

Romiplostim (Nplate®)

Púrpura Trombocitopènica Idiopàtica

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia
Data 22/10/2009

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L'INFORME

Fàrmac: Romiplostim.

Indicació clínica sol·licitada: Púrpura trombocitopènia idiopàtica (PTI) crònica.

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Romiplostim.

Nom comercial: Nplate®.

Laboratori: Amgen Europe B.V.

Grup terapèutic: Anti-hemorràgics. Codi ATC: B02BX04.

Condicions de conservació i caducitat: Nevera (entre 2°C i 8°C) i protegit de la llum.

Via d'administració: Subcutània.

Tipus de dispensació: Ús Hospitalari. Administració domiciliària.

Via de registre: Centralitzat.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi Nacional	Cost per unitat (PVL + IVA)
Nplate® 250µg Pólvores per Sol. Inyectable	1 Vial	662117	626,6 €
Nplate® 500µg Pólvores per Sol. Inyectable	1 Vial	662118	1253,2 €

Donat que la presentació del vial de 100µg no estarà disponible fins d'aquí uns mesos, temporalment s'ofereix un preu ofertat per Nplate® 250µg vial d'un 5% de descompte. Preu final (PVL+IVA): 595,27 €

Romiplostim es produeix mitjançant tecnologia d'ADN recombinant en *Escherichia coli* (*E. coli*).

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1 Mecanisme d'acció.

Romiplostim és una proteïna de fusió que assenyala i activa les rutes de transcripció intracel·lular mitjançant el receptor de la trombopoietina (TPO), per tal d'augmentar la producció de plaquetes.

No existeix homologia seqüencial d'aminoàcids entre Romiplostim i la TPO endògena. En assaigs clínics i preclínics cap anticòs anti-Romiplostim va reaccionar de forma creuada amb la TPO endògena.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

➤ FDA (22/08/2008):

- Tractament de la trombocitopènia en pacients amb PTI crònica, amb resposta insuficient a corticoides, immunoglobulines o esplenectomia.

Únicament, s'ha de fer servir en aquells pacients amb un grau de trombocitopènia i una situació clínica amb risc d'hemorràgia. No s'ha d'utilitzar per intentar normalitzar els recomptes plaquetars.

➤ **AEMyPS i EMEA (04/02/2009):**

- Pacients adults esplenectomitzats amb PTI crònica, refractaris a altres tractaments (p. ex. corticoides, immunoglobulines).
- Es pot considerar la utilització de Romiplostim, com a segona línia de tractament, en pacients adults no esplenectomitzats en els que cirurgia estigui contraindicada.

Entre les condicions d'autorització de comercialització establertes per l'EMEA, el Laboratori promotor haurà d'establir un Pla de Gestió de Riscos (PGR) que implica la realització d'estudis i activitats addicionals de farmacovigilància. Aquest PGR haurà de ser actualitzat conjuntament amb un Informe Periòdic de Seguretat (IPS).

4.3 Posologia, forma de preparació i administració

Posologia recomanada:

- **Administració setmanal en forma d'injecció subcutània.**
- Setmana 1: Dosi inicial 1µg/kg, calculada en funció del pes corporal real del pacient en el moment d'iniciar el tractament.
- A partir de Setmana 2: Modificar la dosi setmanal amb increments d'1 µg/kg fins que el pacient arribi a un recompte plaquetar $\geq 50 \times 10^9/L$.
- Avaluar els recomptes plaquetars setmanalment fins a arribar a un recompte estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durant al menys 4 setmanes sense ajust de dosis).
- Posteriorment, avaluar els recomptes plaquetars mensualment.
- No es recomana sobrepassar la dosi màxima setmanal de 10 µg /kg.

Ajustaments de la dosificació de Romiplostim segons recomptes plaquetars:

Recompte de plaquetes ($\times 10^9/L$)	Recomanació
< 50	Augmentar la dosi setmanal en 1 µg/kg
> 200 durant 2 setmanes consecutives	Disminuir la dosi setmanal en 1 µg/kg
> 400	No administrar; continuar avaluant el recompte plaquetar setmanalment Quan el recompte plaquetar disminueixi $< 200 \times 10^9/L$, reiniciar l'administració amb una dosi setmanal reduïda en 1 µg/kg

Forma d'administració:

Reconstituir el vial de Nplate® 250µg pòlvores amb 0,72mL d'API. El volum alliberat serà de 0,5mL. Cada vial inclou una quantitat addicional per tal de garantir l'administració de 250µg de Romiplostim.

Per la reconstitució aplicar moviments circulars i suaus i invertir el contingut del vial.

Generalment, es tarden uns 2 minuts en realitzar de reconstitució de Nplate®.

La solució reconstituïda ha de ser transparent i incolora. Estabilitat de la solució reconstituïda: 24 hores a 25°C i entre 2-8°C, protegit de la llum i en el vial original.

La solució reconstituïda de Nplate® s'administra via subcutània. El volum d'injecció pot ser molt petit. Utilitzar una xeringa amb graduacions de 0,01 mL.

Suspensió del tractament:

Interrompre l'administració de Romiplostim si, després de 4 setmanes de tractament amb la major dosi setmanal de 10 µg/kg, el recompte plaquetar no augmenta fins a un nivell suficient que impedeixi hemorràgies clínicament rellevants.

La pèrdua de resposta o la incapacitat de mantenir una resposta plaquetària amb Romiplostim dins l'interval de dosis recomenat ha de motivar la búsqueda dels factors causals.

4.4 Farmacocinètica

Romiplostim presenta una disposició mediada per cèl·lules diana, presumiblement, mitjançant receptors de la TPO sobre plaquetes i altres cèl·lules de tipus trombopoètic, com els megacariòcits. La seva farmacocinètica no és lineal.

L'administració subcutània d'entre 3 i 15 µg/kg de Romiplostim, en pacients amb PTI, varen produir concentracions sèriques màximes a les 7-50 hores (mitjana de 14 hores), que varen variar d'un pacient a l'altre i no es correlacionaven amb la dosi administrada. Les concentracions plasmàtiques de Romiplostim presenten una relació inversa amb els recomptes plaquetars.

En voluntaris sans, el volum de distribució de Romiplostim després de la seva administració intravenosa a dosis de 0,3; 1 i 10µg/kg va disminuir de manera no lineal des de 122, 78,8 a 48,2 mL/kg, respectivament. Aquest descens no lineal del Vd està en línia amb la fixació de Romiplostim a cèl·lules diana (megacariòcits i plaquetes), que pot saturar-se quan s'administren les dosis més elevades.

S'espera que la metabolització de Romiplostim sigui fonamentalment per proteolisi. La seva semivida d'eliminació en pacients amb PTI oscil·la entre 1 i 34 dies (mitjana 3,5 dies). L'eliminació a nivell plasmàtic depen en part del receptor de la TPO en plaquetes. En conseqüència, per a una dosi donada de Romiplostim, els pacients amb recomptes plaquetars elevats presentaren baixes concentracions plasmàtiques del fàrmac i al inrevés.

Poblacions especials de pacients:

La farmacocinètica de Romiplostim no ha estat investigada en pacients amb insuficiència renal (IR) o hepàtica (IH). No sembla estar afectada en un grau clínicament significativa per l'edat, pes i sexe.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments disponibles en aquesta indicació

En general, les Guies de Pràctica Clínica en PTI recomanen com a teràpia de primera línia corticoides i immunoglobulines en situacions d'emergència. Com a tractament de segona línia es recomana l'esplenectomia, que fins al moment és l'única opció terapèutica amb possibilitat de curació. En el cas de pacients refractaris a l'esplenectomia, ja no existeixen recomanacions estàndards de tractament i es contempla la utilització d'un ampli ventall de fàrmacs, amb diferents taxes de resposta i èxit. No obstant, les dades disponibles per aquests tractaments no presenten una evidència basada en assaigs clínics controlats.

A continuació, es presenten les diferents alternatives terapèutiques en PTI crònica refractària, incloent alternatives ja clàssiques, actuals i, imminentment, futures. En els diferents casos, s'especifica si la indicació avaluada està contemplada en la corresponent fitxa tècnica del medicament descrit.

Característiques comparades amb altres medicaments similars			
Nom	Presentació	Via Administració/Posologia	Característiques diferencials
Romiplostim* Nplate®	Vial 250 µg Vial 500 µg	Subcutània Administració setmanal "domiciliària" Dosi Inicial: 1µg/kg Dosis posteriors: ± 1µg/kg fins a recompte plaquetar ≥ 50x10 ⁹ /L Dosi màx: 10µg/kg x 4 Setmanes	Aprovació FDA i EMEA Indicació: PTI crònica refractària Tractament "crònic" Temps latència: 1-2 setmanes Ef. Secundaris: Cefalea, fatiga, epistaxi, artralgia, contusió, petèquies, diarrea, infecció vies respiratòries superiors, somnolència, nàusees, tos, ansietat, etc.
Eltrombopag* Promacta®/Revolade®	Comp 25 mg Comp 50 mg	Oral Administració diària domiciliària Dosi inicial: 50mg Dosi màx 75mg	Aprovació FDA "Aprovació Accelerada" (Nov-2008) Indicació: PTI crònica refractària a corticoides, immunoglobulines o esplenectomia Pendent Aprovació EMEA Espanya: Programa Ús Compassiu (ATU) Tractament "crònic" Temps latència: 1-2 setmanes Ef. Secundaris: Hepatotoxicitat, nàusees, vòmits, dolors musculars, formigueig, indigestió, etc.
Dexametasona dosis elevades	Comp 40 mg	Oral 40mg/dia x 4 dies cada 28 dies	Indicació Fitxa Tècnica Ef. Secundaris: Immunosupressió, endocrins, metabòlics, úlceres gàstriques, hiperpigmentació, alteracions òssies amb osteoporosi i feblesa ossia i fractures a llarg termini
Immunoglobulines	Vial 5 g	Intravenosa Administració en HOD 0,8-1,0 g/kg el dia de la crisi 0,4 g/kg/dia x 2-5 dies	Indicació Fitxa Tècnica No requereix d'administració continuada Ef. Secundaris: Cefalea, mareig, migranya, febre, calfreds, reaccions locals, prurit, nàusees, vòmits, tos, miàlgia, etc.
Azatioprina Imurel®	Comp 50mg	Oral 2-2,5mg/kg/dia	Indicació Fitxa Tècnica Temps latència: 2-4 setmanes Ef. Secundaris: Immunosupressió, mutagenicitat, carcinogenicitat, etc.
Vincristina	Vial 1 mg	Intravenosa Administració setmanal en HOD 1,4mg/m ² x 3-4 Setmanes	Indicació Fitxa Tècnica No requereix d'administració continuada Temps latència: 5-21 dies Ef. Secundaris: Alopecia, flebitis, gastrointestinals, neurològiques, etc.
Rituximab Mabthera®	Vial 100 mg Vial 500 mg	Intravenosa Administració setmanal en HOD 375mg/m ² x 4 Setmanes	Indicació Fora Fitxa Tècnica (FFT) No requereix d'administració continuada Ef. Secundaris: Reaccions infusionals, hematològics, pulmonars, cardiovasculars, etc."
Danazol Danatrol®	Càp 50 mg Càp 100 mg Càp 200 mg	Oral 400-600 mg/dia	Indicació Fora Fitxa Tècnica (FFT) Temps latència: 2-13 setmanes
Ciclofosfamida Genoxal®	Vial 200 mg Vial 1.000 mg	Intravenosa Administració en HOD 1-1,5mg/m ² cada 3-4 setmanes	Indicació Fora Fitxa Tècnica (FFT) Temps latència: 1-16 setmanes

* El tractament amb anàlegs de TPO s'associa amb: 1) augment de la reticulina i possible fibrosi de MO, 2) trombocitopenia i risc de sagnat associada a la interrupció del tractament, 3) augment de recompte plaquetar, risc events trombòtics i 4) progressió neoplàsies hematopoiètiques existents o SMD

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles en la indicació avaluada

Amb data del 23 de setembre de 2009 es realitza una recerca bibliogràfica en PUBMED amb els termes "Romiplostim" i com a únic límit "Randomized Controlled Trial" i la indicació de PTI crònica, obtenint-se les publicacions següents:

- 1 assaig clínic **Fase I/II, 20000137B**, amb esquema d'administració setmanal, per definir farmacocinètica, seguretat i dosi màxima tolerada (DMT) en PTI (N=21)
- 2 assaigs clínics pivotals **Fase III, 20030105** i el **20030212** per avaluar eficàcia i seguretat de Romiplostim en PTI crònica refractària. Ambdós assaigs són paral·lels, amb un disseny similar, doble cec, controlats amb placebo, en adults que havien finalitzat, com a mínim, un tractament actiu front PTI. La única diferència entre aquests estudis va ser l'esplenectomia, ja que en un d'ells va ser criteri d'inclusió i en l'altre d'exclusió.
 - **20030105**: PTI en esplenectomitzats (N=63)
 - **20030212**: PTI en no esplenectomitzats (N=62)
- 1 estudi d'extensió **20030213**, dissenyat per a determinar la seguretat i durabilitat de l'increment de plaquetes dels pacients en tractament amb Romiplostim a llarg termini (N=137).

Per la revisió d'aquesta informació descrita també es disposa de l'informe EPAR 2008 de l'EMEA i de l'informe CEDER 2008 de la FDA. En aquests informes es descriueixen els 2 assaigs pivotals Fase III i l'estudi d'extensió.

Tenint en compte la similitud existent entre els 2 assaigs clínics pivotals Fase III, es realitza una descriptiva conjunta:

A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Refractory to Splenectomy"

Estudi 20030105 (S2(105)). Romiplostim en Pacients amb PTI Esplenectomitzats

A Randomized, Placebo Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP) Prior to Splenectomy"

Estudi 20030212 (S1 (212)). Romiplostim en Pacients amb PTI No Esplenectomitzats

- **Disseny:** Fase III, doble cecs, controlats vs placebo, randomitzats en proporció 2:1 (Romiplostim: Placebo).
- **Criteris d'inclusió:** Pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic de PTI segons les guies de la Societat Americana d'Hematologia (SAH) (pacients > 60 anys amb diagnòstic de PTI crònica confirmat per biòpsia de moll d'os (MO)), haver completat, com a mínim, un tractament actiu front PTI, amb una mitjana de tres recomptes plaquetars determinats durant la fase de screening i pretractament $\leq 30 \times 10^9/L$, creatinina sèrica (Cr_s) ≤ 2 mg/dL, bilirrubina (Bil) < 1.5 vegades el límit superior de normalitat (LSN) i hemoglobina (Hb) ≥ 9 g/dL.
En l'estudi 20030105: Esplenectomia com a tractament de la PTI ≥ 4 setmanes abans de la inclusió en l'estudi.
- **Criteris d'exclusió:** Qualsevol antecedent d'alteracions de MO no pròpies de PTI, qualsevol malaltia maligna activa, pacients en tractament actiu per a PTI (excepte corticoides, azatioprina i/o danazol administrats amb un esquema constant), pacients amb tractament previ d'inmunoglobulines endovenoses (IgIV) o anti-D (Ig anti-D) en les 2 setmanes prèvies al screening, Rituximab en qualsevol indicació en les 14 setmanes prèvies a l'screening, qualsevol factor de creixement hematopoietic en les 4 setmanes anteriors al screening, qualsevol agent alquilant en les 8 setmanes prèvies, Cr_s > 2 mg/dL, Bil > 1.5 vegades LSN i Hb < 9 g/dL.
En l'estudi 20030212: Esplenectomia.
- **Posologia:** Administració setmanal d'1 a 15 μ g/kg SC, amb ajustaments de la dosi segons recomptes plaquetars (recompte plaquetar diana: $50-200 \times 10^9/L$). Període màxim de tractament: 24 setmanes. Posteriorment, suspensió del tractament i monitorització dels recomptes plaquetars des de la setmana 26 a la 36. Els pacients finalitzaven l'estudi en cas de recompte plaquetar $< 50 \times 10^9/L$ o bé en la setmana 36. Es va permetre medicació de rescat en cas de sagnat o bé en cas de risc imminent. Els pacients que varen rebre medicació de rescat en qualsevol moment no es varen considerar responedors duraders. Els recomptes plaquetars en les 8 setmanes posteriors al rescat varen ser exclosos de l'anàlisi de resposta.
- **Objectiu principal:** Resposta plaquetar duradera durant les darreres 8 setmanes de tractament.

- **Objectius secundaris:** Seguretat, incidència global de resposta plaquetar, nombre de respostes plaquetars setmanals, proporció de pacients que varen requerir medicació de rescat, incidència de respostes plaquetars duraderes amb dosis estables de Romiplostim, incidències de reduccions > 25% o suspensió de les teràpies estàndards per TPI en combinació amb Romiplostim, ...

- **Tipus d'anàlisi:** Intenció de tractar (ITT).

Resultats

Població d'estudi	Estudi S1 212 Pacients No Esplenectomitzats		Estudi S2 105 Pacients Esplenectomitzats		Estudis S1 212 i S2 105 Combinats	
- N° pacients	62		63		125	
- Diagnòstic de PTI	Aprox. 2 anys abans d'inclusió		Aprox. 8 anys abans d'inclusió			
- Mitjana de tractaments previs	3 (1-7)		6 (3-10) + Esplenectomia			
- Tractaments previs	90% Corticoides 76% Ig IV 29% Rituximab 21% Citotòxics 11% Danazol 5% Azatioprina		98% Corticoides 97% Ig IV 71% Rituximab 68% Citotòxics 37% Danazol 24% Azatioprina			
- Pacients amb tractaments actius PTI durant l'estudi	21 (33.9%)		18 (28.6%)			
- Mitjana de recompte plaquetar en el moment d'inclusió	19x10 ⁹ Plaquetes/L		14x10 ⁹ Plaquetes/L			
- Mitjana de dosi promig setmanal de Romiplostim	2µg/kg		3µg/kg			
Variable avaluada a l'estudi	Romiplostim (N=41)	Placebo (N=21)	Romiplostim (N=42)	Placebo (N=21)	Romiplostim (N=83)	Placebo (N=42)
Variable Principal: N° (%) de pacients amb resposta plaquetar duradera	25 (61%)	1 (4,8%)	16 (38,1%)	0 (0%)	41 (50%)	1 (2%)
(IC del 95%)	(45%, 76%)	(0%, 24%)	(24%, 54%)	(0%, 16%)	(38%, 61%)	(0%, 13%)
Valor p	< 0,0001		0,0013		< 0,0001	
RAR (IC 95%)	56.2% (38.7-73.7) p<0.001		38.1% (23.4-53.8) p=0.0013		47% (35.3-58.7) p<0.001	
NNT (IC 95%)	2 (2 a 3)		3 (2 a 5)		3 (2 a 3)	
N° (%) de pacients amb resposta plaquetar global	36 (88%)	3 (14%)	33 (79%)	0 (0%)	69 (83%)	3 (7%)
(IC del 95%)	(74%, 96%)	(3%, 36%)	(63%, 90%)	(0%, 16%)	(73%, 91%)	(2%, 20%)
Valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
RAR (IC 95%)	73,5% (55,5 - 91,5) p<0.0001		78,6% (66,2 - 91,0) p<0.0001		76 (64.8-87.2) p<0.0001	
NNT (IC 95%)	2 (2 - 2)		2 (2 - 2)		2 (2 a 2)	
Mitja de n° de setmanes amb resposta plaquetar	15	1	12	0	14	1
(DE)	3,5	7,5	7,9	0,5	7,8	2,5
Valor p	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
RAR (IC 95%)					18.7 (35.1-2.2) p=0.018	
NNT (IC 95%)					6 (3 a 46)	
N° (%) de pacients que requereixen tractaments de rescat	8 (20%)	13 (62%)	11 (26%)	12 (57%)	19 (23%)	25 (60%)
(IC del 95%)	(9%, 35%)	(38%, 82%)	(14%, 42%)	(34%, 78%)	(14%, 33%)	(43%, 74%)
Valor p	0,001		0,0175		< 0,0001	
RAR (IC 95%)	44,8% (68,6 - 21,1) p<0.0001		31,0% (55,9 - 6,0) p<0.0001			
NNT (IC 95%)	3 (2 - 5)		4 (2-17)			
N° (%) de pacients amb resposta plaquetar duradera amb dosi estable	21 (51%)	0 (0%)	13 (31%)	0 (0%)	34 (41%)	0 (0%)
(IC del 95%)	(35%, 67%)	(0%, 16%)	(18%, 47%)	(0%, 16%)	(30%, 52%)	(0%, 8%)
Valor p	0,0001		0,0046		< 0,0001	
RAR (IC 95%)	51,2% (35,9 - 66,5) p<0.0001		31,0% (17,0 - 44,9) p<0.001			
NNT (IC 95%)	2 (2 - 3)		4 (3 - 6)			
Incidència de pacients amb sagnat (grau ≥2)					15,5%	34,1%
RAR (IC 95%)					18.7 (35.1-2.2) p=0.018	
NNT (IC 95%)					6 (3 a 46)	

- **Resposta plaquetar duradera:** recomptes plaquetars setmanals $\geq 50 \times 10^9$ plaquetes/L, presents ≥ 6 vegades durant les setmanes d'estudi 18-25 (8 darreres setmanes de tractament), en absència de tractaments de rescat en qualsevol moment del període de tractament.
- **Resposta plaquetar global:** consecució de respostes plaquetars duraderes o transitòries.
- **Resposta plaquetar transitòria:** recompte plaquetar setmanal $\geq 50 \times 10^9$ /L present ≥ 4 vegades durant les setmanes d'estudi 2-25, però sense resposta plaquetar duradera. El pacient pot no presentar una resposta setmanal en les 8 setmanes posteriors a l'administració de qualsevol medicament de rescat.
- **Número de setmanes amb resposta plaquetar:** número de setmanes amb recomptes plaquetars $\geq 50 \times 10^9$ /L durant les setmanes 2-25 de l'estudi. El pacient pot no presentar una resposta setmanal en les 8 setmanes posteriors a l'administració de qualsevol medicament de rescat.
- **Tractaments de rescat:** qualsevol tractament administrat per augmentar el recompte de plaquetes. Els pacients que van requerir medicació de rescat no van ser considerats per la resposta plaquetar duradera. Tractaments de rescat permesos: IgIV, transfusions de plaquetes, Ig anti-D i corticoides.
- **Dosi estable:** dosi mantinguda en $\pm 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ durant les darreres 8 setmanes de tractament.

Safety and efficacy of long-term with romiplostim in thrombocytopenic patients with ITP.

Estudi 20030213. Estudi d'Extensió de Romiplostim en Pacients amb PTI. *Blood 2009 Mar 5; 113(10):2161-71.*

- Inclusió de pacients que havien participat anteriorment en algun estudi amb Romiplostim i que havia presentat un recompte plaquetar $\leq 50 \times 10^9$ /L després de la suspensió del tractament.
- En la darrera actualització de les dades de 3 anys d'estudi (Juliol 2007) s'havien inclòs un total de 143 pacients. Del total, 1 no va arribar a rebre el fàrmac, 33 varen abandonar l'estudi i 111 continuaven en tractament.
- La mitjana de durada del tractament era de 69 ($\pm 39,4$) setmanes i la mitjana de dosi era de 5,9 ($\pm 3,9$) $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- El recompte plaquetar va augmentar ràpidament durant les primeres 4 setmanes de tractament i després de forma gradual fins a la setmana 16. En la setmana 144 l'interval de recompte plaquetar es va establir entre $61-146 \times 10^9$ /L.
- El 36% dels pacients va requerir medicació de rescat durant l'estudi.
- Dels 32 pacients que rebien medicació concomitant a l'inici de l'estudi, el 50% va aconseguir suspendre-la i el 34% va reduir la dosi almenys un 25%.

Validesa interna i externa dels estudis:

- L'objectiu principal dels 2 estudis pivotals Fase III ha estat la resposta plaquetar duradera. Aquesta variable és una variable intermitja tenint en compte la patologia avaluada. Hagués estat més correcte considerar com a variable principal la incidència de pacients amb sagnat grau ≥ 2 .
- El número de pacients inclosos en els estudis ($n=62/63$) són suficients per avaluar la variable principal. Si la variable principal hagués estat incidència de pacients amb sagnat grau ≥ 2 , hagués estat necessari la inclusió d'un major nombre de pacients.
- En l'estudi en pacients esplenectomitzats, el disseny metodològic doble-cec, randomitzat i comparatiu vs placebo ha estat l'adequat, ja que, actualment, en PTI crònica refractària a tractaments previs (inclosa esplenectomia) no existeix cap tractament estàndard recomanat. No obstant, es podria haver contemplat algun dels tractaments majoritàriament utilitzats en PTI refractàries com ara corticoides o IgIV.
- En l'estudi en pacients no esplenectomitzats, considerem que s'hauria d'haver contemplat la comparativa vs esplenectomia, ja que, fins al moment, aquesta alternativa continua sent una opció potencialment curativa en PTI crònica refractària a corticoides (66% de respostes mantingudes).
- En ambdós estudis, la proporció de pacients que va assolir una resposta plaquetar duradera va ser significativament superior en la branca Romiplostim vs Placebo.
- En l'estudi en pacients esplenectomitzats, un 71% dels pacients inclosos havien estat prèviament tractats amb Rituximab. Aquesta informació és d'utilitat en la nostra pràctica clínica tenint en compte la utilització de Rituximab en aquesta indicació FFT.
- En ambdós estudis, es va permetre mantenir tractaments mèdics actius per la PTI (corticoides, danazol i/o azatioprina) sempre que fossin administrats a una règim posològic constant. El 100% dels pacients esplenectomitzats de la branca de Romiplostim varen reduir en més d'un 25% o suspendre aquests tractaments mèdics concomitants al final del període de tractament vs el 17% dels pacients de la branca Placebo. El mateix fet es va produir en el 73% dels pacients no esplenectomitzats de la branca de Romiplostim vs 50% dels pacients de la branca Placebo.
- En ambdós estudis Fase III, la durada del tractament va ser de 24 setmanes (6 mesos). Considerem que aquest període de temps és relativament petit, tenint en compte que aquest tractament pot ser d'administració crònica.

- Malgrat la incidència de pacients amb sagnat grau ≥ 2 va ser inferior en la branca Romiplostim vs placebo (15.5% vs 34.1%, respectivament), no es varen trobar diferències estadísticament significatives en la incidència global d'aconteixements hemorràgics entre ambdues branques (57% vs 61%, respectivament).

5.2 Resultats d'assaigs clínics d'alternatives terapèutiques

Revisió sistemàtica de RITUXIMAB en PTI en pacients esplenectomitzats i no esplenectomitzats. Any 2007

Estudi Fase II. RITUXIMAB en PTI en pacients no esplenectomitzats. Any 2008

Estudi Fase-II

- **Disseny:** Fase-II, multicèntric, prospectiu, obert i amb una única branca de tractament. Any 2008.

- **Criteris inclusió:** Pacients adults amb diagnòstic de PTI crònica (≥ 6 mesos) d'acord amb les guies de la SAH, haver completat, com a mínim, 1 tractament previ per a la PTI, i recompte plaquetar (RP) $< 30 \times 10^9$ plaquetes/L en el moment de la inclusió.

- **Criteris exclusió:** Pacients esplenectomitzats, tractament previ amb Rituximab, altres patologies relacionades amb la trombocitopènia immune com les infeccions per VIH o VHC, desordres limfoproliferatius, patologies hepàtiques o de les tiroïdes i lupus eritematoso.

- **Tractament:** Rituximab 375mg/m²/setmana x 4 setmanes. La resta de tractaments van ser aturats.

Revisió sistemàtica

- Revisió de bases de dades electròniques: MEDLINE (des del 1966-2006), EMBASE (des del 1980-2006), Cochrane Library, abstracts de l'ASHCO.
- En paraules clau: Rituximab i PTI.
- Estudis seleccionats: Estudis comparatius i descriptius en qualsevol idioma. En l'anàlisi d'eficàcia es varen englobar publicacions que incloguessin un mínim de 5 pacients.

Resultats

Població d'estudi	Assaig Fase II Pacients No Esplenectomitzats		Estudi revisió sistemàtica Pacients Esplenectomitzats/No Esplenectomitzats		
	Rituximab		Rituximab	Pacients avaluats	N (IC-95%)
- N° pacients	60		313 (19 estudis)		
-Tractaments previs	Mitja de 2 tractaments previs per pacient - 95% tractats amb corticoids (n=57) - 58% tractats amb IgIV (n=35)		158 (50.5%) esplenectomitzats Tractaments previs: - 99% corticoids - 8.3% immunosupressors (n=26) - 3.8% ciclofosfamida (n=12) - 5.8% alcaloids de la vinca (n=18) - 5.4% danazol (n=17)		
- Recompte plaquetar previ	Mediana: 14 x10 ⁹ plaquetes/L (IQR 7-19.5)		Rang: 1 – 89 x10 ⁹ plaquetes/L		
Resposta al any de la primera infusió de Rituximab	Pacients amb bona resposta Plaquetes normals (>150) Recompte plaquetar > 50x10 ⁹	40% (n=24) n=18 n=6	Pacients amb resposta global (>50x10 ⁹ plaquetes/L)	313	62.5% (52.6-72.5)
	Mitja del temps fins resposta	4 setmanes	Pacients amb resposta complerta (>150x10 ⁹ plaquetes/L)	191	46.3% (29.5-57.7)
	Pacients amb resposta plaquetar intermitja	3% (n=2)	Pacients amb resposta parcial (50-150x10 ⁹ plaquetes/L)	284	24.0% (15.2-32.7)
	Anàlisi multivariant: Edat → OR:	1.82 [1.26-2.63] p=0.001			

Resposta als 2 anys de la primera infusió de Rituximab	Pacients amb bona resposta	33% (n=20)	Temps fins resposta (setmanes)	123	Mitja (rang) 5.5 (2-18)
	Pacients amb resposta plaquetar intermitja	7% (n=4)	Duració de resposta (mesos)	252	10.5 (3-20)
			Seguiment (mesos)	187	9.5 (2-25)
<ul style="list-style-type: none"> - Es va definir com a variable de bona resposta la presència de recomptes plaquetars superiors o iguals a 50×10^9 plaquetes/L - Com a resposta plaquetar intermitja la presència de recomptes plaquetars superiors o iguals a 30×10^9 plaquetes/L - Pacients amb recomptes plaquetars inferiors a 30×10^9 plaquetes/L van ser considerats com a no responedors. 					

Estudi Fase III. ELTROMBOPAG en pacients amb PTI. [14]

Estudi Fase-III

- **Disseny:** Estudi fase-III multicentric, randomitzat en proporció 2:1, controlat amb placebo. Any 2009.

Els pacients es van randomitzar a rebre Eltrombopag 50mg/dia o Placebo durant 6 setmanes. Si després de 3 setmanes de l'inici el recompte plaquetar era inferior a 50×10^9 /L la dosi de Eltrombopag es va augmentar a 75mg/dia.

- **Criteris inclusió:** Pacients >18 anys, diagnosticats de PTI amb recompte de plaquetes $<30 \times 10^9$ /L, i un o més tractaments previs. Tots els pacients havien de tenir nivells normals de creatinina i d'enzims hepàtics.

- **Criteris exclusió:** Pacients amb altres patologies relacionades amb la trombocitopènia immune com les infeccions per VIH o VHC, patologies hepàtiques, ICC, arritmies o trombosis en l'any anterior a l'inclusió, o infart de miocardi en els 3 mesos anteriors.

Resultats

Població d'estudi	Placebo (n=38)	Eltrombopag (n=76)	Total (n=114)
- Esplenectomitzats	14 (37%)	31 (41%)	45 (39%)
- Recompte plaquetar basal <15000 mcl	17 (45%)	38 (50%)	55 (48%)
- Tractaments previs (inclouent IgIV, corticoids, rituximab, immunomoduladors i ciclofosfamida)			
- >= 1 tto	38 (100%)	76 (100%)	114 (100%)
- >= 2 ttos	26 (68%)	56 (74%)	82 (72%)
- >= 3 ttos	16 (42%)	42 (55%)	58 (51%)
- >= 4 ttos	9 (24%)	30 (39%)	39 (34%)
- >= 5 ttos	7 (18%)	16 (21%)	23 (20%)
- Corticoids	29 (76%)	57 (75%)	
- IgIV	13 (34%)	36 (47%)	
- Rituximab	8 (21%)	17 (22%)*	* Només un pacient va rebre el rituximab 3 mesos abans
- Pacients que van complerta les 6 setmanes de tto	30	52	82 (72%)
- Pacients amb resposta plaquetar al dia 43 (plaquetes >50000/mcl)	6 (16%)	43 (59%)	OR 9.61 – IC95%: 3.31-27.86 P<0.001
- Taxes de resposta en qualsevol moment del tractament			OR 8.79 – IC95%: 3.54-21.86 P<0.001
- Recompte plaquetar >30000/mcl	9 (24%)	48 (66%)	
- Recompte plaquetar >200000/mcl	1 (3%)	18 (25%)	
- Incidència de sagnat a la setmana 6.	43 (59%)	6 (16%)	RAR 42.7% (26.3% - 59.1%) OR=9.61 (3.31-27.86) p<0.0001 NNT 3 (2 - 4)

- Events de sagnat per pacient al llarg de 6 setmanes (sagnat grau 1-4)	6.3 (90%)	5.9 (85%)	RAR 0.4 (5%)
- Events de sagnat per pacient clínicament rellevants al llarg de 6 setmanes (sagnat grau 2-3)	1.6 (16.6%)	0.6 (9.19%)	RAR 1 (7.41%)

Validesa interna i externa dels estudis:

- **Rituximab** presenta unes taxes de resposta (recomptes plaquetars $>50 \times 10^9$ plaquetes/L) del 40% al any del tractament (administració setmanal per 4 setmanes) en pacients no esplenectomitzats. La resposta plaquetar després de dos anys es manté en el 33% dels pacients en aquesta mateixa població.
- Altres estudis (pacients +/- esplenectomia) parlen de respostes del 62.5%.
- **Eltrombopag** es tracta d'un anàleg de TPO, sense ser d'origen pectídic, d'administració oral. Les taxes de resposta a curt termini (6 setmanes) són del 59% segons l'estudi fase-III pivotal.
- Actualment hi ha varis estudis en marxa per avaluar la seva utilització repetida, que permetran tenir un coneixement a llarg plaç més profund en PTI crònica:
 - o EXTEND (Eltrombopag eXTENded Dosing Study): estudi obert de pacients que han participat anteriorment en assaigs amb Eltrombopag que compleixen criteris per a rebre tractament crònic.
 - o RAISE (Randomised placebo controlled ITP Study with Eltrombopag): assaig fase-III, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo que pretén avaluar la seguretat, eficàcia i tolerabilitat de Eltrombopag com a tractament a llarg plaç (fins a 6 mesos) i que inclou 189 pacients.
 - o REPEAT (Repeat ExPosure to Eltrombopag in Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura): estudi que inclou 50 pacients amb PTI crònica i avalua la seguretat i eficàcia de l'administració repetida del fàrmac.

5.3 Revisions sistemàtiques publicades i les seves conclusions

Recentment, s'han publicat varies revisions sistemàtiques [9][10] en les que s'avalua Romiplostim com a nou agent terapèutic per al tractament de PTI.

En una revisió sistemàtica en **The Lancet**[9] es conclou que Romiplostim és comparativament favorable en relació a altres teràpies contra la PTI, el que suggereix el paper clau que desenvolupa la producció plaquetar en el tractament d'aquesta patologia. Es destaca així, que sense ser un tractament curatiu, aquest fàrmac pot fer-se servir en pacients refractaris a altres tractaments inclosa l'esplenectomia i que en altres pacients pot fer-se amb l'objectiu de retrassar l'esplenectomia.[9]

En una revisió del **American Journal of Health System Pharmacist** [10] es destaca que Romiplostim constitueix una nova opció per als pacients amb PTI, encara que s'ha de valorar el benefici/risc tenint en compte que es desconeixien els efectes adversos a llarg plaç i que és necessari el tractament continuat ja que els recomptes plaquetaris descendeixen amb l'aturada del tractament. Així mateix, es conclou que l'esplenectomia proporciona respostes duraderes en un elevat percentatge de pacients per la qual cosa continua sent una bona alternativa per a pacients sense risc quirúrgic o infeccios[10]. Aquesta conclusió concorda amb la de l'informe EPAR 2008 [2] en la que es considera que l'esplenectomia és una opció potencialment curativa i modificadora del curs de la malaltia pel que únicament s'ha aprovat la indicació en la Unió Europea en pacients refractaris a l'esplenectomia o en aquells en els que l'esplenectomia estigui contraindicada.

En una revisió de l'**Annals of Pharmacotherapy**[11] es conclou que Romiplostim té un lloc en la terapèutica en pacients amb PTI refractaris a altres teràpies, i que el benefici clínic observat s'ha de valorar juntament amb el risc a llarg plaç[11].

5.4 Avaluació de fonts secundàries

➤ **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**

No s'ha trobat cap referència a PTI.

➤ **CCO (Cancer Care Ontario)**

No s'ha trobat cap referència a PTI.

➤ **NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence)**

Eltrombopag. Agost-2009.

Es descriu la pràctica clínica del tractament de la PTI indicant que s'inicia quan els recomptes plaquetars descendeixen per sota de $30 \times 10^9/L$, excepte quan s'han de realitzar procediments que impliquen la pèrdua de sang (Societat Britànica d'Hematologia).

Estableix que els tractaments de primera línia existents inclouen corticoides i IgIV. Altres opcions de tractament són l'esplenectomia, el rituximab i agents immunosupressors.

També s'estableix que el fàrmac "Eltrombopag" queda **pendent d'avaluació** en funció de la disponibilitat del producte, comparativa amb altres alternatives i indicació clínica aprovada.

Romiplostim. Octubre-2009.

Es comenta que el Laboratori ja ha anunciat formalment el preu final del fàrmac. Actualment, està **pendent d'avaluació definitiva** per avaluar **eficàcia, seguretat i cost**.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

6.1 Descripció dels efectes adversos més significatius (per freqüència o gravetat)

Els estudis realitzats fins la comercialització de Romiplostin presenten un curt període de seguiment. Això comporta limitacions importants per avaluar la seguretat d'aquest fàrmac a llarg termini, tenint en compte que és un tractament d'administració crònica.

Als estudis pivotals els efectes adversos més freqüents eren cefalees, fatiga, epistaxis, artralgies i petequies. Els més greus van ser el sangnat, events tromboembòlics, anomalies de la medulla òssea amb increment de la reticulina medul·lar, neoplasies i el potencial efecte immunogènic associat a totes les proteïnes biològiques.

En la taula annexada s'exposa la incidència comparada d'efectes adversos. Les dades descrites a la taula reflexen l'exposició del romiplostim en 125 pacients amb PTI inclosos en els estudis fase III.

Referència: Informe EPAR de la EMEA.[2][3]					
Incidència comparada dels efectes adversos observats en els estudis fase III. S'han seleccionat aquells efectes adversos amb incidència, en alguna de les branques, superior a 10%.					
Resultats de seguretat					
Variable de seguretat evaluada en l'estudi	Placebo (n=41)	Romiplostim (n=84)	RAR (IC 95%) Diferència Risc Absolut *	P	NNH o NND (IC 95%)*
Cefalea	32 %	35 %	-	-	
Fatiga	29 %	33 %	-	-	
Epistaxis	24 %	32 %	-	-	
Artralgia	20 %	26 %	-	-	
Contusió	24 %	25 %	-	-	
Petequies	22 %	17 %	-	-	
Diarrea	15 %	17 %	-	-	
Infecció del tracte respiratori superior	12 %	17 %	-	-	
Somnolència					
Insomni	0 %	17 %	16,7% (8,7 - 24,6)	<0,05*	7 (5 - 12)
Mialgies	7 %	16 %			
Mal d'esquena	2 %	14 %		<0,05*	9 (5 - 33)
Nausees	10 %	13 %	11,9% (3,1-20,7)	-	
Dolor en extremitats	10 %	13 %		-	
Tos	5 %	11 %		-	
Ansietat	17 %	12 %		-	
Sangnat gingival	15 %	11 %		-	
Dolor abdominal	12 %	11 %		-	
Nasofaringitis	0 %	11 %		<0,05*	10 (6 - 25)
Equimosis	17 %	8 %	10,7% (4,1 - 17,3)	-	
	15 %	7 %		-	

**No es proporcionen*

Durant el desenvolupament clínic de romiplostim en la indicació de pacients amb PTI es van observar **8 morts** (2,5%) en el grup de romiplostim i 3 morts (6,5 %) en pacients tractats amb placebo. Una de les morts per anèmia aplàsica en el grup de romiplostim se va considerar relacionada amb el tractament.[2]

En els estudis fase III es va observar un menor número d'**events hemorràgics** de grau 2 o superior (15% en romiplostim vs a 34% en placebo), amb una diferència que va resultar estadísticament significativa [OR de 0,35 (IC 95% 0,14 – 0,85)]. Es va observar una relació inversa entre el recompte plaquetes i els events hemorràgics. En qualsevol cas els autors de l'informe EPAR conclouen que no es pot obtenir una conclusió definitiva sobre la reducció d'events hemorràgics amb romiplostim, variable d'eficàcia clínica realment rellevant, donat que aquestes dades de seguretat han estat obtingudes després de l'avaluació post-hoc dels assaigs clínics. Aquests resultats, en qualsevol cas, proporcionen un recolçament sobre l'eficàcia de romiplostim en la reducció d'aquests events hemorràgics.[2]

Es van observar **events tromboembòlics** en 13 de 219 (5,9%) pacients en tractament amb romiplostim, dels quals 10 events en 7 pacients es van considerar relacionats amb el fàrmac.[2]

En 9 de 219 (4,1%) pacients en tractament amb romiplostim es van **observar anomalies de la medul·la òssea** (deposició de reticulina en la medul·la òssea). No van haver anomalies en el grup placebo. Es va documentar un cas d'un pacient amb anèmia aplàsica probablement relacionada amb el tractament. En estudis preclínics se va observar un descens de la sèrie vermella i un increment en els leucocits, tot i que aquestes troballes no s'han trobat en pacients amb PTI.[2]

Pel que fa a la incidència de càncer existeix un risc teòric, donat que romiplostim pot actuar com a factor de creixement augmentant el número de cèl·lules progenitores i estimulants la progressió de neoplasies hematològiques. 15 de 519 pacients (6,8%) amb romiplostim van desenvolupar una neoplàsia quan estaven en tractament amb romiplostim.[2]

En relació a la immunogenicitat de romiplostim, aquesta hauria d'estar minimitzada ja que la mol·lecula no té seqüències homologues a les de la trombopoietina endògena. La formació

d'anticossos es va avaluar en 235 pacients que van rebre romiplostim. En un únic pacient en tractament amb romiplostim es van identificar anticossos neutralitzants, que es van negativitzar 4 mesos després de la seva identificació en la setmana 79.[2]

Durant els estudis en fase III 7 pacients desenvolupen insuficiència renal. No s'ha demostrat una correlació entre romiplostim i el grau d'insuficiència renal. Es desconeix si romiplostim pot haver contribuït al deteriorament de la funció renal.[2]

6.2 Precaucions d'ús en casos especials

Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys)

No es van observar diferències globals de seguretat o eficàcia entre pacients < 65 y ≥ 65 anys d'edat. [1]

Nens i adolescents (< 18 anys)

Romiplostim no està recomanat per l'ús en nens menors de 18 anys degut a la falta de dades sobre seguretat i eficàcia. No es pot proporcionar una recomanació de dosis per a aquesta població. [1]

Insuficiència hepàtica i renal

No se han realizado ensayos clínicos formales en estas poblaciones de pacientes. No debe administrarse con precaución a estos pacientes. [1]

Embaraç i lactància

No es disposen de dades clíniques sobre l'exposició de dones embaraçades a romiplostim.

Els estudis en animals han mostrat toxicitat reproductiva, com el pas a través de la barrera placentària i augment dels recomptes plaquetaris fetals en rates.

No hi ha dades sobre l'excreció de romiplostim en la llet materna. No obstant, es probable que aquesta es doni i no es poden descartar els riscos pel lactant. [1]

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients o a les proteïnes derivades de E. coli. [1]

Advertències i precaucions especials d'ús[1]

Reparició de trombocitopenia i hemorragia tras la finalització del tractament:

És probable que la trombocitopenia reaparegui tras interrompre el tractament amb romiplostim. Si es suspen el tractament amb romiplostim mentre s'estan administrant medicaments anticoagulants o antiplaquetaris, augmenta el risc d'hemorragiis. Els pacients ha de ser sotmesos a un control estricte davant d'un possible descens del recompte plaquetari i tractats per evitar les hemorragies després de la suspensió del tractament amb romiplostim.. El tractament mèdic addicional pot incloure la interrupció del tractament amb anticoagulants, antiplaquetaris i/o ambdós, la reversió de l'anticoagulació o el tractament complementari amb plaquetes.

Augment de la reticulina en la medul·la òssea:

Es creu que l'augment de la reticulina en la medul·la òssea és el resultat de l'estimulació del receptor de la TPO, que comporta un augment de la quantitat de megacariocits en la medul·la òssea, que en conseqüència alliberaran citocines. Els canvis morfològics de les cèl·lules de sang perifèrica poden suggerir un augment de la reticulina, que pot detectar-se mitjançant una biopsia de la medul·la òssea. Per tant, es recomana realitzar anàlisis per a detectar anomalies morfològiques cel·lulars utilitzant un frotis sanguini perifèric i un hemograma complet abans i durant el tractament amb romiplostim.

Si s'observa una pèrdua d'eficàcia i un frotis sanguini perifèric anormal en els pacients, s'haurà d'interrompre l'administració de romiplostim. Es valorarà la necessitat de realitzar una biopsia de medul·la òssea amb la tinció adequada per a detectar la presència de reticulina. Si es troba disponible, s'haurà de comparar amb una biopsia de medul·la òssea anterior. Si es manté la eficàcia però s'observa en els pacients un frotis sanguini perifèric anormal, el metge haurà de seguir el criteri clínic

adequado, que inclou valorar la realització d'una biòpsia de medul·la òssea i s'haurà d'avaluar de nou els riscos i beneficis de romiplostim i les opcions alternatives pel tractament de la PTI.

Complicacions trombòtiques/tromboembòliques

Els recomptes plaquetaris por sobre de l'interval normal suposen un risc teòric de complicacions trombòtiques/tromboembòliques. La incidència d'aconteixements trombòtiques/tromboembòliques observada en els assaigs clínics va ser similar entre romiplostim i placebo, i no es va observar una relació entre aquests aconteixements i els recomptes plaquetaris elevats.

Progressió de neoplàsies hematopoiètiques existents o síndromes mielodisplàsics (SMD)

Els estimuladors del receptor de la TPO són factors de creixement que comporten l'expansió, la diferenciació de les cèl·lules progenitores trombopoiètiques i la producció de plaquetes. El receptor de la TPO s'expressa de forma predominant en la superfície de les cèl·lules del llinatge mieloides. Existeix una preocupació teòrica sobre que els estimuladors del receptor de la TPO podrien estimular la progressió de neoplàsies hematopoiètiques o SMD existents. Romiplostim no s'ha d'utilitzar pel tractament de la trombocitopenia deguda al SMD ni a cap altre causa que no sigui la PTI. No s'ha determinat el balanç risc-benefici de romiplostim en els SMD o en altres poblacions de pacients sense PTI.

Pèrdua de resposta a romiplostim

Una pèrdua de resposta o la incapacitat de mantenir una resposta plaquetària amb el tractament amb romiplostim dins de l'interval de dosis recomenat, s'ha de motivar la recerca dels factors causals incluent-hi la immunogenicitat i l'augment de reticulina en la medul·la òssea.

Efectes de romiplostim sobre els globuls vermells i blancs

S'han observat alteracions en paràmetres relacionats amb els globuls vermells (disminució) i blancs (increment) en assaigs toxicològics no-clínic (rates i micos) però no en pacients amb PTI. Hauria de considerar-se la monitorització d'aquests paràmetres en els pacients tractats amb romiplostim

Interaccions amb altres medicaments[1]

No s'han realitzat estudis d'interaccions. Es desconeixen les interaccions potencials de romiplostim amb medicaments administrats conjuntament a conseqüència de la unió a les proteïnes plasmàtiques. Els medicaments emprats en el tractament de la PTI en combinació amb romiplostim en assaigs clínics van ser corticosteroids, danazol i/o azatioprina, immunoglobulina intravenosa (IGIV) e immunoglobulina anti-D. Quan es combini romiplostim amb altres medicaments pel tractament de la PTI s'han de controlar els recomptes plaquetaris a fi d'evitar recomptes plaquetaris fora de l'interval recomenat.

6.3 Fonts secundàries sobre seguretat

En l'informe EPAR[2] es destaca que seria desitjable tenir una base de dades de seguretat en quant al número de pacients i amb un temps de seguiment més perllongat. En el programa de gestió del risc indicat per la EMEA pel fabricant s'inclouen 2 estudis retrospectius i un estudi prospectiu per a determinar l'incidència de fibrosis medul·lar i events tromboembòlics en pacients amb PTI. Per una altra part es destaca que els prescriptors han de ser instruits i han de rebre informació educacional sobre romiplostim, que serà proporcionada pel fabricant. El fàrmac només està disponible en la Unió Europea sota el programa de gestió del risc del laboratori.[2]

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1 Cost tractament. Cost incremental

De cara al càlcul econòmic de Romiplostin vs altres alternatives utilitzades en PTI crònica refractària s'ha considerat un pacient tipus de 70kg i una superfície corporal d'1,7m².

Els costos reflectits fan referència tant als medicaments avaluats com a costos derivats de l'administració dels fàrmacs en HOD. No obstant, cal tenir present que, malgrat tots els tractaments avaluats es poden fer de forma ambulatoria, Romiplostin és un fàrmac que, teòricament, permet la seva administració domiciliària, mentre que les IgIV i Rituximab impliquen la seva administració en l'àmbit hospitalari, encara de forma ambulatoria. Eltrombopag és un fàrmac d'administració oral que permet un regim totalment domiciliari.

Cal destacar que, en el cas de Romiplostin s'han contemplat les dosificacions més freqüents i màximes, segons els resultats promig obtinguts en els estudis pivotals.

Comparació dels costos del tractament avaluat vs altres alternatives				
	Romiplostim*		Rituximab	Eltrombopag**
Preu unitari (PVL+IVA)	Nplate® 250µg Vial: 595,3 €.		Mabthera® 500mg Vial: 1.296,88 € (2,6 €/mg)	Promacta®/Revolade® Comp 25mg: 68,75 € Comp 50mg: 137,5 €
Posologia	1µg/kg SC Setmanal ± 1µg/kg SC segons resposta plaquetar Dosi màx: 10µg/kg SC Setmanal		375mg/m ² IV Setmanal x 4 Setmanes	50mg/dia Oral Dosi màx: 75mg/dia Oral
Cost 1 ^a Setmana	Dosificació: 1µg/kg 595,3 €		1.657,5 €	962,5 €
Cost Setmanes 2-24	Dosi manteniment: 2-3µg/kg	13.691,2 €	6.630 €	Mín: 22.137,5 € - Màx: 32.725 €
	Dosi manteniment: 4-7µg/kg	26.193,2 €		
	Dosi manteniment: 8-9µg/kg	36.313,3 €		
Cost Sessió HOD***	434,64 €/0 €		869,28 €	-
Cost Total (24 Setmanes)	Mín: 14.721,14 € - Màx: 39.283,84 €		7.499,28 €	Mín: 23.100 € - Màx: 33.687,5 €
Cost Total (48 Setmanes)	Mín: 29.442,3 € - Màx: 79.770,2 €		7.499,28 €	Mín: 46.200 € - Màx: 68.337,5 €

Romiplostim*. Estabilitat de producte reconstituït: 24 hores. Càlculs econòmics basats en la utilització de vials sencers, segons la dosi prescrita. S'ha considerat el preu ofertat per Nplate® 250µg vial. Tenint en compte la complexitat de la preparació del producte, Amgen ofereix un servei d'infermeria, durant 2 setmanes, per la fase d'aprenentatge dels pacients.

** Eltrombopag. Actualment, dintre del Programa d'Ús Compassiu de Glaxo, amb utilització a preu zero. Resta pendent d'avaluació per EMEA i AEMyPS, així com del preu definitiu. S'han reflectit els preus provisionals estimats segons dades obtingudes de fonts secundàries.

***Cost sessió HOD (Any 2009): 217,32 €.

7.2 Cost Eficàcia Incremental (CEI)

- Comparació directa: Romiplostin vs Placebo

Cost Eficàcia Incremental (CEI) Assaigs Pivotals							
Referència	Variable Avaluada	Tractament	Resultat	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
Esplenectomitzats	Principal: % Pacients amb Resposta Plaquetar Duradera ≥ 50x10 ⁹ /L als 6 mesos	Romiplostim	38%	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	3	Mín: 88.326 € Màx: 239.310 €
		Placebo	0%	-			

Cost Eficàcia Incremental (CEI) Assaigs Pivotals							
Referència	Variable Avaluada	Tractament	Resultat	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any

No Esplenectomitzats	Principal: % Pacients amb Resposta Plaquetar Duradera $\geq 50 \times 10^9/L$ als 6 mesos	Romiplostim	61%	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	2	Mín: 58.884 € Màx: 159.540 €
		Placebo	5%	-			

Cost Eficàcia Incremental (CEI) Assaigs Pivotal Combinats							
Referència	Variable Avaluada	Tractament	Resultat	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
Esplenectomitzats + No Esplenectomitzats	Principal: % Pacients amb Resposta Plaquetar Duradera $\geq 50 \times 10^9/L$ als 6 mesos	Romiplostim	50%	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	2	Mín: 58.884 € Màx: 159.540 €
		Placebo	2%	-			
	Secundària: % Pacients amb sagnat grau ≥ 2	Romiplostim	16%	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	6	Mín: 176.652 € Màx: 478.620 €
		Placebo	34%	-			

- Comparació directa: Eltrombopag vs Placebo

Cost Eficàcia Incremental (CEI) Assaig Pivotal							
Referència	Variable Avaluada	Tractament	Resultat	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
Esplenectomitzats + No Esplenectomitzats	Principal: % Pacients amb Resposta Plaquetar $\geq 50 \times 10^9/L$ a les 6 setmanes	Eltrombopag	59%	Mín: 46.200 € Màx: 68.337 €	Mín: 46.200 € Màx: 68.337 €	2	Mín: 92.400 € Màx: 136.674 €
		Placebo	16%	-			

- Comparació indirecta: Romiplostim vs Eltrombopag

Cost Eficàcia Incremental (CEI) Assaigs Pivotal							
Referència	Variable Avaluada	Tractament	Resultat	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
Esplenectomitzats + No Esplenectomitzats	% Pacients amb Resposta Plaquetar $\geq 50 \times 10^9/L$ (6 mesos vs 6 setmanes)	Romiplostim	50%	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	Mín: 16.758 € Màx: -11.433 €	11	Mín: 184.338 € Màx: -125.763 €
		Eltrombopag	59%	Mín: 46.200 € Màx: 68.337 €			

- Comparació indirecta: Romiplostim vs Rituximab

Cost Eficàcia Incremental (CEI)							
Referència	Variable Avaluada	Tractament	Resultat	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
Esplenectomitzats + No Esplenectomitzats	% Pacients amb Resposta Plaquetar $\geq 50 \times 10^9/L$	Romiplostim	50%	Mín: 29.442 € Màx: 79.770 €	Mín: 21.943 € Màx: 72.271 €	8	Mín: 175.544 € Màx: 578.168 €
		Rituximab	62%	7.499 €			

- Comparació indirecta: Eltrombopag vs Rituximab

Cost Eficàcia Incremental (CEI)							
Referència	Variable Avaluada	Tractament	Resultat	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any

Esplenectomitzats + No Esplenectomitzats	% Pacients amb Resposta Plaquetar ≥ 50x10 ⁹ /L	Eltrombopag	59%	Mín: 46.200 € Màx: 68.337 €	Mín: 38.701 € Màx: 60.838 €	33	Mín: 1.277.133 € Màx: 2.007.654 €
		Rituximab	62%	7.499 €			

9. BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Nplate. Disponible en www.agemed.es, acceso 22 de junio de 2009.
2. Informe EPAR de la European Medicines Agency. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/nplate/nplate.htm>, acceso 22 de junio de 2009.
3. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:395-403.
4. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-81.
5. Kumagai Y, Fujita T, Ozaki M, Sahashi K, Ohkura M, Ohtsu T, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating peptibody, in healthy Japanese subjects: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2007;47:1489-97.
6. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:628-38.
7. Mathias SD, Gao SK, Rutstein M, Snyder CF, Wu AW, Cella D. Evaluating clinically meaningful change on the ITP-PAQ: preliminary estimates of minimal important differences. *Curr Med Res Opin* 2009;25:375-83.
8. George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol* 2009;144:409-15.
9. Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2009;373:1562-69.
10. Perreault S, Burzynski J. Romiplostim: A novel thrombopoiesis-stimulating agent. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:817-24.
11. Ipema HJ, Jung MY, Lodolce AE. Romiplostim Management of Immune Thrombocytopenic Purpura. *Ann Pharmacother* 2009;43:914-9.
12. Godeau B, Porcher R, Fain O, Lefrere F, Fenaux P, Cheze S, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008 May;112: 999-1004.
13. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of Rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 2007;146:25-33.
14. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-48.