



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ELTROMBOPAG

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)

Data depunerii dosarului

29.06.2023

Numărul dosarului

20323

Actualizare protocol terapeutic





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 Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 publicat în M.Of. Nr. 957/23.10.2023:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Revolade 25 mg comprimate filmate	3.433,53 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Revolade 25 mg comprimate filmate	122,62 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Revolade 50 mg comprimate filmate	6.796,20 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Revolade 50 mg comprimate filmate	242,72 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 adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)	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



pacienții chinezi, japonezi, taiwanezi, coreeni sau tailandezi),
eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată
pe zi .

individualizat de către medicul
curant. La pacienții
nesplenectomiți, trebuie
inclusă o evaluare privind
splenectomia. La întreruperea
tratamentului, este posibilă
reapariția 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.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Afliberceptum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 163 notat cu simbolul **Ω care arată că prescrierea se face pe baza protocoalelor terapeutice și în baza contractului cost-volum.



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.

3. Monitorizarea tratamentului:



- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).
- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.
- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe.
- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- 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.
- Eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- 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
- Prezența de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Considerații speciale

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului, este posibilă reparația trombocitopeniei.



- 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

- 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. Copii

I. Indicația terapeutică

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 refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, 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 (Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani).**



• **Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi (Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani).**

• 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
$< 50000/\mu\text{l}$ 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.
$> 150000/\mu\text{l}$ 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.
$> 250000/\mu\text{l}$	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.

3. Monitorizarea tratamentului:

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
- Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).
- Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.
- Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe.
- Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- 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.
- Eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate _
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
- Prezența de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Considerații speciale

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi
- La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.
- 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
- 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 medicii pediatri, cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologieoncologie pediatrică.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la Ordinul 861/2014 . Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Eltrombopag prin includerea unui grup populațional nou. Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de pacienții adulți cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

3. CREAREA ADRESABILITĂȚII PENTRU PACIENȚI



În cererea de variație depusă la Agenția Europeană a Medicamentului și soluționată în anul 2022 (fiind publicată de EMA la data de 14.10.2022), Novartis a propus modificarea formulării indicației: extinderea indicației pentru a include tratamentul pacienților adulți cu trombocitopenie imuna primară (TIP) care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline), indiferent de timpul de la diagnosticul inițial, a fost solicitată de Novartis pe baza unei analize ad-hoc a studiului TAPER (CETB115J2411); studiu de faza II în curs de desfășurare, open-label, prospectiv, studiu cu un singur braț la pacienții adulți cu TIP care sunt refractari sau recidivați după corticosteroizi în prima linie. În consecință, secțiunile 4.1 și 5.1 din RCP au fost actualizate.

În respectiva aplicație de variație, DAPP a propus modificarea declarației de indicație TIP pentru a elimina termenul "cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnostic" **pentru a permite pacienților adulți cu TIP care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu, corticosteroizi, imunoglobuline) să fie tratați cu eltrombopag după tratamentul de prima linie, indiferent de timpul de la diagnosticul inițial.**

Eficacitate și siguranță clinică

TAPER (CETB115J2411) este un studiu de fază II, cu braț unic de tratament, care a inclus pacienți cu TIP, tratați cu eltrombopag după eșecul tratamentului de primă intenție cu corticosteroizi, indiferent de timpul trecut de la diagnosticare. În studiu a fost înrolat un total de 105 pacienți care au început administrarea tratamentului cu eltrombopag cu 50 mg o dată pe zi (25 mg o dată pe zi pentru pacienții originari din Asia de Est/Sud-Est). Doza de eltrombopag a fost ajustată în perioada de tratament pe baza numărului de trombocite, cu scopul de a atinge un număr de trombocite de $\geq 100\ 000/\text{ul}$.

A fost efectuată o analiză ad-hoc la $n=105$ pacienți în funcție de timpul trecut de la diagnosticarea TIP, pentru a evalua răspunsul timpuriu la eltrombopag la patru categorii cu durată diferită a TIP (TIP nou diagnosticată 12 luni). 49% dintre pacienți ($n=51$) au avut un diagnostic TIP de 12 luni.

Până la data centralizării (22 octombrie 2021), pacienții au fost expuși la eltrombopag pentru o perioadă mediană (Q1-Q3) de 6,2 luni (2,3-12,0 luni). Numărul median de trombocite (Q1-Q3) la momentul inițial a fost de 16 000/ul (7 800-28 000/ul).

Răspunsul numărului de trombocite (definit ca număr de trombocite $\geq 50\ 000/\text{ul}$ cel puțin o dată până în Săptămâna 9, fără terapie de salvare) a fost atins la 84% (ÎI 95%: 71% la 93%) dintre pacienții nou diagnosticați cu TIP, 91% (ÎI 95%: 70% la 99%) și 94% (ÎI 95%: 73% la 100%) dintre pacienții cu TIP persistentă (și anume, cu diagnostic TIP de 3 la <6 luni, respectiv 6 la ≤ 12 luni) și 87% (ÎI 95%: 60% la 98%) dintre pacienții cu TIP cronică.

Rata răspunsului complet, definit ca număr de trombocite $\geq 100\ 000/\text{ul}$ cel puțin o dată până în Săptămâna 9, fără terapie de salvare, a fost de 75% (ÎI 95%: 60% la 86%) dintre pacienții nou diagnosticați cu TIP, 76% (ÎI 95%: 53%



la 92%) și 72% (Î 95%: 47% la 90%) dintre pacienții cu TIP persistentă (diagnostic ITP de 3 la <6 luni, respectiv 6 la ≤12 luni) și la 87% (Î 95%: 60% la 98%) dintre pacienții cu TIP cronică.

La evaluarea conform Scalei sângerarilor a OMS, procentajul de pacienți cu TIP nou diagnosticată și persistentă, fără hemoragie, în Săptămâna 4, a variat între 88% și 95% comparativ cu 37% și 57% la momentul inițial. Pentru pacienții cu TIP cronică, procentajul a fost de 93% comparativ cu 73% la momentul inițial.

Siguranța eltrombopag este dovedită de acest studiu, în toate categoriile de TIP.

CHMP a considerat variația solicitată ca fiind acceptabilă și astfel a recomandat prin consens aprobarea variației la termenii autorizației de punere pe piața și modificarea indicației terapeutice pentru ca aceasta să reflecte durata bolii. Pe cale de consecință a fost modificat și Rezumatul Caracteristicilor Produsului în mod corespunzător.

4.RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că DCI Eltrombopag este rambursat în 6 state membre ale UE și Marea Britanie. Acestea sunt: Bulgaria,, Spania, Republica Cehă, , Germania, Grecia și Marea Britanie .

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Eltrombopag cu indicația „**tratamentul pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)**” întrunește criteriile de **adăugare** 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.

6.RECOMANDĂRI



Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Eltrombopag 25 mg și 50 mg comprimate filmate cu adăugarea segmentului populațional , pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

Raport finalizat la data de :06.11.2023

Referințe bibliografice :

- 1.RCP Eltrombopag (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157242/anx_157242_ro.pdf)
- 2.O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.
- 3.H.G. Nr. 720/2008 republicată
- 4.O.M.S. 564/2021 , actualizat.

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

