



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Romiplostimum

INDICAȚIA: pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare (PTI) la pacienți adulți refractară la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)

Data depunerii dosarului

27.05.2021

Număr dosar

10240

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic



1. Date generale

- 1.1. DCI: Romiplostimum
1.2. DC: Nplate, 250μg, pulb. pt. sol. inj.
1.3 Cod ATC: B02BX04
1.4. Data eliberării APP: Februarie 2009
1.5. Deținătorul APP: Amgen Europe B.V.
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

| Forma farmaceutică | pulbere pentru soluție injectabilă |
|-----------------------|--|
| Concentrații | 250μg, pulb. pt. sol. inj. |
| Calea de administrare | subcutanată |
| Mărimea ambalajului | Cutie x 1 flacon x 250mcg pulbere pentru solutie injectabila (3 ani) |

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 11.03.2022

| | |
|---|-------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj | 2736,92 lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 2736,92 lei |

- 1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Nplate¹

| Indicație terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului |
|--|---|---|
| Nplate este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare (PTI) la pacienți adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline) | Nplate poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată. Doza inițială: Doza inițială de romiplostim este de 1 mcg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului | Tratamentul cu romiplostim trebuie întrerupt după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 mcg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic. |

Informații suplimentare din RCP Nplate:

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea romiplostim 250/500 mcg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, utilizat de asemenea și pentru autoadministrare la pacienți adulți eligibili, nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani Autoadministrarea romiplostim la copii și adolescenți nu este permisă. Nu sunt date disponibile.

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost observate diferențe globale privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârste < 65 ani și ≥ 65 ani (vezi pct. 5.1). Deși în urma acestor date nu este necesară o ajustare a schemei de administrare în cazul pacienților vârstnici, este necesară o atenție sporită luând în considerare numărul redus de pacienți vârstnici incluși în studii clinice până la acest moment.



Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice la aceste grupe de pacienți. Nplate trebuie folosit cu grijă în cadrul acestor grupe de pacienți.

Insuficiență hepatică

Romiplostim nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (scor Child-Pugh ≥ 7) decât dacă beneficiile estimate depășesc riscul identificat de tromboză venoasă portală la pacienții cu trombocitopenie asociată cu insuficiență hepatică tratată cu agoniști ai trombopoetinei (TPO)

Dacă utilizarea de romiplostim este considerată necesară, trebuie monitorizat cu atenție numărul de trombocite pentru a reduce la minim riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice.

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 Romiplostimum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA 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 P6.17: Purpura trombocitopenică imună idiopatică cronică, poziția 1, notat cu semnul „**1”, pentru care tratamentul se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi².

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM (conform Ordinului nr. 564/499/202 pentru aprobarea *protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor*)³

1. Adulți

I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienților adulți cu purpura trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. Tratament

Doze:

- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată;
- doza inițială de romiplostim este de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului;
- calcularea dozei:

| | |
|--------------------------------------|--|
| Doza inițială sau dozele ulterioare: | $\text{Greutatea}^*) \text{ în kg} \times \text{Doza exprimată în } \mu\text{g}/\text{kg} = \text{Doza individuală a pacientului exprimată în } \mu\text{g}$ |
|--------------------------------------|--|



| | |
|-----------------------------------|---|
| Volumul care trebuie administrat: | Doza în $\mu\text{g} \times 1 \text{ ml}/500 \mu\text{g}$ = cantitatea în ml ce trebuie injectată |
| Exemplu: | Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romiplostim. |
| | Doza individuală a pacientului = $75 \text{ kg} \times 1 \mu\text{g}/\text{kg} = 75 \mu\text{g}$ |
| | Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = $75 \mu\text{g} \times 1 \text{ ml}/500 \mu\text{g} = 0,15 \text{ ml}$ |

**) La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (vezi tabelul de mai jos).*

• **ajustarea dozelor:**

- doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$;
- numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună;
- doza maximă săptămânală de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nu trebuie depășită;
- se ajustează doza după cum urmează:

| Numărul trombocitelor ($\times 10^9/\text{l}$) | Acțiune |
|--|--|
| < 50 | Se crește doza săptămânală cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. |
| > 150 timp de 2 săptămâni consecutive | Se reduce doza săptămânală cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. |
| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. |
| | După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/\text{l}$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$. |

- Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/\text{l}$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/\text{l}$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/\text{l}$), conform raționamentului clinic.

- Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau autoadministrare.

- Pacienții adulți care au un număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să își autoadministreze soluția injectabilă de Romiplostinum la aprecierea medicului care îi îngrijește. Pacienții eligibili pentru autoadministrarea Romiplostinum trebuie instruiți cu privire la aceste proceduri. După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienții trebuie observați din nou în timpul procesului de reconstituire și administrare a Romiplostinum. Pacienților care demonstrează abilitatea de reconstituire și autoadministrare a Romiplostinum le este permisă continuarea autoadministrării. În caz contrar, administrarea se va face sub supraveghere medicală.



IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
- eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
- semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- necomplianța pacientului.

V. Prescriptori: *Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog."*

2. Copii cu vârsta de un an și peste

I. Criterii de includere

Romiplostim este indicat pentru pacienții cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. Doze

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială de romiplostim este de 1 µg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

| | | | | | | | |
|---|--|---|---|---|---|------------------------------------|---------------------|
| Doza individuală a pacientului (µg) | Doza individuală a pacientului (µg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în µg/kg La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală. | | | | | | |
| | • La copii și adolescenți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcție de numărul de trombocite și modificările greutății corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutății corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni. | | | | | | |
| Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 µg | Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel: | | | | | | |
| | Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare | Conținutul total de romiplostim al flaconului | | Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile | | Cantitatea administrată și volumul | Concentrația finală |
| | 125 µg | 230 µg | + | 0,44 ml | = | 125 µg în 0,25 ml | 500 µg/ml |
| | 250 µg | 375 µg | + | 0,72 ml | = | 250 µg în 0,5 ml | 500 µg/ml |



| | | | | | | |
|--|---|---|---|--------|----|---------------------------|
| | | | | | ml | |
| | 500 μg | 625 μg | + | 1,2 ml | = | 500 μg în 1 ml |
| | Concentrația rezultată este 500 μg/ml. | | | | | |
| | Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (μg)/500 μg/ml | | | | | |
| | (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.) | | | | | |
| Dacă doza individuală a pacientului este < 23 μg | Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea. | | | | | |
| | Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel: | | | | | |
| | Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare | Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit | | | | Concentrația după diluare |
| | 125 μg | 1,38 ml | | | | 125 μg/ml |
| | 250 μg | 2,25 ml | | | | 125 μg/ml |
| | 500 μg | 3,75 ml | | | | 125 μg/ml |
| | Concentrația rezultată este 125 μg/ml. | | | | | |
| | Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (μg)/125 μg/ml | | | | | |
| | (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.) | | | | | |
| Exemplu | În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de inițiere este 1 μg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului (μg) = 10 kg x 1 μg/kg = 10 μg Întrucât doza este < 23 μg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise. Concentrația rezultată este 125 μg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 μg/125 μg/ml = 0,08 ml | | | | | |

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 μg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 μg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:



| Numărul trombocitelor ($\times 10^9/l$) | Acțiune |
|---|--|
| < 50 | Se crește doza săptămânală cu 1 $\mu g/kg$. |
| > 150 timp de 2 săptămâni consecutive | Se reduce doza săptămânală cu 1 $\mu g/kg$. |
| > 250 | Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. |
| | După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/l$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 $\mu g/kg$. |

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/l$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/l$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/l$), conform raționamentului clinic.

Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau de către aparținătorii care au fost instruiți să administreze copiilor medicația; nu este permisă autoadministrarea la copii și adolescenți

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 $\mu g/kg$ romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
4. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
5. necomplianța pacientului.

V. Prescriptori:

Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.

2. PRECIZĂRI DETM

Patologiile pentru care este indicată administrarea DCI : Romiplostinum conform RCP Nplate 250mcg pulbere pentru soluție injectabilă și care sunt consemnate în **protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM** (conform Ordinului nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor) sunt următoarele:



- pacienților adulți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

- pacienții cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

Ulterior acordării indicațiilor, comunitatea de experți a considerat faptul că patologia denumită „*purpură trombocitopenică imună (idiopatică)*”, trebuie redefinită în „*trombocitopeniei imună*”,⁴. Această modificare a apărut ca urmare a faptului că deși această patologie are un mecanism fiziopatologic complex, componenta imună a fost dovedită dar și a faptului că nu toți pacienții prezintă purpură la momentul diagnosticării^{4,5}.

Solicitarea de evaluare a medicamentului cu DCI Romiplostim/DC Nplate 250mcg pulbere pentru soluție injectabilă (specificate în RCP) conform Anexei nr. 1 – Tabelul nr. 1 *Criteriile pentru adaugarea în cadrul aceleasi indicatii cu concentratia si forma farmaceutica deja evaluata* conform legislației actuale⁶ este pentru indicația:

- tratamentul trombocitopeniei imune primare (PTI) la pacienți adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

PRECIZARI CU PRIVIRE LA TERMINOLOGIA FOLOSITĂ

Trombocitopenia imună (ITP) este o trombocitopenie dobândită, definită ca un număr de trombocite $<100 \times 10^9/L$ și cauzată de distrugerea imună a trombocitelor⁷. Apare atât la adulți, cât și la copii, cu o incidențe multimodală cu 1 vârf în copilărie vârf secunde la adulții tineri și al trei-lea corespunzător vârstnicilor. Procesul bolii de bază ITP în copilărie și ITP la adulți poate fi fundamental diferit, așa cum demonstrează rata ITP cronică la aceste populații de pacienți⁷. Deși majoritatea copiilor au o boală autolimitată, la adulți, ITP este mai des o tulburare cronică.

În perioada 2010 - 2011, Societatea Americană de Hematologie⁸ și Raportul de consens internațional⁹ au publicat ambele linii directoare pentru diagnosticul și managementul ITP. În 2009, un grup de lucru internațional ITP (IWG) a publicat, de asemenea, recomandări pentru standardizarea definițiilor și terminologiei pentru a permite alinierea studiilor de cercetare și, eventual, a ajuta la gestionarea pacienților cu ITP. 1 IWG a definit abrevierea de uz comun (ITP) ca fiind **Trombocitopenie imună** (nici idiopatică, nici purpură), deoarece fiziopatologia este mai bine înțeleasă și majoritatea pacienților adulți și copii nu prezintă purpură,⁹ chiar dacă au peteșii și vânătăi.⁷ grupul de lucru internațional ITP a eliminat și termenul de ITP „acut”, deoarece acest diagnostic poate fi pus doar retrospectiv, după ce pacientul și-a revenit din trombocitopenie. În schimb, au propus o terminologie standardizată, care este prezentată în Tabelul 1¹⁰

Tabelul 1. Terminologie descriptivă pentru ITP conform grupului de lucru internațional

| Termen | Descrierea ITP |
|--------|--------------------|
| Recent | < durată de 3 luni |



| | |
|---------------------|---|
| diagnosticat | |
| Persistent | Durata 3-12 luni |
| Cronic | Durată > 12 luni |
| Severă | Sângerare relevantă din punct de vedere clinic, de o amploare suficientă pentru a impune tratamentul sau care necesită intervenții suplimentare sau creșterea dozei de medicament |
| Refractar | Prezența ITP severă după splenectomie |
| Raspuns | Numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9 / L$ măsurat de 2 ori la interval de >7 zile |
| Raspuns | Numărul de trombocite $\geq 30 \times 10^9 / L$ și o creștere mai mare de două ori a numărului de trombocite față de valoarea inițială măsurată de 2 ori la o distanță de >7 zile |

Purpura trombocitopenică imună (PTI) se mai numeste și purpură trombocitopenică idiopatică¹¹.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea tehnică de către aplicant se referă la **segmentul pacienților adulți diagnosticați cu PTI refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)**, conform noii clasificări de la **trombocitopenie imună cronică**, unde pacientul putea fi tratat cu Romiplostim la peste 12 luni de la diagnostic la **trombocitopenie imună primară** unde pacientul poate fi tratat cu Romiplostim și în primele 12 luni după diagnostic, după ce se dovedește că acesta a fost refractar la cel puțin un tratament anterior.

Intervenția precoce, înainte de 12 luni, aduce următoarele beneficii pacienților :

- Oferă posibilitatea controlului PTI, cu un timp median de 2,1 săptămâni pînă la răspunsul plachetar¹².
- Aproximativ 1 din 3 pacienți (32%) cu trombocitopenie imună primară ≤ 6 luni au obținut o remisie fără tratament după ce au primit tratament cu Romiplostim ≤ 12 luni¹².
- A determinat o rată de 93% a răspunsului global atunci când terapia a fost inițiată în interval de 3 luni de la obținerea unui răspuns insuficient la terapia anterioară în practica clinică curentă și orată de 80% a răspunsului global atunci când terapia a fost inițiată la 12 luni după eșecul la terapia anterioară¹³.

Noua indicație așa cum este formulată în Rezumatul Caracteristicilor Podusului Nplate 250 μ g, micrograme pulbere pentru soluție injectabilă este: *"pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare (PTI) la pacienți adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)"*.

Trombocitopenia imună (PTI) este o tulburare autoimună caracterizată prin reducerea persistentă sau cronică a valorii trombocitelor ($< 100 \times 10^9 / l$) și risc crescut de hemoragie¹⁴.

Corticoterapia este strategia predominantă în prima linie după diagnostic și în timpul fazelor ulterioare ale PTI. Până de curând, tratamentele de linia a doua erau inițiate numai pentru fazele cronice (sau > 12 luni) ale PTI, chiar și după eșecul tratamentului de prima linie. Cu toate acestea, modificările recente ale ghidurilor terapeutice

pentru PTI nu specifică necesitatea unei perioade de 12 luni de la diagnostic pentru inițierea opțiunilor terapeutice de linia a 2-a; Ghidurile recomandă însă utilizarea precoce a TPO-RA.

Scopul tratamentului PTI vizează obținerea rapidă a unui nivel de trombocite în intervalul valorilor sigure pentru a preveni sau a opri hemoragiile și pentru a asigura o calitate acceptabilă a vieții (QoL), cu toxicitate minimă asociată tratamentului. Cu toate acestea, managementul actual al PTI este influențat de mulți alți factori în afară de valoarea trombocitelor, precum stabilirea deciziilor terapeutice de medic împreună cu pacientul; și factorii care țin de pacienți - acoperirea asigurării, stilul de viață, istoricul de hemoragii, ocupația, comorbiditățile și așteptările pacienților¹⁵. Se pune un accent semnificativ pe acordul asupra deciziilor terapeutice, în special în ceea ce privește terapia de linia a doua^{16,17}.

Tratamentele de prima linie includ corticosteroizi (dexametazonă, metilprednisolon, prednisolon), IVIg și anti-D^{16,17}. Corticosteroizii orali au fost terapia cel mai frecvent utilizată după diagnostic, IVIg fiind utilizați mai puțin frecvent iar anti-D, rar (incidența cumulativă la 2 ani de 1%). Chiar dacă terapia orală cu corticosteroizi era utilizată în mod frecvent imediat după diagnostic, aceste medicamente erau prescrise chiar și la 1 an după diagnostic la aproximativ 50% dintre pacienți. Corticosteroizii cu administrare i.v. erau utilizați după prima linie și/sau în situațiile de urgență¹⁸.

În contextul terapeutic de **linia a doua** ghidurile recomandă: TPO-Ra (eltrombopag sau romiplostim), splenectomie la pacienții cu PTI cronică (după 12 luni) și rituximab (în afara indicațiilor aprobate)^{16,17}. Mai multe studii publicate arată că terapia cu romiplostim a fost inițiată la pacienți adulți cu PTI în primele 12 luni în practica clinică curentă^{18,19,20,21,22}. Eltrombopag a fost utilizat, de asemenea, în practica clinică la pacienții nou diagnosticați și cu PTI persistentă dar la grupuri mai mici de²¹. Splenectomia a fost opțiunea de linia a 2-a utilizată rar întrucât aproape 1 din 5 pacienți necesitau în continuare tratament într-un interval de 6 luni de la intervenția chirurgicală¹⁸.

Ghidurile pentru PTI actualizate în 2019 recunosc beneficiul tratamentului cu TPO-RA, inclusiv romiplostim, în primele 12 luni după diagnostic²³. Unele dintre modificările majore includ:

- Utilizarea mai rapidă a TPO-RA după eșecul terapiilor inițiale.
- Fără cure prelungite de steroizi (> 6 săptămâni de tratament și reducerea treptată a dozei).
- Amânarea efectuării splenectomiei după 1–2 ani și/sau la eșecul altor terapii de linia a 2-a.
- Considerarea preferințelor și valorilor pacientului în alegerea terapiilor de linia a 2-a.

Conform ghidurilor recente ASH 2019, alegerea terapiei de linia a 2-a la adulții cu PTI trebuie să fie personalizată pe baza duratei bolii și a preferințelor și valorilor pacientului.

Siguranța și eficacitatea demonstrate în studiile clinice

Date clinice care evaluează eficacitatea și siguranța romiplostim la pacienții adulți cu durata PTI ≤12 luni de la diagnostic sunt disponibile dintr-un studiu de fază 2, cu un singur braț de tratament, efectuat la pacienții cu ITP de ≤ 6 luni²⁴ și dintr-o analiză cumulată a 9 studii clinice (inclusiv 3 studii placebo controlate, 1 studiu cu un singur braț de



tratament, 3 studii cu design deschis și 2 studii de extensie) În grupul de analiză integrată a PTI au fost incluși în total 311 pacienți (277 cu romiplostim, 34 cu placebo/tratament standard) cu durata PTI ≤ 12 luni.

Eficacitate

Romiplostim a redus semnificativ evenimentele hemoragice, utilizarea terapiei de salvare și spitalizările după inițierea tratamentului în primul an de la stabilirea diagnosticului de PTI.

Eficacitate comparativă

O revizuire sistematică a datelor și o meta-analiză de rețea a 12 studii clinice randomizate, controlate a demonstrat că tratamentul cu TPO-RA (eltrombopag și romiplostim) a fost superior față de placebo în ceea ce privește răspunsul plachetar; eltrombopag a arătat un avantaj nesemnificativ față de romiplostim [rata de risc (RR) = 1,10 (95% CI: 0,46, 2,67)]. Ambii TPO-RA au fost superiori terapiei cu rituximab (în afara indicațiilor aprobate) și cu trombopoietină umană recombinantă (rhTPO)+rituximab, cu RR corespunzătoare de 4,56 (1,89, 10,96) și 4,18 (1,21, 14,49) în cazul eltrombopag; 4,13 (1,56, 10,94) și 3,79 (1,02, 14,09) în cazul romiplostim. În ceea ce privește numărul trombocitelor, romiplostim a fost clasat pe locul cel mai înalt dintre toate tratamentele de linia a doua evaluate. Rituximab a demonstrat cel mai redus risc de sângerare (BRE, *bleeding related episode*), urmat de eltrombopag și romiplostim, iar romiplostim s-a asociat cu cel mai mic risc de evenimente adverse grave (EAG). De asemenea, într-o meta-analiză de rețea efectuată anterior s-a raportat un răspuns global mai bun în brațele de tratament cu TPO-RA în comparație cu rituximab sau placebo, cu un număr mic de episoade hemoragice semnificative clinic²⁵. În plus, terapia cu TPO-RA a fost preferată față de rituximab, ca primă alegere pentru tratamentul PTI persistentă și cronică²⁵. Conform unei meta-analize a 13 studii clinice randomizate, controlate, care a inclus 1202 pacienți, romiplostim a fost cel mai adecvat tratament în ceea ce privește răspunsul global, urmat de avatrombopag, eltrombopag, fostamatinib și rituximab²⁶.

Deși în meta-analizele recente nu au fost constatate diferențe semnificative privind răspunsul global între strategiile TPO-RA^{25,26} rezultatele comparațiilor indirecte între tratamentul cu eltrombopag și romiplostim (prin utilizarea metodei meta-regresiei Bayseiene) au arătat că răspunsul trombocitar global a fost semnificativ mai mare la pacienții care au primit romiplostim decât la cei care au primit eltrombopag (OR, 0,15; 95% CI, 0,02–0,84), considerând o heterogenitate medie²⁷. Similar analizei inițiale²⁸, deși estimarea punctuală favorizează tratamentul cu romiplostim, nu au fost observate diferențe semnificative statistic între eltrombopag și romiplostim în ceea ce privește răspunsul durabil (OR, 0,20; 95% CI, 0,01–2,13)²⁷

3. 2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI *Romiplostimum*, indicat "pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare (PTI) la pacienți adulți care sunt refractari la alte tratamente



(de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)", este compensat în 4 țări din Europa: Austria, Finlanda, Grecia, Suedia și UK (NHS).

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Romiplostim indicat "pentru tratamentul trombocitopeniei imune primare (PTI) la pacienți adulți 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.

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Romiplostim cu adăugarea segmentului populațional menționat la punctul 1.9.

Bibliografie:

1. **European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Nplate 250μg, micrograme pulbere pentru soluție injectabilă,** https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210122150420/anx_150420_ro.pdf, accesat aprilie 2022 ;
2. **HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 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,,** Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022 ;
3. **ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protoalelor 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate,,** aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. **McCrae K., „Immune thrombocytopenia: no longer 'idiopathic',** Cleve Clin J Med. 2011 Jun;78(6):358-73. doi: 10.3949/ccjm.78gr.10005;
5. **Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood. 2009; 113(11):2386-2393. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503. Epub 2008 Nov 12.**
6. **ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 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, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

7. **Schulze H, Gaedicke G.** Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica*. 2011;96(12):1739-1741;

8. **Neunert C, et al.;** American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207;

9. **Provan D, Stasi R, Newland AC, et al.** International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-186;

10. **Michel M.** Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol*. 2013;50(suppl 1):S50-S54;

11. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19E (2015);*

12. **Newland A. et al.** „Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study,, Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):262-73. doi: 10.1111/bjh.13827. Epub 2015 Nov 5;

13. **Snell T. et al.** Effectiveness and Safety of Romiplostim Among Patients with Newly Diagnosed, Persistent and Chronic Immune Thrombocytopenia in European Clinical Practice. *Adv Ther* 38, 2673–2688 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01727-5>;

14. **Rodeghiero 1, M Ruggeri** Chronic immune thrombocytopenic purpura. New agents, *Hamostaseologie*, 2009 Jan;29(1):76-9;

15. **Provan D, Newland AC.** Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Adv Ther*. 2015 Oct;32(10):875-87. doi: 10.1007/s12325-015-0251-z. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26499177;

16. **Neunert CE, Rose MJ.** Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood Adv*. 2019 Jun 25;3(12):1907-1915. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000279;

17. **Provan D et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia,, *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441;

18. **McGrath LJ et al.** „Treatment Patterns Among Adults with Primary Immune Thrombocytopenia Diagnosed in Hematology Clinics in the United States”. *Clin Epidemiol*. 2020 May 5;12:435-445. doi: 10.2147/CLEP.S229266. eCollection 2020. PMID: 32440222;

19. **Doobaree I. U.** „Primary immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim in routine clinical practice: retrospective study from the United Kingdom ITP Registry,, *Eur J Haematol* 2019 May;102(5):416-423. doi: 10.1111/ejh.13221. Epub 2019 Mar 7;

20. **ML, Godeau B, et al.** „Romiplostim in adults with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia”. *Expert Rev Hematol*. 2020 Dec;13(12):1319-1332. doi: 10.1080/17474086.2020.1850253. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33249935;

21. **Lozano et al.**, 2020 “Romiplostim in adults with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia” Review *Expert Rev Hematol* 2020 Dec;13(12):1319-1332. doi: 10.1080/17474086.2020.1850253. Epub 2020 Nov 30;

22. **Lozano ML, Mingot-Castellano et al.** „Deciphering predictive factors for choice of thrombopoietin receptor agonist, treatment free responses, and thrombotic events in immune thrombocytopenia,, *Observational Study Sci Rep* 2019 Nov 13;9(1):16680. doi: 10.1038/s41598-019-53209-y;

23. **Neunert C et al.**, American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia *Blood Adv* 2019; 3(23):3829–3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966;

24. **Newland A et al.** „Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study,, Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):262-73. doi: 10.1111/bjh.13827. Epub 2015 Nov 5;

25. **Arai Y et al.** “Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis” *Platelets* Volume 30, 2019, PMID: 30507320 DOI: 10.1080/09537104.2018.1543864;



26. **Yang R et al.**, Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):290-299. doi: 10.1080/16078454.2019.1568659.PMID: 30661482;

27. **Cooper KL, et al.**, "Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison" *Int J Technol Assess Health Care* 2014 Jan;30(1):129-30. doi: 10.1017/S0266462313000767. Epub 2014 Jan 31;

28. **Cooper KL et al.**, „Romiplostim și eltrombopag pentru trombocitopenia imună: metode de comparare indirectă„. *Int J Technol Assess Health Care* . 2012; 28 : 249 – 258;

29. **Commission de la Transparence**, Avis Nplate, 05.02.2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18023_NPLATE_PIC_INS_AvisDef_CT18023.pdf, accesat apr.2022.

Raport finalizat la data de: 30.05.2022

Coordonator
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

