



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ELTROMBOPAG

INDICAȚIE: *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*

Data depunerii dosarului

30.09.2020

Număr dosar

15521

PUNCTAJ: 65



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: 25 august 2015

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. 1165 din 2020, 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	281.72 lei

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

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
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	Administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză de 50 mg o dată pe zi. Pentru pacienții care provin din Asia, 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. 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	Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă. Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată. În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea



stem hematopoietice.	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.	terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară.
----------------------	---	--

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 valorile hemoleucogramei monitorizate. Dacă numărul de trombocite scade la $<30000/\mu\text{l}$, 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 anterioară.

Categorii 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:

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 la pacienții cu anemie aplastică severă 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, 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.

Persoane vârstnice:

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

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.

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 2 rapoarte de evaluare a medicamentului eltrombopag indicat ca terapie pentru anemia aplastică severă.

Primul raport de evaluare cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului amintit acordat de către Comisia pentru Transparență la data de 7 septembrie 2016. În raport sunt precizate concentrațiile de 25 mg și 50 mg aferente medicamentului evaluat cu forma farmaceutică comprimat filmat. Beneficiul terapeutic asociat terapiei cu eltrombopag a fost considerat **important** de către experții francezi. Evaluarea s-a axat pe rezultatele unui singur studiu clinic de fază II, cu design deschis și protocol ELT112523. Procentul de compensare propus pentru terapia cu eltrombopag a fost de 65%.

În raportul publicat se menționează că nu există niciun medicament comparator pentru eltrombopag.



Poziția în strategia terapeutică

Anemia aplastică severă este caracterizată prin prezența pancitopeniei, cu impact semnificativ asupra prognosticului vital datorită asocierii unui risc crescut de infecții și hemoragii. În contextul unei anemii aplastice severe dobândite, revolade (eltrombopag) s-a dovedit a fi un tratament fără intenție curativă, ocupând un loc limitat în strategia terapeutică, fiind destinat pacienților adulți refractari la tratamentul imunosupresor anterior sau pretratați excesiv și pentru care nu este indicat transplantul allogen. În prezența anomaliilor citogenetice ale cromozomului 7, tratamentul cu revolade (eltrombopag) nu trebuie inițiat.

Cel de-al doilea raport de evaluare a medicamentului eltrombopag cu indicația anemia aplastică severă publicat pe site-ul oficial HAS, cuprinde avizul favorabil rambursării acordat de către Comisia pentru Transparență la data de 14 decembrie 2016. Concluzia evaluatorilor francezi a rămas aceeași: **beneficiul terapeutic** aferent terapiei cu eltrombopag pentru pacienții cu anemie aplastică severă este **important**. Raportul beneficiu/risc a fost considerat moderat de către experții francezi, având în vedere calitatea slabă a dovezilor privind eficacitatea pe termen scurt a terapiei cu eltrombopag precum și a profilului de siguranță aferent.

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 27 ianuarie 2016 pe site-ul oficial un raport privind medicamentul eltrombopag cu indicația tratament pentru anemia aplastică severă (TA382). Conform acestui raport **nu a fost emisă nicio recomandare de rambursare** a medicamentului amintit, întrucât nu a fost depusă nicio solicitare de evaluare din partea companiei Novartis. Imposibilitatea de a dezvolta o analiză relevantă clinic sau cost-eficace a reprezentat argumentul invocat de către reprezentanții companiei Novartis privind absența intenției de a depune dosar pentru evaluarea tehnică.

Autorizația de introducere pe piață a medicamentului eltrombopag pentru terapia anemiei aplastice severe a fost acordată în baza unui studiu clinic unicentric, cu design deschis, care a înrolat un număr mic de pacienți (n=43). Criteriul primar de evaluare (rata de răspuns) a fost evaluat după 3 luni de tratament, iar corelația dintre acesta și obiectivele pe termen lung nu a putut fi stabilită. Toți acești factori au limitat efectuarea unei analize clinice robuste sau cost-eficace care să justifice rambursarea eltrombopagului ca terapie pentru anemia aplastică severă.

2.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Autoritatea competentă din Scoția **nu recomandă** utilizarea în regim compensat a terapiei cu eltrombopag pentru pacienții cu anemie aplastică dobândită, conform documentului cu nr. 1164/16 publicat pe site-ul instituției scoțiene în data de 13 iunie 2016. Avizul nefavorabil rambursării s-a datorat absenței solicitării evaluării tehnice.



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 pentru indicația menționată la pct. 1.9.

2.2.3.2 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Raportul Comitetului Federal Comun privind evaluarea beneficiilor adiționale a eltrombopagului ca terapie pentru anemia aplastică severă, 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 iar la introducerea indicației menționate aceasta a fost compensată automat.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Eltrombopag este rambursat în **18** state membre ale Uniunii Europene in indicația de la pct 1.9. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Spania si Ungaria.

4. TRATAMENTUL ÎN ANEMIA APLASTICĂ SEVERĂ

Conform publicației Institutului Oncologic "Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, Secția Hematologie, intitulate „*Protocoale de diagnostic si tratament în hematologie,*” apărută sub redactia Conf. Dr Andrei Cucuianu în anul 2014, recomandările de tratament pentru anemia aplastică (AA) severă și foarte severă sunt:

- „*pentru pacienți <20 ani cu donator familial complet compatibil: transplant de celule hematopoietice. Se recomandă transplant de măduvă. Reducerea la minimum a transfuziilor de eritrocite si trombocite, iar donatorii familiari de sânge se exclud pentru reducerea sensibilizării.*
- *pentru pacienți <20 ani fără donator familial complet compatibil: tratament imunosupresiv. În caz de rezistență la tratamentul imunosupresor transplant nonfamilial compatibil.*
- *pentru pacienți între 20-50 ani: tratamentul în schimbare datorită reducerii incidenței și severității GVHD în programele actuale de transplant.*



- *În cazul pacienților fără comorbidități și cu stare perfectă și cu donatori complet compatibili familiali se recomandă transplant medular. În lipsa donatorilor sau la pacienții neeligibili pentru transplant, tratamentul de elecție este imunosupresiv.*

Tratamentul imunosupresiv este reprezentat de:

1. Globulina anti-timocitara (ATG): Există 2 preparate: ATG de cal (LymphoglobulineR) și ATG de iepure (ThymoglobulineR). În prezent, în Europa nu se găsește decât ATG de iepure.

+ Lymphoglobuline 15-40 mg/kg/zi, perfuzie ≥6h, pe cateter central, zilele 1-4, sau

+ Thymoglobuline 2,5-3,5 mg/kg, perfuzie ≥6h, pe cateter central, zilele 1-5*

În general, ATG de iepure (Thymoglobuline) se administrează câte 1fl/10kg/zi - doză minimă.

2. Metilprednisolon 1 mg/kg/zi, iv, sau Dexametazonă 0.15mg/kg/zi, zilele 1-14, apoi cu reducerea dozei până în ziua 28

3. G-CSF 5 microg/kg/zi, subcutanat, zilele 1-5 (sau prelungit în funcție de severitatea leucopeniei, la decizia medicului)

4. Ciclosporina A, 5 mg/kg/zi, po, 6 luni, apoi se reduce cu 10% din doză/săptămână. Doza se ajustează și în funcție de valoarea ciclosporiniei (menținerea ciclosporiniei minime între 200-400ng/ml).

În cazul recidivei/lipsei de răspuns la tratament imunosupresiv se recomandă:

1. pentru pacienții <50 ani, cu donator identic neînrudit sau parțial identic înrudit eligibil →allotransplant

2. pentru pacienții >50 ani, fără donator sau neeligibil:

a. al doilea tratament imunosupresiv (ATG+CSA). A doua cură de ATG se face la >3luni de la prima cură. Ideal ar trebui făcut al doilea tratament cu ATG cu preparatul alternativ: Lymphoglobuline (ATG de cal) dacă tratamentul inițial a fost cu Thymoglobuline (ATG de iepure) și invers. În practică, data fiind absentă la data redactării în Europa a ATG de cal, al doilea tratament se va face tot cu ATG de iepure.

b. doze mari de ciclofosfamidă (CPM) + ciclosporina:

- CPM 30mg/kg, IV, timp de 1h, zilele 1-4

- Mesna 30mg/kg, IV, (împartită în 4 doze, administrate cu 30min înainte CPM și după 3, 6, 8h) zilele 1-4

- G-CSF 5ug/kg zilele 6+, până la neutrofile>1500/mm³

- Ciclosporina, începând din ziua 11, timp de 6 luni, apoi reducerea treptată a dozelor. Se începe cu 3mg/kg apoi se ajustează doza în funcție de valoarea ciclosporiniei.

d. Alte tratamente în curs de verificare în trialuri clinice sunt reprezentate de:

- alemtuzumab



- alemtuzumab + ciclosporina
- analogi de receptori de trombopoietina.

Tratamentul suportiv include:

1. Transfuzii de sange (de preferinta cu produse iradiate) cu scopul de a mentine Tr 10-20000/ul si Hb >7g/dl
2. Profilaxie antibiotica: chinolona + antifungic
3. Tratamentul neutropeniei febrile.

NU factori de crestere (EPO, G-CSF) ca si tratament pur suportiv. G-CSF se administreaza doar in cadrul schemelor de tratament imunosupresiv cu ATG sau CPM. ,,

Conform articolului intitulat „Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic Anaemia,, cu autorii Sally B. Killick et all., publicat în data de 16 noiembrie 2015 în revista *British Journal of Haematology* din anul 2016, terapiile recomandate în cazul anemiei aplastice sunt:

- ATG de cal (ATG-ATGAM) + ciclosporină (Grad 1A) = prima linie de tratament imunosupresiv (Grad 1A).
- al doilea ciclu de terapie cu ATG este indicat în situația în care s-a înregistrat recădere după administrarea primului ciclu (Grad 1A)
- monoterapia cu ciclosporină sau cu oxymetholonă reprezintă alternative pentru pacienții vârstnici (Grad 1B):
- pentru pacienți vârstnici neeligibili pentru terapia cu imunosupresoare sau care nu tolerează se recomandă cel mai bun tratament suportiv (Grad 1C);
- eltrombopag este recomandat pacienților vârstnici 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 (Grad 2B).

Terapia imunosupresoare este indicată pacienților cu anemie aplastică non-severă, severă și foarte severă care nu au donator compatibil precum și pacienților cu anemie aplastică severă și foarte severă cu vârste >35-50 ani (Grad 1A);

5.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Un inventar complet al bolilor rare din Europa, este publicat pe site-ul Orphanet sub forma unei liste. Datat ianuarie 2020, documentul intitulat *List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order*, menționează anemia aplastica printre afecțiunile încadrate ca boli rare, având atribuit numărul **ORPHA 182040**.



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 - raport publicat cu aviz negativ rambursării SMC - raport nepublicat	0
3. IQWIG/G-BA- rapoarte nepublicate, DCI autorizat în anul 2010	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE -18 state	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
TOTAL	65 de puncte

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Eltrombopag, indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită 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, întrunește punctajul de admitere **conditionata** 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 : 04.05.2021

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