



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: ELTROMBOPAG**

**INDICAȚIE: TRATAMENTUL PURPUREI TROMBOCITOPENICE IMUNE (IDIOPATICE) CRONICE LA PACIENȚII CU VÂRSTA DE 1 AN ȘI PESTE, CARE SUNT REFRACTARI LA ALTE TRATAMENTE (DE EXEMPLU CORTICOSTEROIZI, IMUNOGLOBULINE)**

Data depunerii dosarului	20.06.2017
Numărul dosarului	27370

#### **Recomandare:**

- **Actualizarea protocolului terapeutic pentru eltrombopag prin includerea pacienților adulți nesplenectomizați care nu prezintă contraindicații pentru tratamentul chirurgical**
- **Elaborarea unui protocol terapeutic pentru eltrombopag destinat populației pediatrice**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Eltrombopag  
1.2.1. DC: Revolade 25 mg  
1.2.2. DC: Revolade 50 mg  
1.3. Cod ATC: B02BX05  
1.4. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda  
1.5. Tip DCI: cunoscut  
1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

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

- 1.8. Preț conform CaNaMed ediția din martie 2017, actualizat, ce include amendamentul din 01 februarie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Revolade 25 mg	3,978.54 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Revolade 25 mg	142.09 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Revolade 50 mg	7,888.10 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Revolade 50 mg	281.71 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Revolade [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<b>Revolade este indicat pentru tratamentul purperei trombocitopenice imune (idiopatic) (PTI) cronice la pacienții cu vârsta de 1 an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).</b>	<p>Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite <math>\geq 50000/\mu\text{l}</math>. 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.</p> <p><b><u>Pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani</u></b></p> <p>Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi. În cazul pacienților originari din Asia de Est (cum sunt pacienții chinezi, japonezi, taiwanezi, coreeni sau tailandezi), eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).</p> <p><b><u>Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani</u></b></p> <p>Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi.</p>	Continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.



Informații suplimentare din RCP Revolade:

Monitorizarea și 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.

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. Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.

**Tabelul 1: Ajustarea dozei de eltrombopag la pacienți cu PTI**

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

- ◆ - 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.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru 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 individualizat de către medicul curant. La pacienții nesplectomizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.

### 1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr.720/2008 modificată și completată cu ultimul amendament din data de 23 martie 2018, medicamentul eltrombopag este menționat pe SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc.

Pentru indicația de purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică, sunt rambursate în România, 4 medicamente. Două dintre ele, incluse pe SUBLISTA C, sunt prezentate în tabelul următor. Celelalte 2 medicamente sunt reprezentate de dexamethasonă și prednison și se regăsesc pe SUBLISTA B aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință.



**Tabel 1: Medicamente compensate pentru tratarea PTI**

P6.17: Purpura trombotopenică imună cronică la adulții splenectomizați și nesplenectomizați		
1	Romiplostim**1	B02BX04
2	Eltrombopag**1Ω	B02BX05

Precizăm că tratamentul cu medicamentul eltrombopag (notat cu Ω în H.G. 720/2008) se efectuează în baza contractului cost-volum încheiat.

Conform informațiilor prezentate în „Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008,, act publicat în Monitorul oficial în anul 2017, medicamentul eltrombopag este rambursat în următoarele condiții:

#### **I. Indicația terapeutică:**

1. Eltrombopag este indicat pentru tratamentul adulților cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică splenectomizați care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. Eltrombopag poate fi luat în considerare în tratamentul de linia a doua al adulților nesplenectomizați pentru care tratamentul chirurgical este contraindicat.

#### **II. Criterii de includere în tratament:**

1. pacienți adulți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) (PTI) cronică splenectomizați care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).
2. tratamentul de linia a doua al adulților nesplenectomizați pentru care tratamentul chirurgical este contraindicat.

#### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

#### **IV. Tratament**

##### **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  $\geq 50000/\mu\text{l}$ . Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar.
- ◆ doza uzuală inițială la persoane cu PTI este de un comprimat de 50 mg Eltrombopag pe zi. Dacă pacientul provine din Asia de Est (pacienți chinezi, japonezi, taiwanezi, tailandezi sau coreeni) poate fi necesar să înceapă tratamentul cu o doză mai mică, de 25 mg.



#### **Administrare:**

- se înghite comprimatul întreg, cu apă
- cu 4 ore înainte de a lua Eltrombopag și timp de 2 ore după ce se administrează Eltrombopag: nu se consumă nimic din următoarele:
  - ✓ produse lactate, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată
  - ✓ lapte sau cocteiluri de lapte, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă
  - ✓ antiacide, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac
  - ✓ unele suplimente cu minerale și vitamine, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc ;
- dacă se consumă, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul pacientului.
- administrarea medicamentului se va face imediat ce s-a amestecat pulberea cu apă. Dacă nu se va administra în maximum 30 minute, va trebui preparată o nouă doză.

#### **Ajustarea dozelor:**

- ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- 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 PTI. Doza medicamentelor pentru PTI administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

Înainte de inițierea tratamentului

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite, frotiu din sange periferic)
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- la pacienții nesplectomizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia.

Periodic (ritmicitate stabilită de medic):

- control oftalmologic pentru cataractă
- hemoleucograma completa (inclusiv numărul de trombocite și frotiu din sange periferic) repetată la anumite intervale de timp.
- examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubina), feritina (sau sideremie și CTLF),
- în caz de asociere interferon cu Eltrombopag se va monitoriza apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după oprirea tratamentului cu Eltrombopag.
- monitorizarea cardiacă

#### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

- dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după patru 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 individualizat de către medicul curant.



- funcția hepatică trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului și apoi periodic; tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq 3 \times$  LSVN la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3 \times$  față de valorile inițiale la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni sau
  - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
  - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică.
- la întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei.

## **VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).

Conform aceluiași Ordin cu nr. 1.301/500/2008, criteriile de includere și excludere din tratamentul cu romiplostinum, sunt următoarele:

### **I. Criterii de includere**

- ◆ Romiplostim este considerat tratament de linia a doua la pacienții adulți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)

### **II. Criterii de excludere**

- ◆ Insuficiența hepatică
- ◆ Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

## **1.11. Populația țintă conform legislației actuale**

- ★ pacienți care respectă criteriile de includere și excludere pentru tratamentul cu eltrombopag, prevăzute în Ordinul nr. 1301/500/ 2008

## **1.12. Opțiunile terapeutice pentru purpura trombocitopenică imună recomandate de ghidul internațional de tratament**

Conform ghidului Societății Americane de Hematologie publicat în anul 2011 în revista Blood, pentru fiecare din următoarele situații opțiunile de tratament sunt particularizate:



## A. Copii nou diagnosticați cu purpura trombocitopenică imună

### ■ Abordare terapeutică inițială:

- ◆ pentru copii fără sângerări sau care prezintă sângerări medii (definite ca manifestări cutanate-peteșii sau echimoze) trebuie monitorizat numărul de trombocite (recomandare de grad 1B)

### ■ Abordare terapeutică farmacologică inițială:

- pentru pacienții copii și adolescenți care necesită tratament, o singură doză de Ig iv. (0,8-1 g / kg) sau o cură scurtă de corticosteroizi se utilizează ca tratament de primă linie (recomandare de grad 1B)
- Ig iv. poate fi utilizată dacă se dorește o creștere mai rapidă a numărului de trombocite (recomandare de gradul 1B)
- tratamentul cu Ig anti-D nu este recomandat copiilor cu un nivel scăzut al hemoglobinei datorat sângerării sau cu semne de hemoliză autoimună (recomandare de grad 1C)

### ■ Sugerție:

- o doză unică de Ig anti-D poate fi utilizată ca tratament de primă linie în cazul pacienților Rh-pozitivi, nesplenectomizați, care necesită tratament (recomandare de grad 2B)

## B. Copii diagnosticați cu purpura trombocitopenică imună care nu răspund la tratament

### ■ Tratamente de linia a doua:

- Rituximab trebuie luat în considerare pentru copii sau adolescenți cu purpura trombocitopenică imună care prezintă sângerări semnificative continue, în pofida tratamentului cu Ig iv., Ig anti-D sau cu doze convenționale de corticosteroizi (recomandare de grad 2C).
- Rituximab poate fi, de asemenea, considerat o alternativă la splenectomie la copii și adolescenți cu purpura trombocitopenică imună cronică sau la pacienții care nu răspund favorabil la splenectomie (recomandare de grad 2C).
- Dexametazona cu doze mari poate fi luată în considerare la copii sau adolescenții cu purpura trombocitopenică imună care prezintă sângerări semnificative continue, în pofida tratamentului cu Ig iv., Ig anti-D sau cu doze uzuale de corticosteroizi (recomandare de grad 2C).
- Dexametazona administrată în doze mari poate fi, de asemenea, considerată o alternativă la splenectomie la copii și adolescenții cu purpura trombocitopenică imună cronică sau la pacienții care nu răspund favorabil la splenectomie (recomandare de grad 2C).

### Splenectomia - pentru purpura trombocitopenică imună persistentă sau cronică sau care nu răspunde la măsurile inițiale

#### ■ Recomandări:

- Splenectomia se recomandă pentru copii și adolescenții cu purpura trombocitopenică imună cronică sau persistentă, care prezintă sângerări semnificative sau persistente și lipsa de reacție sau intoleranță la alte terapii precum corticosteroizi, Ig iv. și Ig anti-D și/sau care au nevoie de o îmbunătățire a calității vieții (recomandare de grad 1B)

#### ■ Sugerție:

- Splenectomia sau alte intervenții care asociază complicații potențial grave trebuie să fie întârziate timp de cel puțin 12 luni, cu excepția cazului în care se asociază boala severă definită de Grupul de Lucru Internațional ca neresponsivă la alte măsuri terapeutice sau cu impact asupra calității vieții (recomandare de grad 2C)



## B. Adulți nou diagnosticați cu purpură trombocitopenică imună

### **Sugestie:**

● Tratamentul trebuie administrat pacienților nou diagnosticați, care prezintă un număr de trombocite  $< 30 \times 10^9/L$  (recomandare de grad 2C).

### **Tratamentul de primă linie:**

#### **Sugestii:**

- Curele mai lungi de corticosteroizi sunt preferate în locul curelor mai scurte de corticosteroizi sau Ig iv., ca tratament de primă linie (recomandare de grad 2B).
- Ig iv. poate fi utilizată în asociere cu corticosteroizi când este necesară o creștere rapidă a numărului de trombocite (recomandare de grad 2B).
- În cazul existenței contraindicațiilor pentru administrarea corticosteroizilor, prima linie de tratament este reprezentată de Ig iv. sau Ig anti-D (recomandare de grad 2C)
- Dacă se utilizează Ig iv., doza inițială trebuie să fie 1 g/kg, ca doză unică. Această doză poate fi repetată dacă este necesar (recomandare de grad 2B)

## Tratamentul pacienților refractari sau care recidivează, după administrarea inițială de corticosteroizi

### **Recomandări:**

- Splenectomia se recomandă pentru pacienții care au prezentat eșec la terapia cu corticosteroizi (recomandare de grad 1B)
- Agoniștii receptorilor de trombopoietină sunt recomandați pacienților cu risc de sângerare care recidivează după splenectomie sau care prezintă contraindicații la splenectomie și au prezentat eșec la altă terapie administrată anterior (recomandare de grad 1B)

### **Sugestii:**

- Agoniștii receptorilor trombopoietinei pot fi luați în considerare la pacienții cu risc de sângerare, care au prezentat eșec după administrarea unei linii de terapie ca de exemplu corticosteroizi sau Ig iv. și la care nu s-a practicat splenectomia (recomandare de grad 2C).
- Rituximab poate fi luat în considerare la pacienții cu risc de sângerare care au prezentat eșec după administrarea unei linii de terapie ca de exemplu corticosteroizi, Ig iv. sau după splenectomie (recomandare de grad 2C).

## Tratamentul purperei trombocitopenice imune după splenectomie

### **Recomandări:**

- La pacienții asimptomatici după splenectomie, care au număr de trombocite  $> 30 \times 10^9/L$  nu se recomandă tratamente ulterioare (recomandare de grad 1C).

## Tratamentul purperei trombocitopenice imune în timpul sarcinii

### **Recomandări:**

- Pacientele gravide care necesită tratament pentru PTI primesc fie corticosteroizi, fie Ig iv. (recomandare de grad 1C).





Fiecare medicament indicat pentru purpura trombocitopenică imună, prezintă anumite caracteristici. Acestea sunt prezentate în tabelul următor:

**Tabel 1: Timpul până la obținerea răspunsului terapeutic, durata răspunsului și timpul de răspuns estimat**

Timpul până la obținerea răspunsului terapeutic	Perioada de la inițierea tratamentului până la obținerea răspunsului sau a răspunsului complet		
Durata răspunsului	Perioada de timp de la răspunsul complet sau răspunsul la tratament și până la pierderea răspunsului complet sau a răspunsului la tratament Măsurat ca parte a timpului cumulată petrecută ca răspuns complet sau ca răspuns în timpul perioadei de monitorizare		
Timpul de răspuns estimat	Tipul de tratament	Răspuns inițial, zile	Valoarea maximă a răspunsului, zile
	Ig anti-D	1-3	3-7
	Azathioprină	30-90	30-180
	Danazol	14-90	28-180
	Dexametazonă	2-14	4-28
	Eltrombopag	7-28	14-90
	Ig iv	1-3	2-7
	Prednison	4-14	7-28
	Rituximab	7-56	14-180
	Romiplostim	5-14	14-60
	Splenectomie	1-56	7-56
	Vinblastină	7-14	7-42
Vincristină	7-14	7-42	

Recomandările Grupului Internațional de Lucru privind definițiile răspunsului la tratament sunt redată în tabelul 2.



**Tabel 2: Tipuri de răspuns la terapiile indicate pentru purpura trombocitopenică imună**

<b>Răspuns complet</b>	Număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$ măsurat în 2 rânduri la distanță de 7 zile și absența sângerării
<b>Răspuns</b>	Număr de trombocite $\geq 30 \times 10^9/L$ și o creștere mai mare de 2 ori a numărului de trombocite față de valoarea inițială, măsurat de 2 ori la o distanță de 7 zile și absența sângerării
<b>Fără răspuns</b>	Număr de trombocite $\geq 30 \times 10^9/L$ sau o creștere mai mică de 2 ori a numărului de trombocite față de valoarea inițială sau prezența sângerării. Numărul de trombocite trebuie măsurat de 2 ori, cu o distanță între măsurători de peste 1 zi
<b>Pierderea răspunsului complet</b>	Număr de trombocite $< 100 \times 10^9/L$ , măsurat de 2 ori cu o distanță între măsurători de peste 1 zi și/sau prezența sângerării
<b>Pierderea răspunsului</b>	Număr de trombocite $< 30 \times 10^9/L$ sau o creștere mai mică de 2 ori a numărului de trombocite față de valoarea inițială sau prezența sângerării. Numărul de trombocite trebuie măsurat de 2 ori, cu o distanță între măsurători de peste 1 zi

Amintim că medicamentul eltrombopag este un agonist al receptorilor tromboepoetinei.

Recomandările ghidului american menționează tratamentul cu agoniști ai receptorilor tromboepoetinei doar în cazul adulților. În acest context, precizăm că Agenția Europeană a Medicamentului a aprobat extinderea de indicație pentru eltrombopag prin includerea populației pediatrice, în anul 2016.

În decursul anului 2018, este așteptată publicarea unui nou ghid de terapie pentru purpura trombocitopenică imună, elaborat de către Societatea Americană de Hematologie.

În anul 2017 a fost publicat în revista *Pharmacy and Therapeutics* articolul intitulat „*Clinical Practice Updates in the Management Of Immune Thrombocytopenia*”. Conform acestui articol,

- tratamentele indicate de primă intenție pentru purpura trombocitopenică imună în cazul pacienților adulți sunt:

1. prednison (doza zilnică: 0,5-2,0 mg/kg pentru 3-4 săptămâni; răspuns inițial/răspuns maximal= 4-14 zile/7-28 zile; rata de răspuns =70-80%)
2. dexamethasonă (40 mg zilnic timp de 4 zile consecutive doză administrată la fiecare 2-4 săptămâni, 1-4 cicluri terapeutice; răspuns inițial/răspuns maximal= 2-14zile/4-28 zile; rata de răspuns= 90%)
3. imunoglobulină intravenoasă (1g/kg zilnic pentru 1-2 zile; răspuns inițial/răspuns maximal= 1-3 zile/2-7 zile; rata de răspuns= 85 %)
4. imunoglobulină anti-D (50-75mcg/kg; răspuns inițial/răspuns maximal=1-3 zile/3-7 zile; rata de răspuns =70-80%).



- tratamentele indicate în linia a doua și respectiv a treia, pentru purpura trombocitopenică imună în cazul pacienților adulți sunt:

1. splenectomia (răspuns inițial/răspuns maximal= 1-56 zile/7-56 zile; rata de răspuns=60-80%)
2. rituximab (doza 375mg/m<sup>2</sup> iv. administrată timp de 4 ore săptămânal, pe o perioadă de 4 săptămâni consecutive; răspuns inițial/răspuns maximal= 7-56 zile/14-180 zile; rata de răspuns=60%)
3. eltrombopag (doza 50-75 mg; răspuns inițial/răspuns maximal= 7-28 zile/14-90 zile; rata de răspuns=80%)
4. romipolstinum (doza 1mcg/kg sc., administrată săptămânal, răspuns inițial/răspuns maximal= 14-21zile/valoare neraportată; rata de răspuns=79-88%).

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

### 2.1 Creare adresabilitate pacienți

- Pacienți adulți diagnosticați cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică, refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline), nesplenectomizați, care nu prezintă contraindicații pentru tratamentul chirurgical
- Pacienții pediatrici (copii cu vârste începând de la 1 an) diagnosticați cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică și sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)

### 2.2. Nivel de compensare similar

Actual, medicamentul cu DCI eltrombopag este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C2, în Programul național destinat tratării purperei trombocitopenice imune cronice.

În prezent, indicațiile de rambursare aferente medicamentelor eltrombopag și romiplostinum nu acoperă populația pediatrică.

Însă, indicația din RCP Revolade (document publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului), a fost actualizată în anul 2016, prin includerea populației pediatrice și prin includerea pacienților adulți nesplenectomizați care nu prezintă contraindicații pentru tratamentul chirurgical. Ca urmare, Deținătorul Autorizației de punere pe Piață, respectiv compania Novartis, a solicitat introducerea medicamentului cu DCI eltrombopag în Ordinul Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/2008 ca tratament pentru purpura trombocitopenică imună cronică la copii și adolescenți, dar și pentru pacienții adulți nesplenectomizați, care nu prezintă contraindicații pentru tratamentul chirurgical.



### 2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Solicitantul a prezentat dovezi de compensare a medicamentului eltrombopag în statele membre ale Uniunii Europene.

Pentru indicația tratamentul purperei trombocitopenice cronice la pacienții pediatrici, medicamentul eltrombopag este rambursat în 8 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Danemarca, Grecia, Italia, Lituania, Portugalia și Slovacia.

Pentru indicația tratamentul purperei trombocitopenice cronice la pacienții nesplenectomizați, medicamentul eltrombopag este rambursat în 8 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Danemarca, Grecia, Italia, Irlanda, Lituania și Slovacia.

### 3. CONCLUZII

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI eltrombopag întrunește criteriile de extindere a indicațiilor déjà compensate a medicamentelor (grupe de vârstă, grupe noi de pacienți în cadrul aceleași indicații de boală) prin actualizarea protocolului de prescriere pentru DCI (medicamente notate cu \*\*, \*\*\* sau \*\*\*\*).

### 4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare prin:

- ◆ actualizarea protocolului existent pentru includerea pacienților nesplenectomizați, care nu prezintă contraindicații pentru intervenția chirurgicală.
- ◆ întocmirea unui protocol terapeutic pentru administrarea medicamentului cu DCI eltrombopag la copii cu vârste începând de la 1 an și adolescenți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)

În acest context, recomandăm prezentarea:

- indicației aprobate conform RCP,
- criteriilor de includere în terapie a grupelor de vârstă menționate în RCP,
- definirea criteriilor de excludere,
- modalităților de monitorizare prin introducerea obligativității evaluării continuării răspunsului la tratament pe parcursul administrării acestuia,
- criteriilor de evaluare a răspunsului la tratament,
- criteriilor de întrerupere a tratamentului cu eltrombopag.

**Șef DETM**  
**Dr. Vlad NEGULESCU**