecvat. Deși decesul de cauză hemoragică este o preocupare majoră, s-a raportat că rata estimată a hemoragiilor fatale este de aproximativ 0,02 până la 0,04 cazuri per pacient adult-an de risc.

Diagnosticul de ITP se exclude, atunci când istoricul, examenul fizic, hemoleucograma și examenul frotiului de sânge periferic nu sugerează altă etiologie pentru trombocitopenie. Examenul fizic ar trebui să fie normal, cu excepția semnelor de sângerare. Hemoleucograma periferică relevă trombocitopenie izolată și valori normale ale celulelor roșii și albe.

Dacă apar sângerări semnificative, poate apărea anemie proporțională cu gradul de sângerare cu posibilă deficiență de fier. Frotiul de sânge periferic dezvăluie trombocite cu dimensiuni normale până la mari și nu trebuie observate anomalii în morfologia celulelor roșii și albe.

În prezent, examinarea măduvei osoase nu este efectuată în mod obișnuit la pacienții cu prezentări tipice de ITP, dar este rezervată cazurilor selectate, cum ar fi cei cu o prezentare atipică.

Management și tratament

Scopul major al tratamentului ITP este de a reface numărul de trombocite care să prevină sângerarea majoră, decât să corecteze numărul de trombocite la valorile normale. Managementul ITP trebuie adaptat individual la fiecare pacient și este rareori indicat la pacienții cu un număr de trombocite peste $50 \times 10^9/L$ în absența sângerării, traumatismelor, intervențiilor chirurgicale sau a factorilor de risc ridicat (de exemplu, pacienții sub tratament anticoagulant).

Managementul ITP variază foarte mult și ghidurile internaționale actuale recomandă câteva opțiuni de primă și a doua linie, inclusiv unele medicamente care nu au fost aprobate în UE pentru această afecțiune specială. Opțiunile de tratament de primă linie includ corticosteroizi, imunoglobuline cu administrare intravenoasă (IV Ig) și imunoglobuline anti-D cu administrare intravenoasă (aceasta din urmă numai pentru pacienții Rhesus-D pozitivi nesplenectomizați).

Pacienții care nu răspund la tratament sau care recidivează, au ca opțiuni de tratament terapia medicamentoasă de linia a doua sau splenectomie, dar nu există dovezi clare care să susțină cea mai bună abordare. Splenectomia poate oferi eficacitate pe termen lung în aproximativ 60% din cazuri. Terapiile medicamentoase de linia a doua includ dexametazonă în doză mare sau metilprednisolon, Ig IV sau anti-D Ig în doză mare, alcaloizi vinca și danazol, imunosupresoare ciclofosamidă, azatioprină și ciclosporină sau micofenolat mofetil, agoniști ai receptorului TPO și anticorp monoclonal anti-CD 20, rituximab.

ITP este o boală caracterizată de o rată crescută a distrugerii trombocitare, însă dovezile recente sugerează că are loc și producția suboptimă de trombocite prin suprimarea funcției megacariocitelor. Agoniștii receptorului de trombopoietină (TPO-RA) activează receptorul de trombopoietină (c-Mpl) care este factorul principal care reglează producția de trombocite.

Tratamentul care vizează creșterea producției de trombocite a devenit o opțiune potențială de tratament, iar agoniștii TPO-R au fost aprobați în UE pentru tratamentul pacienților adulți cronici splenectomizați cu ITP, care sunt refractari la alte tratamente sau ca terapie de linie a doua pentru pacienții nesplenectomizați, atunci când intervenția chirurgicală este contraindicată.

Ghidurile clinice recomandă utilizarea agoniștilor receptorilor TPO pentru pacienții cu ITP și risc de sângerare severă care nu sunt candidați pentru splenectomie și care au prezentat eșec la cel puțin o altă terapie.

Food and Drug Administration (FDA) și European Medicines Agency (EMA) au aprobat 3 agoniști TPO-RA pentru gestionarea ITP persistentă sau cronică: eltrombopag, romiplostim și avatrombopag. În plus, rhTPO și hetrombopag sunt autorizate ca tratamente de linie a 2-a pentru ITP în China.

Eltrombopag, avatrombopag și hetrombopag sunt agenți TPO-RA non-peptidici cu molecule mici cu o eficacitate similară de aproximativ 70–80% la pacienții cu boală persistentă sau cronică. Selectarea acestor agenți trombopoietici depinde în principal de disponibilitatea medicamentului, de preferința pacientului, forma de administrare și aderența anticipată. În plus, eșecul unui agent trombopoietic nu exclude utilizarea altuia, deoarece există dovezi acumulate care susțin schimbarea agentului TPO-RA datorită eșecului la tratament, care ar putea induce un răspuns plachetar la 50-75% dintre pacienți.

Experiența clinică privind reducerea dozei orale de agenți TPO-RA implică creșterea intervalului de timp, în mod preferențial, la pacienții cărora li s-a administrat o doză inițială mică, în timp ce scăderea preferențială a dozei se va avea în vedere în cazurile pacienților cu o valoare medie/mare a dozei inițiale.

În continuare, există o necesitate medicală nesatisfăcută de terapii eficiente și sigure pentru tratamentul pacienților cu ITP cronică.

Figura 1 reflectă o prezentare generală a diagnosticului și a tratamentului ITP la adulți, iar tabelul nr 3 prezintă eficacitatea și siguranța diferitelor medicamente utilizate în tratamentul ITP.

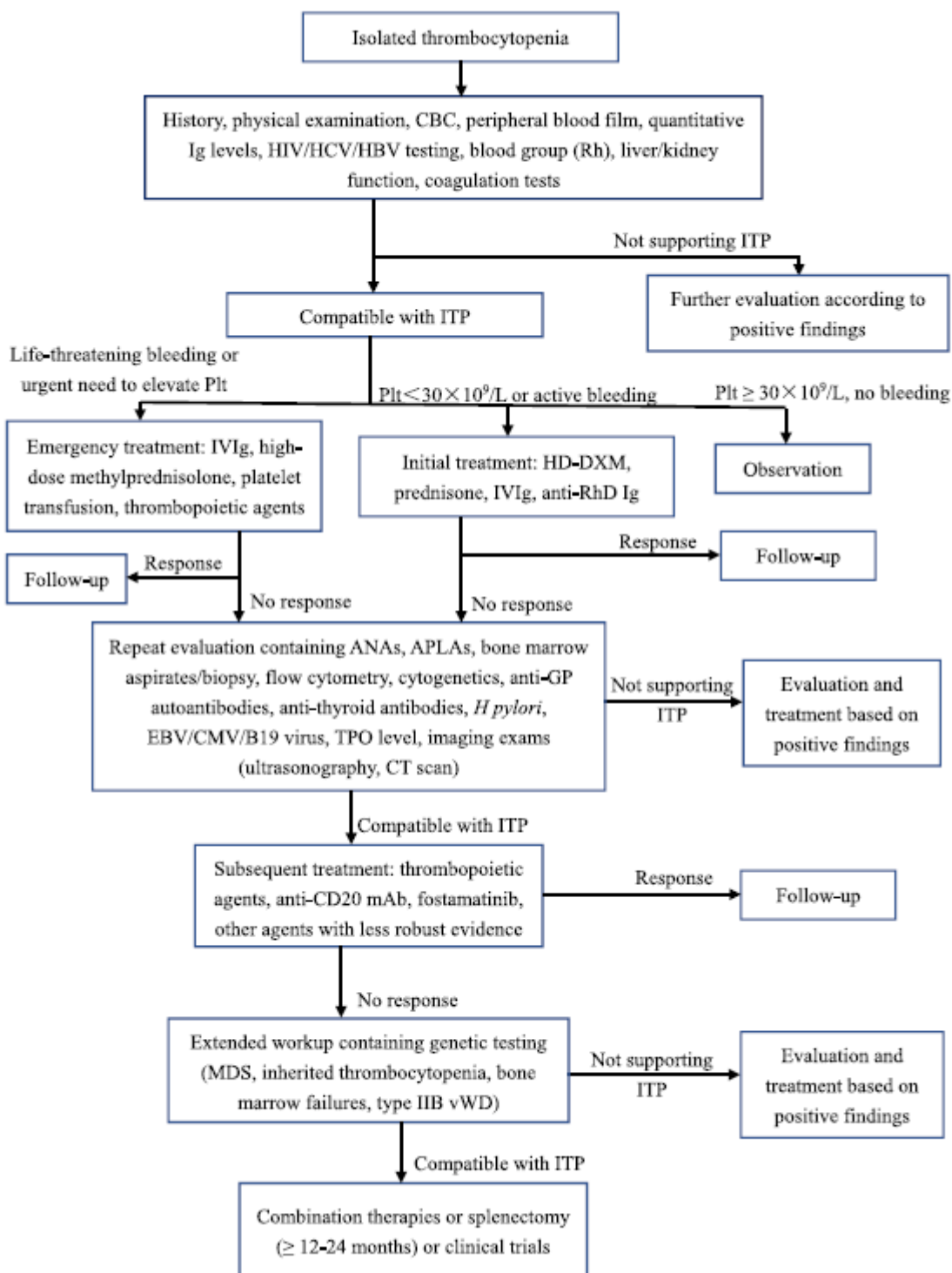


Fig. 1. Prezentare generală a diagnosticului și tratamentului ITP la adulți

Hemoleucograma completă CBC, numărul de trombocite Plt, imunoglobulină cu administrare intravenoasă IgIV, HD-DXM dexametazonă în doză mare, anticorpi antinucleari ANA, anticorpi antifosfolipidici APLA, trombopoietină TPO, tomografie computerizată CT, Sindromul mielodisplazic MDS, boala von Willebrand vWD

Tabel nr. 3 Eficacitatea și siguranța diferitelor tratamente ale ITP

Medications	Dosage	Time to response	Overall response	Response durability	Side effects
<i>Initial treatment</i> Prednisone	1 mg/kg/day for 1–2 weeks, then gradually taper and stop by 6–8 weeks, rapid tapering in nonresponders	1–2 weeks	60–80%	30–50% of patients maintain the response after discontinuation	Weight gain, Cushingoid appearance, mood disorders, gastrointestinal toxicities, hyperglycemia, insomnia, hypertension, increased risks of infection, neuropathy, chiatric symptoms
HD-DXM	40 mg/day x 4 days, up to 2–4 cycles	1–9 days	60–80%	30–50% of patients maintain the response after discontinuation	Weight gain, gastrointestinal toxicities, hyperglycemia, insomnia, hypertension, increased risk of infection, neuropsychiatric symptoms
Mg	0.4 g/kg/day x 5 days or 1 g/kg/day x 1–2 days	1–4 days	Up to 80%	Transient	Headache, renal insufficiency, aseptic meningitis, anaphylactic reactions in IgA deficient patient
Anti-RhD	50–75 µg/kg	4–5 days	Up to 80%	Transient	Hemolysis, fever, chills, renal failure
Subsequent treatment with robust evidence					
Eltrombopag	25–75 mg/day	2–4 weeks	60–80%	40–60% with maintenance therapy, 10–30% keep the response after drug discontinuation	Headache, upper respiratory tract infection, diarrhea, hepatotoxicity, thromboembolic events, bone marrow fibrosis
Avatrombopag	5–40 mg/day	1–2 weeks	65% by day 8, 85% by day 28	70–80% with maintenance therapy	Headache, arthralgia, increased risk of thrombosis and bone marrow fibrosis
Heltrombopag	2.5–7.5 mg/day	15–25 days	58.9–64.3%	40–50% with maintenance therapy	Headache, upper respiratory tract infection, diarrhea, hepatotoxicity, increased risk of thrombosis and bone marrow fibrosis
Romiplostim	1–10 µg/kg once weekly	1–2 weeks	74–88%	40–60% with maintenance therapy	Headache, muscle aches, thrombosis, bone marrow fibrosis or increased reticulon
rhTPO	300 IU/kg/day	1–2 weeks	60–75%	–	Drowsiness, dizziness, hypertension, fatigue, rash, urticaria, diarrhea
Rituximab	375 mg/m ² weekly x 4 weeks, 100 mg weekly x 4 weeks, 1000 mg on day 1 and day 15	1–8 weeks	60–80%	40–50%	Infusion-related reactions, hypogammaglobulinemia, increased risk of infections and HBV reactivation, progressive multifocal leukoencephalopathy
Fostatinib	50–150 mg twice daily	1–2 weeks	40–50%	18–43% with maintenance therapy	Diarrhea, hypertension, nausea, dizziness, transaminitis

Tabel nr. 3 (continuare)

Medications	Dosage	Time to response	Overall response	Response durability	Side effects
<i>Subsequent treatment with less robust evidence</i>					
Azathioprine	1–2 mg/kg/day	6–12 weeks	30–60%	Up to a quarter of patients off therapy keep the response after long treatment duration	Fatigue, transaminitis, neutropenia, increased risk of malignancy
Cyclosporin A	2.5–3 mg/kg/day, titration to blood levels of 100–200 ng/ml	3–4 weeks	50–80%	50% keep the response on low-dose maintenance	Hypertension, renal dysfunction, hypertrichosis, gingival hyperplasia, tumor
Cyclophosphamide	1–2 mg/kg/day orally for at least 16 weeks or IV 0.3–1 g/m ² 1–3 doses every 2–4 weeks	1–16 weeks	24–85%	Approximate 50%	Nausea, vomiting, hematuria, neutropenia
Danazol	200 mg, 2–4 times daily	3–6 months	30–60%	–	Acne, hirsutism, hypercholesterolemia, amenorrhea, transaminitis
Dapsone	75–100 mg/day	3–4 weeks	30–60%	–	Nausea, rash, dyspepsia, methemoglobinemia, hemolytic anemia
MMF	1.5–2 g/day	4–8 weeks	30–60%	40%	In glucose-6-phosphate dehydrogenase
Vinca alkaloids	Vincristine: 1–2 mg weekly for 2–3 weeks Vinblastine: 10 mg weekly for 2–3 weeks	5–7 days	Transient: response in 10–75% of patients	–	Headache, gastrointestinal symptoms, increased risks of infection and cancer
<i>Novel agents under investigation</i>					
Rituzabrutinib	400 mg twice daily	1–10 weeks (median 11.5 days)	40%	–	Neurotoxicity, neutropenia, constipation, hepatotoxicity
Roza nolixzumab	Starting at 4 mg/kg weekly, can be uptitrated to a maximum of 20 mg/kg weekly	1–2 weeks	35–45%	–	Diarrhea, nausea, fatigue, infection
Efgartigimod	5 mg/kg or 10 mg/kg weekly x 4 weeks	8–43 days	38.5%	–	Headache, diarrhea, vomiting, pyrexia, infection
Decitabine	35 mg/m ² /day x 3 days for 3 cycles with a 4-week interval between cycles	2–10 weeks	51%	SR rate at 6 months was 44%	Rash, hypertension, vomiting, cystitis
<i>Surgical treatment</i>					
Splenectomy	Open or laparoscopic surgery	Immediately	75–90%	50–70%	Nausea, fever, diarrhea, constipation, transaminitis
					Bleeding, infection, thrombosis, increased risk of cancer

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul 302 (NCT01438840) a fost un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo, care a inclus un studiu de bază și studiul de extensie deschis și a evaluat eficacitatea și siguranța avatrombopagului administrat oral față de placebo la pacienții cu ITP cronică.

Pacienții eligibili au fost bărbați și femei, cu vârsta ≥ 18 ani, cu durată ITP ≥ 12 luni și o medie a două valori înregistrate ale numărului de trombocite $< 30 \times 10^9/l$.

Alte criterii de includere au cuprins frotiul de sânge periferic specific ITP și tratamentele anterioare cu una sau mai multe terapii ITP, sau pacienții trebuiau să fi avut un examen de măduvă osoasă în conformitate cu ITP în ultimii 3 ani pentru a exclude sindromul mielodisplazic sau altă cauză a trombocitopeniei.

Criteriile de excludere au inclus ITP secundar, arterial semnificativ clinic sau tromboză venoasă, boli cardiovasculare, hepatită activă cronică, ciroză, atrofie gastrică, boală malignă, sindrom mielodisplazic, anemie pernicioasă sau hipertensiune portală arterială și utilizarea romiplostim sau eltrombopag în timpul celor 4 săptămâni de randomizare.

Pacienții au fost randomizați în funcție de statusul splenectomiei (da sau nu), numărul inițial de trombocite ($\leq 15 \times 10^9/l$ sau >15 până la $< 30 \times 10^9/l$) și utilizarea concomitentă a medicamentelor ITP (da sau nu), pentru a li se administra fie avatrombopag ($n = 32$), fie placebo ($n = 17$) (2:1) în regim dublu-orb, timp de 6 luni (fig.2).

Pacienții tratați cu avatrombopag au primit o doză inițială de 20 mg o dată pe zi, apoi dozele au fost ajustate în funcție de evoluția numărului de trombocite.

În fiecare grup de tratament, mai mult de jumătate dintre pacienți (57%) au primit cel puțin 3 tratamente anterioare pentru ITP, iar 29% dintre pacienții din grupul placebo și 34% dintre pacienții din grupul avatrombopag au suferit splenectomie. În ceea ce privește tratamentele anterioare, aproximativ 19% primiseră deja rituximab și 37% un TPO-RA. Aproape 45% dintre pacienții din fiecare grup au continuat pe parcursul studiului administrarea unui medicament ITP prezent la includere, iar corticosteroizi au administrat aproape toți pacienții (fig.1).

Numărul mediu inițial de trombocite a fost similar între cele 2 grupuri de tratament ($14,1 \times 10^9/L$ și, respectiv, $12,7 \times 10^9/L$). Vârsta medie a fost de 44 de ani, 63% dintre pacienți fiind femei. Un total de 8,2% dintre pacienți aveau vârsta ≥ 65 ani și niciun pacient n-a avut vârsta ≥ 75 ani. Durata medie de expunere a fost de 26 de săptămâni pentru pacienții tratați cu avatrombopag și de 6 săptămâni pentru pacienții tratați cu placebo.

Obiectivul principal de eficacitate l-a reprezentat numărul cumulativ de săptămâni de răspuns plachetar, definit ca numărul de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ în absența terapiei de salvare, pentru mai mult de 6 luni de tratament, cu administrare o dată pe zi, la adulții cu ITP.

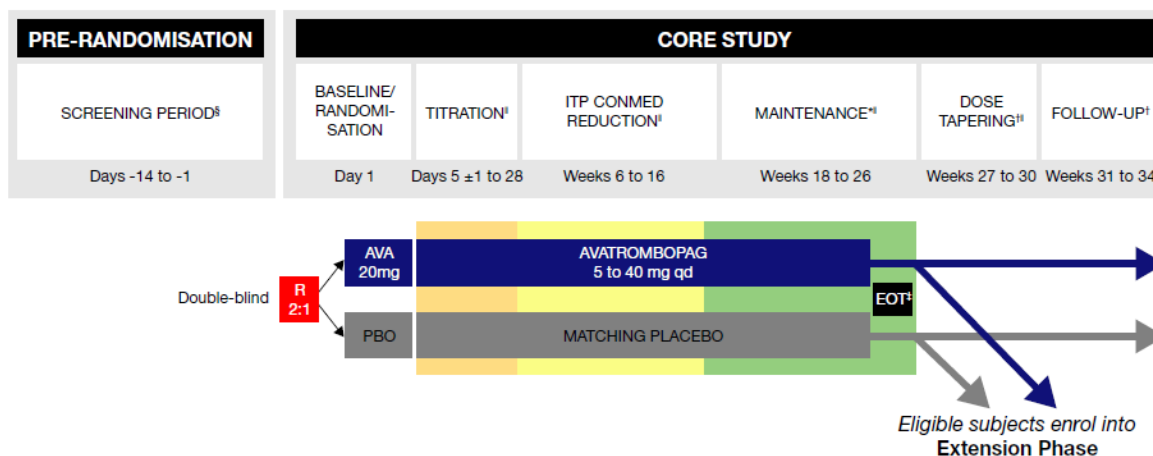
Obiectivele secundare de eficacitate au fost reprezentate de procentul de pacienți cu răspuns plachetar în ziua 8 și procentul de pacienți cu o reducere a utilizării medicamentelor concomitente pentru ITP de la includere.

Obiectivele exploratorii de eficacitate au inclus: rata de răspuns durabil a trombocitelor (definită ca procentul de pacienți care au avut un răspuns plachetar pentru ≥ 6 din ultimele 8 săptămâni de tratament), incidența și severitatea evenimentelor hemoragice și procentul de pacienți care primesc terapie de salvare. Siguranța avatrombopag comparativ cu placebo a fost de asemenea evaluată.

Modificări ale obiectivelor de eficacitate – modificări de protocol

Protocolul de studiu a fost modificat în martie 2013, prin modificarea obiectivului principal de la răspuns trombocitar durabil la numărul cumulat de săptămâni de răspuns plachetar peste 6 luni de tratament, pentru a sprijini o depunere de reglementare planificată a medicamentului avatrombopag în Japonia. De asemenea, a fost modificat răspunsul trombocitar în ziua 8, de la obiectiv secundar la obiectiv explorator și dimensiunea anticipată a eșantionului a fost redusă de la 100 la 45 de subiecți.

(A) Core study design



(B) Extension phase design

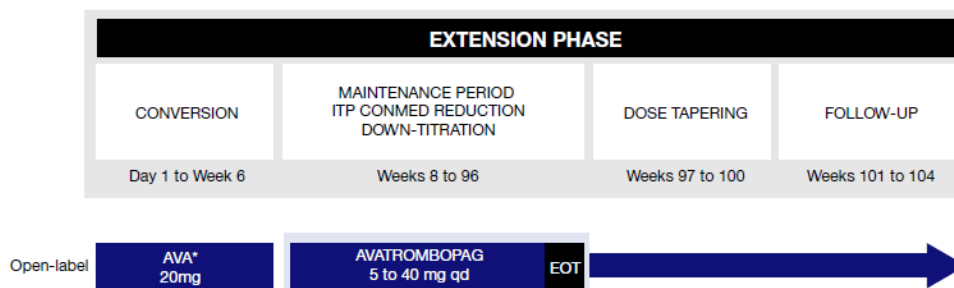


Fig 1. Proiectarea studiului. (A) Studiul de bază. (B) Faza de extindere.

AVA, avatrombopag; CONMED, medicație concomitentă; E, extensie; EOT, sfârșitul tratamentului; ITP, trombocitopenie imună; PBO, placebo; qd, o dată pe zi; R, randomizat. *La vizita EOT (vizita 22), pacienții au avut posibilitatea de a intra în studiul de extensie deschis pentru a primi terapia cu avatrombopag. Pacienții care nu au continuat în faza de extensie, au intrat în faza de reducere a dozei și faza de urmarire. †Doar pentru pacienții care nu au intrat în faza de extensie. ‡Intrare opțională în faza de extensie deschisă. §A fost realizată media numărului de trombocite de la vizita de screening și ziua 1/vizita de randomizare pentru a obține valoarea inițială a numărului de trombocite. Cele două mostre au fost obținute la ≥ 48 ore și ≤ 2 săptămâni, iar rezultatele au fost disponibile înainte de randomizare. ||Pacienții care au întrerupt devreme și care au îndeplinit criteriile pentru lipsa efectului tratamentului au avut posibilitatea de a continua direct tratamentul în faza de extensie deschisă.

Studiul de extensie

Pacienții care au încheiat perioada de menținere a studiului de bază sau au întrerupt devreme studiul de bază din cauza lipsei efectelor tratamentului și care nu au avut niciun efect advers semnificativ, au fost eligibili pentru a continua în faza de extensie a studiului. Toți pacienții au început faza de extensie cu administrarea avatrombopag 20 mg, o dată pe zi. În timpul perioadei de menținere de 90 de săptămâni a fazei extinse au fost permise titrarea dozei de avatrombopag și titrarea descendentă în cazul administrării concomitente a medicamentelor ITP. La sfârșitul fazei de extensie, a urmat de o perioadă de 4 săptămâni de reducere a dozei și o perioadă de urmărire de 30 de zile după ultima doză de avatrombopag.

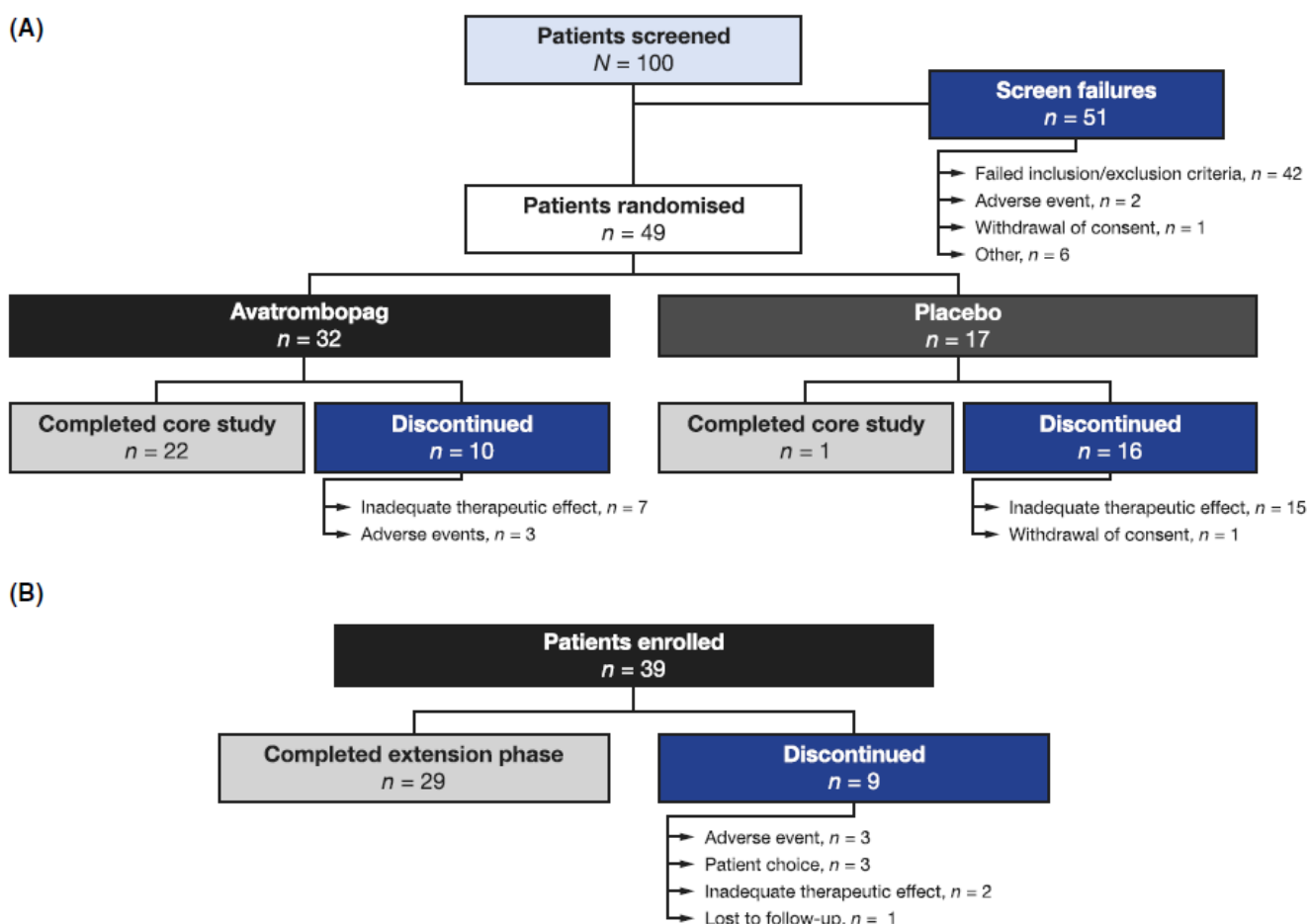


Fig 2. Randomizarea subiecților. (A) Studiul de bază. (B) Faza de extensie

N/n, numărul de pacienți.

Numărul cumulat de săptămâni în care numărul de trombocite a fost $\geq 50 \times 10^9/L$ în absența terapiei de salvare în timpul perioadei de tratament de 6 luni (obiectiv principal) a fost mai mare în grupul tratat cu avatrombopag comparativ cu placebo: mediană de 12,4 față de 0 săptămâni ($p < 0,0001$).

De asemenea, un procent mai mare de pacienți din grupul cu avatrombopag au avut un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/L$ în ziua 8, comparativ cu grupul placebo (obiectiv secundar clasat): 66% față de 0,0% ($p < 0,0001$). Nu a existat nicio dovadă a unei diferențe între grupuri în ceea ce privește reducerea utilizării concomitente a medicamentelor ITP comparativ cu începutul studiului, analiză care a vizat puțini pacienți ($n=5/15$; 33% față de $n=0/7$; 0,0%, 95% CI [12; 62]) (tabel 4).

Tabelul nr. 4 Rezumatul obiectivelor de eficacitate ale studiului de bază (FAS)

	Placebo (N = 17)	Avatrombopag (N = 32)
Cumulative number of weeks of platelet response*		
Mean (SD)	0.1 (0.49)	12.0 (8.75)
Median	0.0	12.4
Min, max	0, 2	0, 25
P-value of Wilcoxon rank sum test		<0.0001
Platelet count $\geq 50 \times 10^9/l$ at day 8†		
Yes (% , 95% CI)	0.0 (-,-)	65.6 (49.17, 82.08)
No (%)	100.0	34.4
Difference of response rate (95% CI)‡		65.63 (49.17, 82.08)
P-value of Fisher's exact test		<0.0001
Reduction in use of concomitant ITP medications from baseline§		
	Placebo (N = 7)	Avatrombopag (N = 15)
Yes (% , 95% CI)	0.0 (-,-)	33.3 (9.48, 57.19)
No (%)	100.0	66.7
Difference of rate of reduction (95% CI)¶		33.33 (9.48, 57.19)
P-value of Fisher's exact test		0.1348

CI, interval de încredere; FAS, set complet de analiză; ITP, trombocitopenie imună; N, numărul de pacienți; SD, abatere standard.*Numărul cumulat de săptămâni de răspuns plachetar este definit ca numărul total de săptămâni în care numărul de trombocite este $\geq 50 \times 10^9/l$ în timpul studiului de bază în absența terapiei de salvare. †Pacienți cu răspuns plachetar ($\geq 50 \times 10^9/l$) în ziua 8 în absența terapiei de salvare în sau înainte de ziua 8. ‡Diferența ratei de răspuns = rata de răspuns plachetar în ziua 8 cu avatrombopag – rata de răspuns plachetar în ziua 8 cu placebo, 95% CI este calculat pe baza aproximării normale. §Numai pacienții cu utilizarea concomitentă de medicamente ITP la momentul inițial au fost incluse în această analiză. ¶ Diferența de reducere a ratei = rata de reducere la utilizarea concomitentă a medicamentelor ITP de la valoarea inițială a avatrombopagului – rata de reducere la utilizarea concomitentă a medicamentelor ITP de la momentul inițial al placebo, 95% CI este calculat pe baza aproximării normale.

Trebuie remarcat faptul că rezultatele observate în acest studiu privind obiectivul primar și primul obiectiv secundar sunt în concordanță cu cele ale studiului C003, de determinare a dozei de avatrombopag.

În acest studiu nu a fost efectuată nicio evaluare a calității vieții.

Toleranță

Pe parcursul studiilor clinice principale de evaluare a eficacității și siguranței avatrombopag, 128 de pacienți au fost expuși la avatrombopag la o doză zilnică cuprinsă între 5 și 40 mg, pentru o expunere medie de 29 de săptămâni, cu 63,3% dintre pacienți, adică 81 de pacienți, care au primit tratament timp de cel puțin 6 luni.

Analiza datelor de siguranță nu a evidențiat niciun eveniment advers nou (AE) la avatrombopag care să nu fi fost raportat la ceilalți doi agoniști TPO-RA (eltrombopag sau romiplostim). AE cunoscute, observate cel mai frecvent au fost: dureri de cap, oboseală, simptome gastrointestinale, artralgie, dureri de spate, care au fost în mare parte ușoare și potențial gestionabile cu tratament simptomatic.

Cel mai frecvent AE de interes raportat cu avatrombopag a fost recurența (sau rebound-ul) trombocitopeniei la întreruperea tratamentului (8,6%). Un eveniment tromboembolic a fost raportat la 7% (n=9/128) dintre pacienți (în 2/3 din cazuri, acesta a apărut după a 12-a săptămână de tratament). Singurul eveniment observat la mai mult de un pacient a fost accidentul vascular cerebral, care a avut loc la 2 pacienți. Un eveniment neoplazic a fost raportat la 4,7% dintre pacienți. Atrofia gastrică nu a fost raportată.

În ceea ce privește evenimentele hemoragice, după ajustarea duratei de expunere, incidența acestora a fost estimată la 0,302 pacient-ani în grupul placebo față de 0,249 pacient-ani în grupul cu avatrombopag. Nu au fost raportate decese cu avatrombopag, nici cu placebo.

Riscurile semnificative identificate în Planul de Gestiune a Riscului sunt evenimentele trombotice/tromboembolice și fibroza măduvei osoase.

Concluzii

Sfera de aplicare a rezultatelor este limitată în special de următoarele puncte:

- Absența datelor comparative față de comparatori relevanți clinic, în special un TPO-RA, cu toate că un studiu comparativ ar fi fost posibil;
- Eterogenitatea populației incluse în studiul de fază III 302 în ceea ce privește numărul și tipul de tratamente anterioare pentru ITP, având în vedere faptul că este vorba despre o populație generală subtratată cu ITP cronică, cu aproximativ 19% pacienți care au primit deja rituximab și 37% pacienți care au fost tratați cu un TPO-RA;
- Obiectivul primar a fost modificat în timpul studiului, iar relevanța acestuia este discutabilă. În plus, deși numărul de trombocite este un obiectiv final acceptat pe scară largă, scopul principal al tratamentului pentru ITP este, mai degrabă, de a obține un număr suficient de trombocite pentru a preveni sângerarea, decât de a readuce numărul de trombocite la normal. Datele disponibile nu permit concluzii referitoare la impactul avatrombopagului asupra

aparitiei evenimentelor hemoragice sau a utilizării medicației de salvare. În mod similar, nu a fost efectuată nicio evaluare a calității vieții, adesea degradată de apariția sângerării.

- Există incertitudini cu privire la mărimea efectului observat față de placebo în cadrul analizei principale din ITT, în sensul că ar fi putut fi afectată în mod semnificativ de numeroasele abateri majore ale protocolului care au apărut în timpul studiului, care ridică întrebări cu privire la calitatea studiului. Trebuie remarcat faptul că nu a fost efectuată nicio analiză de sensibilitate în populația Per Protocol (10 pacienți din grupul avatrombopag, adică 31,3% din populația ITT și 8 pacienți din grupul placebo, adică 47,1% din populația ITT).

- Siguranța pe termen lung: numărul total de pacienți expuși la avatrombopag timp de ≥ 52 săptămâni este limitat (14 pacienți, 10,9%). Tratamentul ITP se administrează continuu și se menține atât timp cât există un efect terapeutic. Prin urmare, EMA a solicitat înființarea unui studiu de siguranță post-autorizare (PASS) pentru a documenta mai bine profilul de siguranță pe termen lung al avatrombopag, în special pentru a evalua riscul de evenimente mai puțin frecvente, dar potențial mai grave, cum ar fi evenimentele tromboembolice și fibroza măduvei osoase.

- Tratamentul cu agoniști TPO-RA a fost asociat cu formarea fibrelor de reticulină în măduva osoasă. În toate studiile de fază III, evaluarea fibrozei și a formării fibrelor de reticulină prin biopsii de măduvă osoasă a fost efectuată la pacienții care au furnizat consimțământ suplimentar. Niciun pacient tratat cu avatrombopag nu a prezentat patologie a măduvei osoase. Cu toate acestea, sunt disponibile doar date foarte limitate, care nu permit să se tragă o concluzie sigură cu privire la riscul ca avatrombopag să inducă sau să favorizeze fibroza măduvei osoase. În ceea ce privește celelalte 2 TPO-RA, romiplostim și eltrombopag, un avertisment privind riscul potențial de creștere a reticulinei în măduva osoasă a fost inclus în secțiunea 4.4 din RCP.

- Recomandările de dozare și algoritmul de titrare a dozei, așa cum sunt propuse în RCP, sunt derivate dintr-un model farmacocinetic și modelare și simulare PK/PD.

Având în vedere datele de eficacitate și siguranță, impactul suplimentar al avatrombopag asupra morbidității și mortalității și asupra calității vieții nu a fost încă demonstrat.

În consecință, DOPTLET (avatrombopag) este puțin probabil să ofere un răspuns la nevoia medicală identificată, parțial acoperită.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 8 septembrie 2021 acordă un **beneficiu insuficient** medicamentului DOPTLET (avatrombopag), pentru indicația de la punctul 1.9.



Având în vedere limitările studiilor clinice care au evaluat DOPTLET (avatrombopag) în ITP cronice refractare, și în special:

- absența unei comparații directe cu celelalte terapii disponibile atunci când acestea au fost fezabile, într-un context în care sunt deja disponibile alte două medicamente care aparțin aceleiași clase terapeutice de agenți TPO-RA;
- marea eterogenitate a populației incluse în studiu versus placebo în ceea ce privește tratamentele anterioare pentru ITP, ceea ce nu face posibilă existența unor date solide la pacienții care au epuizat toate opțiunile terapeutice (doar 35%, 19% și respectiv 37% dintre pacienți au avut anterior tratament cu splenectomie, rituximab sau agenți TPO-RA), nici posibilitatea de identificare a unei subpopulații de pacienți care ar putea beneficia de tratament cu avatrombopag;
- demonstrarea eficacității sale în comparație cu placebo numai în ceea ce privește răspunsul biologic, pe criteriile a căror relevanță este discutabilă (număr cumulativ de săptămâni în care numărul de trombocite a fost $\geq 50 \times 10^9/L$ în absența tratamentului de salvare și răspunsul plachetar în ziua 8) și incertitudinile cu privire la măsura efectului observat, având în vedere numărul mare de abateri majore de la protocol care au apărut în timpul studiului;
- absența impactului demonstrat asupra apariției sângerării sau asupra calității vieții,

Comisia consideră că DOPTLET (avatrombopag) nu poate fi inclus în strategia terapeutică pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare cronice la pacienții adulți refractari la alte tratamente.

NICE

Ghidul de evaluare publicat la data de 15 decembrie 2022 face următoarele recomandări:

Avatrombopag este recomandat, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul trombocitopeniei imune cronice primare (ITP) refractară la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline) la adulți (cu condiția ca firma să-l furnizeze conform acordului comercial).

Comisia a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerații:

- Tratamentul actual pentru ITP cronică primară nou diagnosticată include de obicei corticosteroizi și imunoglobuline. Acesta este urmat de agoniștii receptorilor de trombopoietină (TPO-RA). Avatrombopag este un alt tip de TPO-RA.
- Dovezile din studiile clinice arată că avatrombopag este mai eficient decât placebo în ceea ce privește creșterea numărului de trombocite din sânge până la un nivel care reduce semnificativ riscul de sângerare. Avatrombopag poate fi la fel de eficient ca și alte TPO-RA, însă a fost comparat cu acestea doar indirect, ceea ce sugerează incertitudine.
- Există, de asemenea, incertitudini referitoare la unele ipoteze în modelarea economică. În ciuda acestui fapt, avatrombopag este probabil să ofere beneficii persoanelor care au ITP cronică primară. De asemenea, estimările cost-eficacitate sunt sub ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS.

În concluzie, **terapia cu avatrombopag este recomandată** în cadrul NHS.

SMC

Conform avizului SMC nr. 2345/09.07.2021, DOPTLET (avatrombopag) este acceptat pentru utilizare **cu restricții** în cadrul NHS Scotland, pentru indicația de la punctul 1.9, respectiv doar la pacienții cu ITP simptomatică severă sau cu risc crescut de sângerare.

Într-un studiu de fază 3, avatrombopag a fost mai eficient decât placebo în ceea ce privește creșterea și menținerea numărului de trombocite la (sau peste) un nivel țintă minim la pacienții tratați anterior cu ITP.

Această recomandare se aplică numai în contextul unui acord aprobat al NHSScotland Patient Access Scheme (PAS), pe baza rezultatelor de rentabilitate care au stat la baza deciziei, sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic. Această recomandare ține cont de opiniile prezentate la întâlnirea Patient and Clinician Engagement (PACE).

IQWIG/G-BA

Scopul raportului IQWIG finalizat la data de 29.06.2021, l-a reprezentat evaluarea beneficiului suplimentar al medicamentului DOPTLET (avatrombopag) față de terapia de comparație adecvată. Concluziile raportului de evaluare IQWIG sunt prezentate în tabelul nr. 5 de mai jos.

Tabel nr. 5 Avatrombopag - probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
<i>Tratamentul ITP cronică primară la pacienții adulți care nu răspund la alte terapii (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline)^b</i>	<i>eltrombopag sau romiplostim</i>	<i>Beneficiul adițional nu este dovedit.</i>
^a <i>Terapia comparativă adecvată specificată de G-BA este prezentată în fiecare caz.</i>		
^b <i>Pentru indicația de față, se presupune că pacienții au nevoie de tratament medical și că acești pacienți sunt în principal refractari la corticosteroizi.</i>		

Decizia G-BA adoptată la data de 14.10.2021 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu avatrombopag în raport cu terapia de comparație adecvată, eltrombopag sau romiplostim, pentru tratamentul pacienților adulți cu trombocitopenie imună primară cronică (ITP) care nu răspund la alte terapii (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline) este următoarea: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DC DOPTLET (DCI Avatrombopag), pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Croația, Cehia, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

Menționăm faptul că terapia este rambursată pentru această indicație și în Marea Britanie, conform rapoartelor de evaluare NICE/SMC prezentate anterior.

4. COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului - conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

*"c) **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 aceleiași segment populațional sau aceleiași 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. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;*

Conform Metodologiei de evaluare, Cap.I, pct. A, art.23:

1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte

medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Medicamentele rambursate în Listă care respectă definiția comparatorului sunt medicamentele cu DC Revolade (DCI Eltrombopag) și DC Nplate 250 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă (DCI Romiplostim). Acestea fac parte din aceeași clasă a agoniștilor receptorilor de trombopoietină (TPO-RA) non-peptidici cu molecule mici, având o eficacitate similară cu DOPTLET.

Protocoalele terapeutice elaborate și aprobate ale celor 2 comparatori, conform OMS 564/499/2021 actualizat sunt următoarele:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 64 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG

1. Adulți

I. Indicația terapeutică

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu TIP care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă.

IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale care conțin cationi polivalenți (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc).

2. Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$.
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi.
- Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Ajustarea dozelor:

- După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.

- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ($\geq 50000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
< 50000/ μl după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
$\geq 50000/\mu\text{l}$ până la $\leq 150000/\mu\text{l}$	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
> 150000/ μl până la $\leq 250000/\mu\text{l}$	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
> 250000/ μl	Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100000/\mu\text{l}$, reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

* La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.

◆ La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.

• Trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Asociere

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

.....”

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTIMUM

1. Adulți

I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienților adulți cu trombocitopenie imună primară (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child- Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agonști ai trombopoetinei (TPO). Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

III. Tratament

Doze:

- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată;
- doza inițială de romiplostim este de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului;
- calcularea dozei:



Greutatea*) în kg x Doza exprimată în $\mu\text{g}/\text{kg}$ = Doza individuală a pacientului exprimată în μg					
Doza în μg x 1 ml/500 μg = cantitatea în ml ce trebuie injectată (a se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)					
Exemplu: Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 75 μg Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 μg x 1 ml/500 μg = 0,15 ml					
Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel: - Dacă doza individuală a pacientului este $\geq 23 \mu\text{g}$					
Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul
250 μg	375 μ	+	0,72 ml	=	250 μg în 0,5 ml
					500 $\mu\text{g}/\text{ml}$

• **ajustarea dozelor:**

- doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$;
- numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună efectuându-se ajustările în conformitate cu tabelul de mai jos în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate;
- doza maximă săptămânală de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nu trebuie depășită;

Numărul trombocitelor ($\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 $\times 10^9/\text{l}$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

- Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/\text{l}$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/\text{l}$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/\text{l}$), conform raționamentului clinic.

- *Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau autoadministrare.*

.....”

Observație

Având în vedere faptul că, prețul comparatorului cu DC Revolade (DCI Eltrombopag) s-a modificat conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat, publicat în MO nr. 371/02.05.2023, în raport cu prețul menționat de solicitant la data depunerii dosarului, calculul costurilor terapiei s-a efectuat cu prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării, conform prevederilor OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, prezentate anterior, pentru costul terapiei.

Luând în considerare variabilitatea interindividuală a răspunsului plachetar în cazul pacienților cu ITP și faptul că modul de administrare al celor 3 agoniști TPO-R presupune o schemă inițială de administrare a dozelor și o schemă de monitorizare și ajustare a dozelor, pentru calculul costurilor terapiei s-a luat în considerare o abordare omogenă a modului de administrare a terapiilor, conform RCP-urilor, astfel: o perioadă de 2 săptămâni de

administrare a dozei inițiale, o perioadă de creștere a dozei (de 2 săptămâni pentru Doptelet și Revolade) și perioada de menținere pentru care se va lua în calcul doza maximă.

Tabel nr. 6 Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost terapie/1 an (lei)	Costuri față de comparator (%)
Romiplostim	Nplate 250 mcg	1 fl x 250 mcg pulb.pt.sol.inj.	2691,31	2691,31	392.931,26	- 37,24
Eltrombopag	Revolade 25 mg	Cutie x 28 cpr film	3433,53	122,63	131.270,58	+ 87,85
	Revolade 50 mg	Cutie x 28 cpr film	6796,20	242,72		
Avatrombopag	Doptelet 20 mg	Cutie x 10 cpr film	3516,41	351,64	246.591,68	-
		Cutie x 15 cpr film	5239,20	349,28		
		Cutie x 30 cpr film	11.237,05	374,57		

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

Calculul costurilor terapiei cu DC DOPTelet (calculul detaliat s-a efectuat pentru ambalajul – cutie x 15 cpr film, cu cel mai mic PAM/UT)

Doza inițială pentru 2 săptămâni: 20 mg/zi, respectiv 4889,92 lei/2 săpt.

Creșterea dozei pt. o perioadă de 2 săptămâni: 40 mg de trei ori pe săptămână și 20 mg în cele patru zile rămase ale fiecărei săptămâni, respectiv: $(40 \text{ mg} \times 3 + 20 \text{ mg} \times 4) \times 2 = 400 \text{ mg} = 20 \times 349,28 \text{ lei} = 6985,60 \text{ lei}$.

Perioada de menținere: 40 mg/zi restul de 48 săptămâni, respectiv 234.716,16 lei.

Cost total anual: 246.591,68 lei.

Calculul costului terapiei cu DC REVOLADE

Doza inițială pentru 2 săptămâni: 50 mg/zi, respectiv 3398,08 lei/2 săptămâni.

Creșterea dozei cu 25 mg pentru o perioadă de 2 săptămâni: $75 \text{ mg} (122,63 + 242,72) \times 14 \text{ zile} = 5114,90 \text{ lei}$.

Perioada de menținere: 75 mg/zi restul de 48 săptămâni, respectiv 122.757,60 lei.

Cost total anual: 131.270,58 lei.

Calculul costului terapiei cu DC NPLATE

Doza inițială pentru 1 săptămână (pacient cu o greutate standard de 70 kg): 1 fl.

Creșterea dozei săptămânale cu 1mcg/kg până la doza maximă săptămânală de 10 mcg/kg (9 săptămâni): 19 fl.

Perioada de menținere: 10 mcg/kg (3 fl.) restul de 42 de săptămâni: 126 fl.

Cost total anual: $146 \text{ fl} \times 2691,31 \text{ lei} = 392.931,26 \text{ lei}$.



Din calculul costului terapiei se observă că Doptelet generează **mai mult de 5% economii** față de cel puțin un comparator, per pacient pe an, respectiv un impact bugetar negativ.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează 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. 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	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	70

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Avatrombopag și DC Doptelet 20 mg comprimate filmate, pentru indicația „Doptelet este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi,

imunoglobuline)” întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** 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, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.17: Purpura trombocitopenică imună idiopatică cronică.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Avatrombopag și DC Doptelet 20 mg comprimate filmate, pentru indicația „Doptelet este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP DOPTelet (*Doptelet, INN-avatrombopag (europa.eu)*)
2. AVIZ HAS (*1 (has-sante.fr)*)
3. NICE GUIDANCE (*Avatrombopag for treating primary chronic immune thrombocytopenia (nice.org.uk)*)
4. SMC ADVICE (*avatrombopag-doptelet-final-july-2021-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
5. IQWiG Rap.de evaluare (*A21-32 - Avatrombopag - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)*)
6. Decizie G-BA (*Beschluss Avatrombopag D-649 (g-ba.de)*)
7. EPAR EMA (*Doptelet; INN-avatrombopag (europa.eu)*)
8. Journal of Hematology & Oncology 2023 (*https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-023-01401-z*)
9. RCP REVOLADE (*https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157242/anx_157242_ro.pdf*)
10. BJH-Studiul 302 (*https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6282556/pdf/BJH-183-479.pdf*)

Raport finalizat in data de: 17.05.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu