



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ELTROMBOPAG

INDICAȚIE: la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapia imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

Data depunerii dosarului

08.04.2025

Numărul dosarului

23906-23907

PUNCTAJ: 95

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ELTROMBOPAG

1.2. DC: Tocieta 25 mg comprimate filmate; Tocieta 50 mg comprimate filmate;

1.3 Cod ATC: B02BX05

1.4 Data eliberării APP: Martie 2024

1.5. Deținătorul de APP: ZENTIVA k.s., Republica Cehă

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat	comprimat filmat
Concentrație	25 mg	50 mg
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. OPA-Al-PVC/Al x 28 compr. film.	Cutie cu blist. OPA-Al-PVC/Al x 28 compr. film.

1.8. Preț conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. 22839/24.03.2025 și nr. 22840/24.03.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. OPA-Al-PVC/Al x 28 compr. film.	Cutie cu blist. OPA-Al-PVC/Al x 28 compr. film.
Concentrație	25 mg	50 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.439,77	4.808,35
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	87,13	171,72

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

TOCIETA este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapia imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice sau în tratamentul hepatitei cronice C și al complicațiilor acesteia.

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.

Eltrombopag este disponibil sub formă de pulbere pentru suspensie orală sub alte denumiri comerciale. Pulberea pentru suspensie orală poate determina o expunere mai mare la eltrombopag decât comprimatele. Când se trece de la comprimate la pulberea pentru suspensie orală, numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal, timp de 2 săptămâni.

Anemie aplastică severă

Schema terapeutică de inițiere

Administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză de 50 mg o dată pe zi. Pentru pacienții care provin din Asia de Est/Asia de Sud-Est, administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză redusă de 25 mg, o dată pe zi. Tratamentul nu trebuie inițiat când pacienții prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7.

Monitorizarea și ajustarea dozei

Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag. Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. La pacienții tratați cu doza de 25 mg o dată pe zi, aceasta trebuie crescută până la 50 mg zilnic, înainte de creșterea dozei în trepte a câte 50 mg. Nu trebuie depășită o doză de 150 mg zilnic. Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema terapeutică pentru eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform Tabelului 1.

Tabelul 1: Ajustări ale dozei de eltrombopag la pacienții cu anemie aplastică severă

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50 000/ μl după minimum 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 50 mg, până la o doză maximă de 150 mg/zi. La pacienții tratați cu doza de 25 mg o dată pe zi, aceasta trebuie crescută până la 50 mg zilnic, înainte de creșterea dozei în trepte a câte 50 mg
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ și $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.
>150 000/ μl la $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.
>250 000/ μl	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână. Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

Reducerea dozei la pacienții cu răspuns pe trei linii (leucocite, hematii și trombocite)

La pacienții care obțin un răspuns pe trei linii, inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%.

Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și se monitorizează valorile hemoleucogramei. Dacă numărul de trombocite scade la $<30\,000/\mu\text{l}$, hemoglobina scade la $<9\text{ g/dl}$ sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficientă utilizată anterior.

Întreruperea tratamentului

Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată. În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din Tabelul 1) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină.

Insuficiență hepatică

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 venoasă portală.

Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu trombocitopenie cu VHC cronică și insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh ≤ 6). La pacienții cu VHC cronică și anemie aplastică severă și la pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat la o doză de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 2 săptămâni înainte de creșterea dozei.

Există un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, inclusiv decompensare hepatică și evenimente tromboembolice (ET), la pacienții cu trombocitopenie cu boală hepatică cronică avansată tratați cu eltrombopag în vederea pregătirii pentru proceduri invazive sau la pacienții cu VHC cărora li se administrează terapie antivirală.

Vârstnici

Există date limitate privind utilizarea eltrombopag la pacienții cu TIP cu vârsta de peste 65 de ani și nu există experiență la pacienții cu TIP cu vârsta de peste 85 de ani. În studiile clinice cu eltrombopag, per global nu au fost observate diferențe semnificative clinic privind siguranța eltrombopag la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani, față de pacienții mai tineri. Din experiența clinică raportată nu au identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și ale celor mai tineri, însă nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii pacienți mai vârstnici.

Există date limitate privind utilizarea eltrombopag la pacienții cu VHC și AAS cu vârsta peste 75 de ani. Se recomandă prudență în cazul acestor pacienți.

Pacienți originari din Asia de Est/Sud-Est

În cazul pacienților adulți și copii originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi.

Numărul de trombocite al pacientului trebuie să fie monitorizat în continuare și trebuie urmate criteriile standard pentru ajustarea ulterioară a dozei.

Copii și adolescenți

Eltrombopag nu este recomandat la copiii cu TIP, cu vârsta sub un an, din cauza datelor limitate privind siguranța și eficacitatea. Siguranța și eficacitatea eltrombopag nu au fost stabilite la copii și adolescenți (<18 ani) cu trombocitopenie cronică asociată cu VHC sau AAS. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte de sau la patru ore după utilizarea oricăror 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).

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: alte hemostatice sistemice.

Trombopoietina (TPO) este principala citokină implicată în reglarea megakariopoiezei și a producerii de trombocite și este ligandul endogen pentru receptorul trombopoietinei (R-TPO).

Eltrombopag interacționează cu domeniul transmembranar al R-TPO uman și inițiază cascade de semnalizare similare, însă nu identice celor ale trombopoietinei endogene, inducând proliferarea și diferențierea din celulele progenitoare medulare.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Zentiva SA, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC: *Tocieta 25 mg comprimate filmate și Tocieta 50 mg comprimate filmate (DCI ELTROMBOPAG)* pentru indicația terapeutică: „*TOCIETA este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapia imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 9, respectiv „*Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României*”.

Eficacitate și siguranță clinică

Anemia aplastică severă

Eltrombopag a fost studiat în cadrul unui studiu deschis, monocentric, cu braț unic de tratament, la 43 pacienți cu anemie aplastică severă, cu trombocitopenie refractară după minimum o terapie imunosupresoare anterioară (TIS) și cu număr al trombocitelor $\leq 30\,000/\mu\text{l}$.

S-a considerat că cei mai mulți dintre pacienți, 33 (77%), au prezentat „boală refractară primară”, definită ca absența oricărui răspuns adecvat anterior la TIS pentru orice tip de celule sanguine. Restul de 10 pacienți au prezentat un răspuns trombocitar insuficient la terapiile anterioare. La toți cei 10 pacienți s-au administrat minimum 2 scheme anterioare TIS, iar la 50% s-au administrat minimum 3 scheme anterioare TIS. Au fost excluși pacienții diagnosticați cu anemie Fanconi, cu infecție care nu a răspuns la terapia adecvată și cei cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă cu dimensiunea clonelor de neutrofile de $\geq 50\%$.

La momentul inițial, numărul median al trombocitelor a fost de $20\,000/\mu\text{l}$, valoarea hemoglobinei a fost de 8,4 g/dl, NAN (numărul absolut de neutrofile) a fost de $0,58 \times 10^9/\text{l}$ și numărul absolut de reticulocite a fost de $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Optzeci și șase de procente dintre pacienți au fost dependenți de transfuzii cu masă eritocitară, iar 91% au fost dependenți de transfuzii cu masă trombocitară. Cei mai mulți dintre pacienți (84%) utilizaseră minimum 2 tratamente imunosupresoare anterioare. Trei pacienți au prezentat anomalii citogenetice la momentul inițial.

Obiectivul final principal a fost răspunsul hematologic evaluat după 12 luni de tratament cu eltrombopag. Răspunsul hematologic a fost definit ca întrunirea unuia sau mai multora dintre următoarele criterii: 1) creștere a numărului de trombocite cu $20\,000/\mu\text{l}$ peste valoarea inițială sau număr stabil de trombocite, fără dependență de transfuzii timp de minimum 8 săptămâni; 2) creștere a valorii hemoglobinei cu $> 1,5\text{g/dl}$ sau reducerea cu ≥ 4 unități a transfuziilor cu masă eritocitară timp de 8 săptămâni consecutive; 3) creștere a numărului absolut de neutrofile cu 100% sau o creștere a NAN $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Rata de răspuns hematologic a fost de 40% (17/43 pacienți; ÎI 95% 25, 56), cele mai multe au fost răspunsuri la nivelul unui singure linii celulare (13/17, 76%) în timp ce, în săptămâna 12, au existat 3 răspunsuri la nivelul a două linii celulare și 1 răspuns la nivelul a trei linii celulare. Administrarea eltrombopag a fost întreruptă după 16 săptămâni dacă nu a fost observat niciun răspuns hematologic sau independența de transfuzii. Pacienții care au răspuns au continuat terapia într-o fază de prelungire a studiului. Un total de 14 pacienți au intrat în faza de prelungire a studiului. Nouă dintre acești pacienți au obținut un răspuns la nivelul mai multor linii celulare, 4 dintre cei 9 au continuat tratamentul și 5 au redus treptat tratamentul cu eltrombopag și au menținut răspunsul (urmărire mediană: 20,6 luni, interval: 5,7 la 22,5 luni). Restul de 5 pacienți au întrerupt tratamentul, trei din cauza recidivei la vizita din luna 3 a fazei de prelungire.

În timpul tratamentului cu eltrombopag 59% (23/39) dintre pacienți au devenit independenți de transfuziile cu masă trombocitară (28 zile fără transfuzii cu masă trombocitară) și 27% (10/37) au devenit independenți de

transfuziile cu masă eritrocitară (56 zile fără transfuzii cu masă eritrocitară). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă trombocitară la pacienții care nu au răspuns la tratament a fost de 27 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă trombocitară la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 287 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă eritrocitară la pacienții care nu au răspuns la tratament a fost de 29 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă eritrocitară la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 266 zile (mediană).

Peste 50% dintre pacienții care au răspuns la tratament, care erau dependenți de transfuzii la momentul inițial, au prezentat o reducere >80% a necesarului de transfuzii cu masă trombocitară și masă eritrocitară comparativ cu momentul inițial.

Rezultatele preliminare ale unui studiu de susținere (Study ELT116826), un studiu în curs, nerandomizat, de fază II, cu braț unic de tratament, deschis, la pacienți refractari cu AAS, au fost conforme. Datele sunt limitate la 21 din 60 pacienți programați, cu răspunsuri hematologice raportate la 52% dintre pacienți în 6 luni. Răspunsurile la nivelul mai multor linii celulare au fost raportate la 45% dintre pacienți.

Profilul de siguranță

Anemie aplastică severă a pacienți adulți

Siguranța eltrombopag în anemia aplastică severă a fost evaluată într-un studiu deschis, cu braț unic de tratament, (N=43) în care 11 pacienți (26%) au fost tratați timp de >6 luni și 7 pacienți (16%) au fost tratați timp de > 1 an. Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la cel puțin 10% din pacienți au inclus cefalee, amețeală, tuse, durere orofaringiană, rinoree, greață, diaree, durere abdominală, valori serice crescute ale transaminazelor, artralgie, durere la nivelul extremităților, spasme musculare, oboseală și febră.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate mai jos utilizând baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență sunt din studiile la pacienți adulți cu TIP (N=763), studiile la pacienți copii și adolescenți cu TIP (N=171), din studiile la pacienți cu infecție VHC (N=1520), din studiile la pacienți cu AAS (N=43) și din raportări de după punerea pe piață. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții enumerate mai întâi. Categoria corespondentă de frecvență pentru fiecare reacție adverse se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Populația de studiu cu AAS

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Neutropenie, infarct splenic
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Supraîncărcare ferică, apetit alimentar scăzut, hipoglicemie, apetit alimentar crescut
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
	Frecvente	Sincopă
Tulburări oculare	Frecvente	Xeroftalmie, cataractă, icter ocular, vedere încețoșată, vedere afectată, flocoane vitroase
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse, durere orofaringiană, rinoree
	Frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, sângerări gingivale, durere abdominală
	Frecvente	Vezicule la nivelul mucoasei cavității bucale, durere la nivelul cavității bucale, vărsături, disconfort abdominal, constipație, distensie abdominală, disfagie, decolorare a materiilor fecale, umflare a limbii, tulburare a motilității gastro-intestinale, flatulență
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor
	Frecvente	Valori crescute ale bilirubinemiei (hiperbilirubinemie), icter
	Cu frecvență necunoscută	Afectare hepatică indusă de medicament* * Au fost raportate cazuri de afectare hepatică indusă de medicament la pacienții cu TIP și VHC.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Peteșii, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, afecțiuni cutanate, erupții cutanate tranzitorii maculare
	Cu frecvență necunoscută	Depigmentare a pielii, hiperpigmentare a pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare
	Frecvente	Durere de spate, mialgie, durere la nivelul oaselor
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Cromaturie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră, frisoane
	Frecvente	Astenie, edem periferic, stare generală de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Concentrații serice crescute ale creatin fosfokinazei

Descrierea anumitor reacții adverse

Hepatotoxicitate

În studiul de fază 2, cu braț unic de tratament, privind AAS refractară, cu tratament în monoterapie, au fost raportate valori ale ALT sau AST >3 x LSVN concomitent cu valori ale bilirubinemiei totale (indirecte) >1,5 x LSVN la 5% dintre pacienți. Valoarea bilirubinemiei totale >1,5 x LSVN a apărut la 14% dintre pacienți.

Creșterea cantității de reticulină în măduva osoasă

În cadrul studiilor, niciunul dintre pacienți nu a prezentat anomalii medulare relevante clinic sau rezultate clinice care să indice disfuncție medulară. La un număr mic de pacienți cu TIP, tratamentul cu eltrombopag a fost întrerupt din cauza reticulinei medulare.

Anomalii citogenetice

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag cu o doză inițială de 50 mg/zi (crescută la interval de 2 săptămâni până la o doză maximă de 150 mg/zi) (ELT112523), incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 17,1% dintre pacienții adulți [7/41 (din care 4 au prezentat modificări ale cromozomului 7)]. Timpul median în studiu până la apariția unei anomalii citogenetice a fost de 2,9 luni.

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag cu o doză de 150 mg/zi (cu modificări în funcție de etnie sau vârstă, conform indicațiilor) (ELT116826), incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 22,6% dintre pacienții adulți [7/31 (din care 3 au prezentat modificări ale cromozomului 7)]. Toți cei 7 pacienți au prezentat valori citogenetice normale la momentul inițial. Șase pacienți au prezentat o anomalie citogenetică în luna 3 a terapiei cu eltrombopag și un pacient a prezentat o anomalie citogenetică în luna 6.

Neoplazii hematologice

În studiul deschis, cu braț unic de tratament, privind AAS, trei (7%) pacienți au fost diagnosticați cu SMD, după tratamentul cu eltrombopag. În cele două studii în curs (ELT116826 și ELT116643), 1/28 (4%) și 1/62 (2%) pacienți au fost diagnosticați cu SMD sau LMA în fiecare studiu.

PRECIZĂRI SETS PRIVIND MEDICAMENTUL RAMBURSAT CU DCI ELTROMBOPAG

Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, *pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, medicamentul cu DCI ELTROMBOPAG este inclus în Sublista C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie, la **poziția 163**. Pentru această poziție, medicamentul cu DCI ELTROMBOPAG are alocat simbolul „**10” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, **conform contractelor cost-volum încheiate**.*

De asemenea, menționăm că medicamentul cu DCI ELTROMBOPAG este inclus în Sublista C, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P6.17: Purpura trombocitopenică imună idiopatică cronică, la **poziția 2**, având alocat simbolul „**)¹” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Conform O.M.S./C.N.A.S nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, protocolul aprobat pentru DCI ELTROMBOPAG *), pentru tratamentul adulților cu anemie aplastică severă dobândită, este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG*)

*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

„ I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

II. Criterii de includere în tratament

Pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS) care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice și care :

- au fost refractari la terapie imunosupresoare anterioară, sau
- au fost tratați anterior în mod excesiv

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- pacienți cu AAS care prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7

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. Monitorizare și Doze:

• Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.

- 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.
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi
- Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag
- Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată

Ajustarea dozelor:

- Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de $\geq 50,000/\mu\text{l}$.
- La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg.

- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 150 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, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform tabelului.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
< 50000/ μ l după minimum 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi. La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, se crește doza până la 50 mg zilnic înainte de a se crește doza cu 50 mg.
$\geq 50000/\mu$ l la $\leq 150000/\mu$ l	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.
> 150000/ μ l la $\leq 250000/\mu$ l	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.
> 250000/ μ l	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână. Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq 100000/\mu$ l, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

- La pacienții care obțin un răspuns pe trei linii (leucocite, hematii și trombocite), inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%
- Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și valorile hemoleucogramei monitorizate.
- Dacă numărul de trombocite scade la < 30000/ μ l, hemoglobina scade la < 9 g/dl sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) < 0,5 x 10⁹/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficientă anterioară.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă.
- În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din tabelul anterior) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥ 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau ≥ 3 x față de valorile inițiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive sau
- persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
- însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
- însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Necomplianța pacientului.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților adulți originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi • Eltrombopag inhibă UGT1A1 și OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracționare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul inițial al acestora.

- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog."

2. CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Conform OMS nr. 1353/30.07.2022 ce modifică și completează OMS nr. 861/2014, Anexa nr. 2,

I. Metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale privind includerea 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 a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate, etapa A, punctul 2¹:

“2¹.) Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărei medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate.*

*) Pct. 2¹ a fost introdus prin O. nr. 1.353/2020 de la data de 31 iulie 2020”.

Având în vedere depunerea cererii de evaluare de către reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Zentiva SA, faptul că medicamentul cu DCI ELTROMBOPAG (medicamentul de referință cu DC REVOLADE), pentru care există în derulare un contract cost-volum, își va pierde exclusivitatea datelor în data de 15 septembrie 2025 și nu va mai beneficia de protecție în baza brevetului, iar genericul acestuia, medicamentul cu DC TOCIETA îndeplinește condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDMR prin Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate inițiază procedura de evaluare conform Tabelului nr. 9 din Ordinul nr. 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, publicat în M.Of. nr. 471/21.05.2025, prețurile cu amănuntul maximal cu TVA sunt următoarele :

Mărimea ambalajului	REVOLADE 25 mg - Cutie cu blist. PA/Al/PVC/Al x 28 compr. film. (4 ani)	REVOLADE 50 mg - Cutie cu blist. PA/Al/PVC/Al x 28 compr. film. (4 ani)
Concentrație	25 mg	50 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3.765,92	7.460,67
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	134,49	266,45

Prețurile cu amănuntul maximal cu TVA conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. 22839/24.03.2025 și nr. 22840/24.03.2025, sunt următoarele:

Mărimea ambalajului	TOCIETA 25 mg - Cutie cu blist. OPA- Al-PVC/Al x 28 compr. film.	TOCIETA 50 mg - Cutie cu blist. OPA-Al-PVC/Al x 28 compr. film.
Concentrație	25 mg	50 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.439,77	4.808,35
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	87,13	171,72

Calculul costurilor terapiei cu DC TOCIETA

Conform RCP:

Schema terapeutică de inițiere

Administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză de 50 mg o dată pe zi. Pentru pacienții care provin din Asia de Est/Asia de Sud-Est, administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză redusă de 25 mg, o dată pe zi. Tratamentul nu trebuie inițiat când pacienții prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7.

Monitorizarea și ajustarea dozei

Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag. Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. La pacienții tratați cu doza de 25 mg o dată pe zi, aceasta trebuie crescută până la 50 mg zilnic, înainte de creșterea dozei în trepte a câte 50 mg. Nu trebuie depășită o doză de 150 mg zilnic. Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema terapeutică pentru eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform Tabelului 1.

Cost terapie anual: $14 \times 171,72 + 14 \times 2 \times 171,72 + 337 \times 3 \times 171,72 = 180.821,16$ lei

Calculul costurilor terapiei cu DC REVOLADE

Schema inițială de dozare

Administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză de 50 mg o dată pe zi. Pentru pacienții care provin din Asia de Est/Asia de Sud-Est, administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză redusă de 25 mg o dată pe zi. Tratamentul nu trebuie inițiat când pacienții prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7.

Monitorizarea și ajustarea dozei

Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag. Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg. Nu trebuie depășită o doză de 150 mg zilnic. Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform Tabelului 1.

Cost terapie anual: $14 \times 266,45 + 14 \times 2 \times 266,45 + 337 \times 3 \times 266,45 = 280.571,85$ lei

Tabelul 2: Impact bugetar

	TOCIETA	REVOLADE
Cost terapie anual	180.821,16 lei	280.571,85 lei
Impact bugetar (%)	-35,55%	

*Din compararea costului anual al terapiei cu medicamentul generic (Tocieta) față de medicamentul de referință (Revolade) se constată un **impact bugetar negativ** de **-35,55%** pentru indicația terapeutică: „TOCIETA este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapia imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice”.*

Observație

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor, întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

3. PUNCTAJ

Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinesc/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Estimarea impactului bugetar	
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat	65
TOTAL	95

Notă: Cele 65 de puncte au fost acordate în cazul raportului de evaluare a medicamentului cu **DC: Revolade 25 mg comprimate filmate și Revolade 50 mg comprimate filmate (DCI ELTROMBOPAG)** pentru indicația terapeutică: „Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice”, care face obiectul contractului cost-volum încheiat în urma deciziei ANMDMR nr. 459/04.05.2021 de **includere condiționată** în Listă.

4. CONCLUZIE

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC: Tocieta 25 mg comprimate filmate și Tocieta 50 mg comprimate filmate (DCI ELTROMBOPAG)** pentru indicația terapeutică: „TOCIETA este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapia imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice”, întrunește **punctajul de includere necondiționată** 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, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2, „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P3: Programul național de oncologie.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm **eliminarea adnotării cu semnul „Ω”** a medicamentului cu DCI *ELTROMBOPAG* din HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, listat la poziția nr. 163 în cadrul Sublistei C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

Referințe bibliografice:

1. RCP Revolade ([Revolade, INN-eltrombopag](#))
2. RCP Tocieta ([RCP 15331 19.03.24.pdf](#))
3. EPAR Revolade ([Revolade, INN-eltrombopag](#))

Raport finalizat în data de: 03.06.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu