

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)

Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

II. Criterii de includere în tratament

Pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS) care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice și care :

- au fost refractari la terapie imunosupresoare anterioară, sau
- au fost tratați anterior în mod excesiv

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- pacienți cu AAS care prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7

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. Monitorizare și Doze:

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- 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.
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi
- Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag
- Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată

Ajustarea dozelor:

- Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de $\geq 50,000/\mu\text{l}$.
- La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 150 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, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform tabelului.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50000/ μ l după minimum 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi. La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, se crește doza până la 50 mg zilnic înainte de a se crește doza cu 50 mg.
$\geq$ 50000/ μ l la $\leq$ 150000/ μ l	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.
>150000/ μ l la $\leq$ 250000/ μ l	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.
>250000/ μ l	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână. Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq$ 100000/ μ l, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

- La pacienții care obțin un **răspuns pe trei linii** (*leucocite, hematii și trombocite*), inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%
- Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și valorile hemoleucogramei monitorizate.
- Dacă numărul de trombocite scade la <30000/ μ l, hemoglobina scade la <9 g/dl sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) <0,5 x 10⁹/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficace anterioară.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă.
- În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din tabelul anterior) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ($\geq$ 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau $\geq$ 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 $\geq$ 4 săptămâni sau
 - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
 - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Necompliance pacientului.

VI. Attentionari si precautii speciale pentru utilizare

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.

- În cazul pacienților adulți originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi
- Eltrombopag inhibă UGT1A1 și OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracționare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul inițial al acestora.
- 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.”