



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ELTROMBOPAG

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste, 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)*

Data depunerii dosarului

23.02.2021

Numărul dosarului

4200

PUNCTAJ: 92



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Eltrombopag

1.2.1. DC: Revolade 25 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Revolade 50 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: B02BX05

1.4. Data eliberării APP: 11 martie 2010

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	25 mg, 50 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie x blister PA/Al/PVC/Al x 28 comprimate filmate

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1468 din 2018, actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Revolade 25 mg comprimate filmate	3.978,54 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Revolade 25 mg comprimate filmate	142,09 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Revolade 50 mg comprimate filmate	7.888,1 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Revolade 50 mg comprimate filmate	281,71 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Revolade:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt	Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$. 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. Pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi. În cazul pacienților originari din Asia (cum sunt	Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi. Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă



refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)	pacienții chinezi, japonezi, taiwanezi, coreeni sau tailandezi), eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi . Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi. 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.	individualizat de către medicul curant. La pacienții nesplectomiizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia. La întreruperea tratamentului, este posibilă reparația trombocitopeniei
--	--	---

Categoriile 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 portală venoasă. 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.

Persoane vârstnice:

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 s-a 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

Pacienți originari din Asia

În cazul pacienților originari din Asia (cum sunt chinezi, japonezi, taiwanezi, coreeni sau tailandezi), 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

Revolade nu este recomandat la copiii cu TIP, cu vârsta sub un an, din cauza datelor limitate privind siguranța și eficacitatea.

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014, pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, în 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 de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi, precum și privind extinderea indicațiilor medicamentelor



corespunzătoare DCI-urilor compensate, la punctul 18 se menționează: « Cererile și documentațiile extinse primite sunt analizate în ordinea priorității, pe baza următoarelor criterii de prioritizare: 1. medicamente care au trecut printr-un proces de evaluare anterior, încheiat cu o decizie de neinclușdere, ca urmare a neîndeplinirii a maximum două criterii, decizia fiind necontestată sau nu a fost modificată ca urmare a soluționării contestației, pentru care DAPP prezintă elemente care întrunesc un punctaj mai favorabil conform prezentei anexe ».

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța sunt publicate 4 rapoarte de evaluare a medicamentului eltrombopag indicat ca terapie pentru trombocitopenie imună primară.

Primul raport de evaluare cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului amintit acordat de către Comisia pentru Transparență la data de 30 iunie 2010. Medicamentul a fost evaluat pentru indicația „*adulti splenectomizati cu purpura trombocitopenica idiopatica autoimuna cronica, refractara la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline). Revolade poate fi considerat ca un tratament de a doua linie la adulti ne-splenectomizati atunci cand este contraindicata interventia chirurgicala*” si beneficiul terapeutic al terapiei cu eltrombopag a fost considerat **important** de către experții francezi. Procentul de compensare propus pentru terapia cu eltrombopag a fost de 65%.

Cel de-al doilea raport de evaluare a medicamentului eltrombopag a fost reevaluare pentru indicația „*adulti splenectomizati cu purpura trombocitopenica idiopatica autoimuna cronica, refractara la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline). Revolade poate fi considerat ca un tratament de a doua linie la adulti ne-splenectomizati atunci cand este contraindicata interventia chirurgicala,*” publicat pe site-ul oficial HAS, cuprinde avizul favorabil rambursării acordat de către Comisia pentru Transparență la data de 4 februarie 2015. Concluzia evaluatorilor francezi a rămas aceeași: **beneficiul terapeutic** aferent terapiei cu eltrombopag pentru pacienții cu trombocitopenie imună primară este **important**.

Cel de-al treilea raport de evaluare cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului amintit acordat de către Comisia pentru Transparență la data de 22 februarie 2017. Medicamentul a fost evaluat pentru indicația „*pacienții cu vârsta de 1 an și mai mari cu purpura trombocitopenică autoimună cronică idiopatică, refractar la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline) si la adulții care nu sunt splenectomizați, fără contraindicație la chirurgie și la copii cu vârsta de peste 1 an*”, si beneficiul terapeutic al terapiei cu eltrombopag a fost considerat **important** de către experții francezi. Procentul de compensare propus pentru terapia cu eltrombopag a fost de 65%.

Cel de-al patrulea raport de evaluare cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului amintit acordat de către Comisia pentru Transparență la data de 5 februarie 2020. Comisia este in favoarea mentinerii includerii pe lista

medicamentelor rambursate de asigurarile nationale si pe lista medicamentelor aprobate pentru utilizarea medicamentului pentru indicatia „ *pacienții cu purpura trombocitopenică autoimună cronică idiopatică cu o durata de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare si refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline)*”, si beneficiul terapeutic al terapiei cu eltrombopag a fost considerat **important** de către experții francezi.

2.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate- NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat la data de 26 octombrie 2018 pe site-ul oficial un raport privind medicamentul eltrombopag pentru indicația purpura trombocitopenică imună cronică (idiopatică) la adulți (TA205). Conform acestui raport eltrombopag **este recomandat ca o opțiune** pentru tratamentul purpura trombocitopenică imună cronică (idiopatică) la adulți, **numai dacă:**

- starea lor este refractară la tratamente active standard și terapii de salvare sau
- boala este severa și prezinta un risc ridicat de sângerare, care necesită cure frecvente de terapie de salvare.

2.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate- SMC

Autoritatea competentă din Scoția a publicat 2 rapoarte de evaluare a medicamentului eltrombopag indicat ca terapie pentru trombocitopenie imună primară.

Primul raport de evaluare conform documentului cu nr. 625/10 publicat pe site-ul instituției scoțiene în data de 9 august 2010. Medicamentul a fost evaluat pentru indicatia „*adulti splenectomizati cu purpura trombocitopenica idiopatica autoimuna cronica,refractara la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline). Revolade poate fi considerat ca un tratament de a doua linie la adulti ne-splenectomizati atunci cand este contraindicata interventia chirurgicala*” si a primit **aviz pozitiv de compensare pentru indicatia evaluata cu restrictie pentru pacientii cu purpura trombocitopenica idiopatica autoimuna cronica simptomatica severa sau cu risc ridicat de sângerare.**

Cel de-al doilea raport de evaluare conform documentului cu nr. 1206-1217 publicat pe site-ul instituției scoțiene în data de 16 ianuarie 2016. Medicamentul a fost evaluat pentru indicația „*pacienți cu purpură trombocitopenică imună cronică (idiopatică), cu vârsta cuprinsa intre 1 an la 17 ani*” a primit aviz pozitiv de compensare pentru indicația evaluată **cu restricție pentru pacienții cu purpură trombocitopenică idiopatică imună cronică simptomatică severă sau cu risc ridicat de sângerare.**



2.2.3.1 ETM bazată pe cost-eficacitate- IQWIG

Raportul de evaluare a medicamentului eltrombopag **nu este publicat** pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania.

2.2.3.2 ETM bazată pe cost-eficacitate- G-BA

Raportul Comitetului Federal Comun privind evaluarea beneficiilor adiționale a eltrombopagului ca terapie pacienții cu vârsta de 1 an și peste, 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), nu este publicat pe site-ul oficial al instituției germane.

Având în vedere că Revolade (Eltrombopag) a fost autorizat prin procedura centralizată prin decizia nr.(2010)1661/11.03.2010 și conform declarației pe proprie răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Eltrombopag, DC Revolade este compensat în Germania începând cu anul 2010 pentru indicația menționată la pct. 1.9.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că DCI Eltrombopag este rambursat în **26** de state membre ale UE. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Cipru, Croatia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, **Germania**, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Malta, **Marea Britanie**, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. COSTUL TERAPIEI

În prezent, medicamentele rambursate pentru tratarea purperei trombocitopenică imună idiopatică cronică., conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizată sunt : Rompiplostin si Eltrombopag, in *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, pozițiile 1 și 2.*

Pentru analiza costurilor solicitantul a ales drept comparator pentru Eltrombopag, medicamentul Romiplostim. Romiplostim există in *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop*



curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, secțiunea C2, având aceeași indicație și adresându-se aceluiași segment populațional, conform OMS 1353/2021 care modifică și completează OMS 861/2014.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a solicitat evaluarea DCI Eltrombopag în indicația menționată la punctul 1.9 conform OMS 861/2014 cu ultimele modificări și completări din 31 iulie 2020.

Având în vedere cele mai sus menționate, Romiplostin este comparator relevant pentru Eltrombopag.

Pentru realizarea analizei comparative a costurilor terapiilor, au fost selectate din Canamed, cu ultima actualizare din 01.07.2021, medicamentele corespunzătoare DCI Eltrombopag și DCI Romiplostin.

Nplate se comercializează sub forma de cutie x 1 flacon x 250 mcg pulbere pentru soluție injectabilă având prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 2.690,65 lei.

Conform RCP Nplate, doza inițială de romiplostim este de 1 mcg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului. Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 mcg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9$ /l. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9$ /l timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună, iar ajustările corespunzătoare ale dozei trebuie efectuate în conformitate cu tabelul pentru ajustarea dozei, în scopul de a menține numărul de trombocite în limitele recomandate. Doza maximă săptămânală de 10 mcg/kg nu trebuie depășită.

Pentru un pacient de 70 kg, tratamentul pentru o luna de zile cu Nplate doza maxima este de 32.287,80 lei.

Pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani - doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi. În cazul pacienților originari din Asia (cum sunt pacienții chinezi, japonezi, taiwanezi, coreeni sau tailandezi), eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani- doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi.

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.

Costul lunar cu doza zilnică minimă este 4.262,7 lei. Costul lunar cu doza maximă este 12.714,26 lei. Costul mediu lunar al terapiei este 8.451,54 lei¹.

Din comparația costurilor lunare ale celor două tratamente cu Eltrombopag și Romiplostim se constată că prețul tratamentului lunar pentru Eltrombopag este mai mic de aproximativ 60,62% față de prețul tratamentului lunar cu Romiplostim, iar conform OMS 861/2014 medicamentul Eltrombopag are un impact bugetar negativ, față de comparator.

¹ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/



5. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1. HAS- beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2. NICE-cu restricții comparativ cu RCP SMC - cu restricții comparativ cu RCP	7
3. IQWIG/G-BA- rapoarte nepublicate	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE -26 state	25
-	
4. Costul terapiei	
impactul bugetar negativ față de comparator	30
TOTAL	92

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Eltrombopag, indicat pentru *tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste, 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)*, **întrunește punctajul de admitere 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.

Raport finalizat la data de : 01.07.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu