

Romiplostim (Nplate®) i Eltrombopag (Revolade®) Púrpura Trombocitopènica Idiopàtica

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia
Data 24/02/2011

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

Fàrmacs: Romiplostim i Eltrombopag.

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVUACIÓ

Justificació sol.licitud:

La realització d'aquest informe tècnic es basa en les següents raons:

1. Acords **reunió del 18/6/2010 de Mesures de l'Ús racional del medicament en front la crisi** a l'ICO on s'indica

“Definició de medicaments homòlegs (MH) i negociació amb la indústria farmacèutica segons els fàrmacs proposats i amb aprovació prèvia de la Comissió Farmacoterapèutica i/o dels grups de treball de ICOPraxis”

2. Acta Comissió Farmacoterapèutica 22/10/2009:

Anàlisi de fàrmacs/indicació sol.licitats:

Romiplostim/Púrpura Trombocitopènica Idiopàtica. Es decideix una aprovació temporal (6 mesos) amb re-avaluació després d'aquest període per la sortida d'altres fàrmacs en la indicació. L'aprovació temporal és en la indicació de malalts refractaris a altres tractaments, prioritàriament esplenectomitzats. Es decideix que NO és un tractament candidat a ser utilitzat en la xarxa oncològica i per ara no es sol·licitarà al PATSFAC la seva avaluació.

3. Publicació per part del Programa PATSFAC de catSalut del dictàmen i criteris d'utilització en la XHUP (17/1/2011)

http://www10.gencat.net/catsalut/cat/prov_farmacia_pasftac_procediment_TAC.htm

Veure annex 1 dictàmen i criteris pels hospitals de la XHUP

Indicació clínica avaluada: Púrpura trombocitopènia idiopàtica (PTI) crònica.

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Romiplostim

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	601,54 €
Nplate® 500µg Pólvores per Sol. Inyectable	1 Vial	662118	1203,07 €

*s'inclouen preus inclosos al nomenclator del CatSalut per a MHDA

Eltrombopag

Nom genèric: Eltrombopag olamina

Nom comercial: Revolade®

Laboratori: GlaxoSmithKline

Grup terapèutic. Denominació: Antihemorràgics. Codi ATC: B02BX05

Via d'administració: Oral

Tipus de dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: Centralitzat. Va ser designat medicament orfe (8/2007).

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats de l'envàs	CN	Cost per unitat
Revolade® 25 mg comprimits	28	665782	33,32 €
Revolade® 50 mg comprimits	28	665783	66,92€

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1 Mecanisme d'acció.

Romiplostim és una proteïna de fusió que assenjala 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.

Eltrombopag és una fenilhidrazona. Actua com agonista del receptor de trombopoietina (TPO-R) que interacciona amb el domini transmembrana d'aquest, iniciant un procés en cascada similar, però no idèntic, al generat per la trombopoietina endògena, induint així la proliferació i diferenciació dels megacariòcits i donant lloc al consegüent increment en la producció de plaquetes.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

Romiplostim

➤ **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 EMA (03/2010):**

- Pacients adults esplenectomitzats amb PTI crònica, refractaris a altres tractaments (p. ex. corticoids, 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.

Eltrombopag

- **EMA:** Desembre 2009. Inicialment havia rebut la designació de medicament orfe. Està indicat en el tractament de la PTI crònica en pacients adults amb resposta insuficient als corticosteroides,

immunoglobulines i esplenectomia i en el tractament de segona línia dels pacients amb contraindicació per a la cirurgia.

- **FDA:** Novembre 2008. Està indicat en el tractament de la trombocitopènia en pacients amb púrpura trombocitopènica idiopàtica que han obtingut una resposta insuficient a corticoides, immunoglobulines o esplenectomia. Ha de ser utilitzat només en pacients amb PTI el grau de trombocitopènia i situació clínica incrementi el risc de sagnat. No ha de ser utilitzat per normalitzar el recompte de plaquetes.

4.3 Posologia, forma de preparació i administració

Posologia recomanada Romiplostim:

- 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 pólvores 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.

Posologia recomanada Eltrombopag:

- La dosi inicial és de 50 mg / dia, excepte en pacients amb ascendència de asiàtica o aquells que presentin un dany hepàtic de moderat a sever, en què la dosi d'inici és de 25 mg una vegada al dia. Administració per via oral.

Ajust per mantenir un recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9 / L$.

Recompte de plaquetes ($\times 10^9 / L$)	Recomanació
<50 després de 2 setmanes de tractament	Incrementar la dosi en 25 mg fins a un màxim de 75mg/día.
200-400 en qualsevol moment	Disminuir la dosi en 25 mg. Esperar 2 setmanes per veure els efectes i qualsevol ajustament de dosi posterior.
> 400	Suspendre eltrombopag, incrementar la freqüència de monitoratge de les plaquetes a dues vegades a la setmana. Quan les plaquetes siguin $<150 \times 10^9 / L$, reiniciar el tractament a la dosi de 25mg/día.
> 400 després de 2 setmanes de tractament a la menor dosi de eltrombopag	Suspendre permanentment eltrombopag.

Suspensió del tractament:

S'ha de suspendre el tractament amb Eltrombopag si, després de quatre setmanes rebent dosis de 75 mg al dia, els nivells de plaquetes no són suficients per evitar un sagnat clínicament rellevant, també en cas d'un excessiu augment de plaquetes ($> 400 \times 10^9 / L$) o alguna alteració hepàtica important.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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·l 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.

Eltrombopag

L'absorció oral del fàrmac produeix un pic màxim de concentració entre les primeres dues a sis hores després de l'administració, amb una absorció després d'una única dosi de 75 mg d'aproximadament un 52%. L'administració concomitant d'antiàcids pot disminuir la C_{max} al voltant d'un 70% mentre que la ingestió d'aliments pot retardar una hora el pic màxim d'absorció i disminuir la C_{max} en un 65%.

Les concentracions assolides en sang perifèrica se situen en un interval del 50-79% en plasma.

Es metabolitza principalment a través dels següents mecanismes: segmentació, oxidació (mitjançant el CYP 1A2 i 2C8) i conjugació (principalment amb àcid glucurònic, glutatió i cisteïna) podent-se trobar en plasma els metabòlits procedents d'aquestes dues últimes rutes.

La principal ruta d'eliminació és per via fecal (59%), el 20% s'elimina de forma inalterada. El 31% s'excreta ja metabolitzat per orina. La vida mitjana d'eliminació és aproximadament de 21 a 32 hores en pacients sans, mentre que en pacients amb PTI és de 26 a 35 hores.

Poblacions especials de pacients:

Raça: Alguns estudis farmacocinètics demostren que en pacients asiàtics els nivells assolits de Eltrombopag van ser 70% superiors als no asiàtics.

Insuficiència Hepàtica: Les alteracions hepàtiques també poden modificar els seus nivells plasmàtics (s'ha demostrat que en pacients amb lesions hepàtiques moderades apareixen nivells 41% superiors als aconseguits en subjectes sans) i quan la lesió és severa, aquesta diferència se situa entre un 80% -93%.

Alguns estudis demostren que els homes mostren un 27% més de aclariment renal de Eltrombopag que les dones.

No s'ha determinat encara l'efecte farmacodinàmic en pacients amb alteracions renals.

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 EMA 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 Accelerada (Nov-2008) i EMA Mar 2010 Indicació: PTI crònica refractària a corticoides, immunoglobulines o esplenectomia 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 infusionsals, 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) trombocitopènia i risc de sagnat associada a la interrupció del tractament, 3) augment de recompte plaquetar, risc esdeveniments trombòtics i 4) progressió neoplàsies hematopoiètiques existents o SMD

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles en la indicació avaluada

Característiques principals dels estudis inclosos (adaptat informe CAMUH)

Estudi	Disseny	Població	Intervenció	Mesura de resultats
Romiplostim				
Estudi 20030105	ACA fase III Comparatiu Cegament doble Multicèntric Internacional	≥ 18 anys PTI crònica esplenectomitzats i refractaris a l'esplenectomia Plaq <30 x 10 ⁹ /L ≥ 1 tractament previ	Romiplostim 1 a 15 µg/kg setm ajustats segons recompte de plaquetes (n=42) Placebo (n=21)	Resposta plaquetar sostinguda durant 8 setmanes
Estudi 20030212	ACA fase III Comparatiu Cegament doble Multicèntric Internacional	≥ 18 anys PTI crònica no esplenectomitzats Plaq <30 x 10 ⁹ /L ≥ 1 tractament previ	Romiplostim 1 a 15 µg/kg setm ajustats segons recompte de plaquetes (n=41) Placebo (n=21)	Resposta plaquetar sostinguda durant 8 setmanes
Estudi 20030213	Estudi d'extensió Obert No controlat Multicèntric Internacional	≥ 18 anys PTI crònica esplenectomitzats i no esplenectomitzats Plaq <30 x 10 ⁹ /L ≥ 1 tractament previ	Romiplostim 1 a 10 µg/kg setm ajustats segons recompte de plaquetes (n=143)	Resposta plaquetar i augment de mínim dues vegades el recompte basal
Estudi 20060131	Estudi obert Controlat amb tractament estàndard Multicèntric Internacional	≥ 18 anys PTI crònica no esplenectomitzats Plaq <50 x 10 ⁹ /L ≥ 1 tractament previ	Romiplostim 3 a 10 µg/kg setm ajustats segons recompte de plaquetes (n=234)	Incidència de fracàs de tractament (plaq <20 x 10 ⁹ /L) i esplenectomia
Eltrombopag				
Estudi TRA100773A	ACA Fase II Comparatiu Cegament doble	≥ 18 anys PTI ≥ 6m evolució Plaq <30 x 10 ⁹ /L ≥ 1 tractament previ	Eltrombopag 30-50-75 mg/d (n=88) Placebo (n=29)	% pacients amb recompte ≥50x10 ⁹ /L al dia 43
Estudi TRA100773B	ACA Fase III Comparatiu Cegament doble	≥ 18 anys PTI ≥ 6m evolució Plaq <30 x 10 ⁹ /L ≥ 1 tractament previ	Eltrombopag 50-màxim 75 mg/d (n=76) Placebo (n=38)	% pacients amb recompte ≥50x10 ⁹ /L al dia 43
Estudi RAISE	ACA Fase III Comparatiu Cegament doble	≥ 18 anys PTI ≥ 6m evolució Plaq <30 x 10 ⁹ /L ≥ 1 tractament previ	Eltrombopag dosi individualitzada 25-màxim 75 mg/d (n=135) Placebo (n=62)	% pacients amb recompte 50-400x10 ⁹ /L durant el període de tractament
Estudi EXTEND	Estudi d'extensió No comparatiu Obert	≥ 18 anys PTI ≥ 6m evolució Plaq <50 x 10 ⁹ /L ≥ 1 tractament previ	Eltrombopag 25-50-75 mg/d (n=299)	% pacients amb recompte ≥50x10 ⁹ /L durant el seguiment
AC: assaig clínic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; m: mesos; plaq: plaquetes; PTI: púrpura trombocitopènia immune				

Romiplostim

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).
- 1 estudi obert, multicèntric, aleatoritzat i controlat: **20060131** que comparava l'eficàcia i seguretat de romiplostim respecte els tractaments habituals de la PTI en pacients no esplenectomitzats (N=234)

Per la revisió d'aquesta informació descrita també es disposa de l'informe EPAR 2008 (EMA/654269/2008) de l'EMA i de l'informe CEDER 2008 de la FDA. En aquests informes es descriuen 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
<ul style="list-style-type: none"> - Disseny: Fase III, doble cec, 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 ≤ 30x10⁹/L, creatinina sèrica (Cr_s) ≤ 2mg/dL, bilirrubina (Bil) < 1.5 vegades el límit superior de normalitat (LSN) i hemoglobina (Hb) ≥ 9g/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'immunoglobulines 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 > 2mg/dL, Bil > a 1,5 vegades LSN i Hb <9 g/dL. En l'estudi 20030212: Esplenectomia. - Posologia: Administració setmanal d'1 a 15µg/kg SC, amb ajustaments de la dosi segons recomptes plaquetars (recompte plaquetar diana: 50-200x10⁹/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 < 50x10⁹/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/ Final report: abstract num 68; 52nd ASH annual meeting and exposition, des 2010

- Estudi obert d'extensió
- 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 publicació final de les dades de més de 5 anys d'estudi es van incloure un total de 292 pacients.
- La mitjana de durada del tractament va ser de 78 (1-277) setmanes i la mitjana de dosi era de 4 (2,2-7,3) $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- Després de la setmana 12 les dosis van romandre relativament constants, amb el 78% dels pacients rebent dosis de 2 mcg/kg com a mínim el 90% del temps. Es va iniciar l'administració domiciliària en el 82% dels pacients. 28 dels 239 pacients (12%) van tornar a l'administració setmanal a l'hospital.
- Els esdeveniments adversos més freqüents van ser moderats i incloïen mal de cap (38%), nasofaringitis (34%) i fatiga (32%). La freqüència i la gravetat no va augmentar amb el temps d'estudi.
- Sagnat: presenten resultats en diferents intervals de t estudi: <24 set: 34% (12% \geq grau 2, 4% \geq grau 3); t estudi 24<48 set: 27% (10% \geq grau 2, 2% \geq grau 3), etc.
- En 11 pacients es va detectar reticulina a la medul·la òssia (pacients esplenectomitzats, amb més anys d'evolució de la malaltia i amb dosis més altes). Dos pacients van desenvolupar anticossos neutralitzants a romiplostim, sense reacció creuada a trombopoetina.
- 16 pacients van morir, dels quals 2 es van considerar relacionats al tractament.

Resultats

% pacients recompte plaquetari $> 50 \times 10^9$ /L	94.5%
% pacients recompte plaquetari $> 50 \times 10^9$ /L en el 90% de les seves visites	$>50\%$
% pacients que va requerir medicació de rescat	36%
% pacients que va reduir la dosi de medicació concomitant almenys un 25%	81% (30/37)
% pacients que va patir esdeveniments adversos	98%

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 pivotals 20030105 i 20030212 (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).
- Tot i que els investigadors fan constar que les anàlisis es van fer per protocol l'anàlisi de la variable principal es van fer per intenció de tractar modificada.
- 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'esdeveniments hemorràgics entre ambdues branques (57% vs 61%, respectivament).
- L'estudi d'extensió (20030213) és un estudi obert sense grup comparador i es considera que té una probabilitat molt alta de biaix per valorar l'eficàcia del fàrmac. No obstant això disposem de dades que són d'utilitat per valorar-ne la seva seguretat a més llarg termini.

**Romiplostim or Standard of Care in patients with immune thrombocytopenia. Estudi 20060131.
 N Engl J Med 2010; 363:1889-1899 Nov 11, 2010**

-Disseny: Estudi obert, de 52 setmanes de durada. Es va assignar aleatòriament a 234 pacients adults amb trombocitopenia immune, que no s'havien sotmès a una esplenectomia, a rebre el tractament estàndard (77 pacients) o injeccions subcutànies setmanals de romiplostim (157 pacients) a dosis 3-10 mcg/kg. No s'especifica quin és el tractament estàndard.

-Criteris d'inclusió: > 18 anys, amb diagnòstic de PTI d'acord a les pautes de ASH. Si > 60 anys, si PTI confirmada per biòpsia de moll d'os. Haver rebut almenys un tractament previ per a la PTI, tenir un recompte de plaquetes <50.000 o <50.000 durant o després de la interrupció de la teràpia actual per a la TPI,

-Criteris d'exclusió: pacients esplenectomitzats, malaltia maligna activa, antecedents de càncer (no carcinoma de cèl·lules basals o carcinoma cervical in situ) en tractament o amb la malaltia activa als 5 anys previs, antecedents coneguts de trastorns cel·lulars de medul·la òssia.

-Els **objectius primaris** van ser la incidència de fracàs del tractament i d'esplenectomia. Els **objectius secundaris** van incloure la taxa de resposta plaquetar (recompte de plaquetes > $50 \times 10^9/L$ en qualsevol visita programada), seguretat i qualitat de vida (qüestionari: Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)).

Fracàs del tractament: plaq < $20 \times 10^9/L$ o inferior durant 4 setmanes consecutives a la dosi més alta recomanada o requeriment de canvi de tractament per efectes secundaris o signes de sagnat

-Resultats (veure taula):

La taxa de resposta plaquetar en el grup de romiplostim va ser 2,3 vegades superior al grup estàndard. Els pacients que rebien romiplostim van tenir una incidència significativament menor de fracàs del tractament que els que van rebre el tractament estàndard. L'esplenectomia també es va dur a terme amb menys freqüència en els pacients que van rebre romiplostim que en aquells que van rebre el tractament estàndard.

Al grup romiplostim va haver una menor taxa d'esdeveniments hemorràgics, menys transfusions de sang, i major milloria de la qualitat de vida que el grup estàndard. Els esdeveniments adversos més freqüents van ser mal de cap i fatiga. Els esdeveniments adversos greus es van produir en el 23% dels pacients que van rebre romiplostim i al 37% dels pacients que van rebre el tractament estàndard.

La dosi mitja de romiplostim per a mantenir les plaquetes dins l'interval de $50-200 \times 10^9/L$ es va mantenir estable en el temps, especialment després de les primeres 12 setmanes de tractament, i va ser de 3.9 ± 2.1 mcg per kg.

El grup tractat amb romiplostim va tenir menor incidència global de sagnat ($p=0.001$) i sagnats de grau 3 o superior ($p=0.02$) en comparació amb el grup de tractament estàndard. No hi va haver diferències en la incidència de sagnat lleu.

-Conclusions: Els pacients tractats amb romiplostim van tenir una taxa més alta d'una resposta plaquetària, una menor incidència de fracàs del tractament i d'esplenectomia, menys sagnat i menys transfusions de sang, i una millor qualitat de vida que els pacients tractats amb l'estàndard de tractament

	Romiplostim N=154	Tractament estàndard N=75	OR (romi vs ttm std); p
Taxa de respostes			2.3 (2-2.6) $p < 0.001$
% pacients amb resposta plaquetària (> $50 \times 10^9/L$) (setm 2-52)	71%(108/152pac)- 92% (127/138 pac)	26% (16/62 pac)- 51% (26/51 pac)	
Mediana recompte plaquetari	108-176 $\times 10^9/L$	35-52 $\times 10^9/L$	
% fracàs del tractament	11% (18/157 pac)	30% (23/77 pac)	0,31; 95% (0,15-0,61) $P < 0,001$
% esplenectomia	9% (14/157 pac)	36% (28/77 pac)	OR: 0,17; 95% IC, 0,08-0,35 $P < 0,001$

% esdeveniments adversos greus	23% (35/154 pac)	37% (28/75 pac)	-
% esdeveniments adversos greus rel amb ttm	5% (7/154)	8% (6/75)	-
% pacients amb Sagnats (taxa**)	52 (taxa: 3.56 (3.14-4.03))	53 (taxa:5.02 (4.25-5.88))	-
Grau ≥2	13 (taxa:0.47 (0.32-0.65))	17 (taxa: 0.69 (0.43-1.05))	
Grau ≥3	3 (taxa: 0.11 (0.05-0.22))	7 (taxa:0.16-0.60)	
% tractaments addicionals	44% (67/154)	79% (59/75)	-
Qualitat de vida	Milloria significativa de romiplostim respecte ttm estandard a les puntuacions de les escales: símptomes, molèsties, activitat, psicològica, por, qualitat de vida social, qualitat de vida global		

**Taxa= taxa d'efectes adversos per cada 100 pacients-setmanes, calculat a partir de: (nombre total d'efectes adversos reportats) / (nombre total de pacients-setmanes de medicació) x 100

NS= no significatiu

Eltrombopag:

Es realitza una recerca bibliogràfica en PUBMED amb els termes "Eltrombopag" i com a únic límit "Randomized Controlled Trial" i la indicació de PTI crònica. Es disposa de l'informe EPAR EMA/CHMP/279276/2010. Les publicacions obtingudes són les següents:

- Un assaig en fase II de càlcul de dosi (TRA100773A): Bussel et al. Eltrombopag for the treatment of Chronic idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *NEJM*. 2007; 357:2237-47
- Un assaig fase III (TRA100773B) publicat que s'analitza en l'informe: Bussel JB et al. *Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Vol 373. February 21. 2009.*

Existeixen 2 assaigs en curs i un recentment publicat (gener 2011):

- **L'estudi RAISE**, és un assaig fase III, randomitzat, doble cec, controlat, que tracta de demostrar la seguretat i eficàcia de Eltrombopag comparat amb placebo en un seguiment a 6 mesos de 197 pacients prèviament tractats (resultats recentment publicats).
- **L'estudi EXTEND** (encara en curs), és un assaig d'extensió de l'assaig pivotal fase III, obert, amb un únic braç de tractament.
- **L'estudi REPEAT** (encara en curs), és estudi fase II obert amb un únic braç de tractament. Avaluat l'eficàcia i seguretat del tractament de PTI en 50 pacients tractats amb diversos cicles de 6 setmanes de Eltrombopag amb descansos de 4 setmanes entre cada cicle.

Descripció dels estudis:

En l'estudi de fase II (TRA100773A) els pacients (n=118) van ser aleatoritzats (1:1:1:1) a rebre placebo o eltrombopag per via oral en tres dosis diferents: 30, 50 o 75 mg al dia. Dues anàlisis intermèdies van permetre identificar la dosi de 50 mg com la dosi inicial òptima. Les variables secundàries van incloure la concentració sèrica de trombopoetina, incidència d'episodis de sagnat (valorats amb l'escala de sagnat de l'OMS) i mesures de qualitat de vida.

L'estudi pivotal de fase III (TRA100773B) és un assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, controlat amb placebo i amb doble cegament, que es descriu a continuació:

Bussel JB et al 2009 (TRA100773B). Estudi Fase III. ELTROMBOPAG en pacients amb PTI

- Disseny:** Estudi fase-III multicèntric, randomitzat en proporció 2:1, controlat amb placebo.
- Objectiu:** Avaluar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat d'Eltrombopag en pacients amb PTI que no han respost a altres tractaments.
- N ° de pacients:** Es van aleatoritzar 114 (2:1). 50 dones, 44 homes, 38 en el grup placebo i 76 en el grup Eltrombopag. Els grups es van estratificar en funció de: esplenectomia prèvia, tractaments simultanis per a la PTI, i recompte de plaquetes superior o inferior a $15 \times 10^9 / L$
- Tractament grup actiu:** Eltrombopag 50 mg / dia. Després de 3 setmanes de tractament dels pacients amb recompte de plaquetes inferior a $50 \times 10^9 / L$ podien incrementar la dosi a 75 mg / dia
- Tractament grup control:** Placebo.
- Temps de tractament** 43 dies.
- Criteris d'inclusió:** Pacients majors de 18 anys. PTI de més de 6 mesos d'evolució. Recompte de plaquetes inferior a $30 \times 10^9 / L$. Medicació simultània permesa: corticoides, azatioprina, danazol, ciclosporina A i micofenolat de mofetil. Haver transcorregut almenys dos setmanes des de l'última administració d'immunoglobulines, immunomoduladors o rituximab. Tots els pacients havien de tenir nivells normals de creatinina i d'enzims hepàtics. En

situació d'emergència, a criteri del metge, es podia rescatar amb altres fàrmacs.

-Criteris d'exclusió: tractament previ amb agonistes de Trombopoietina, pacients amb HIV, hepatitis C o B, alteracions cardíaques o infart (en els 3 mesos previs al tractament), dones embarassades o prendre medicació que contingui cations de calci o magnesi.

-Pèrdues: Es va interrompre el tractament quan el recompte de plaquetes va ser superior a $200 \times 10^9 / L$ (1 pacient en el grup placebo i 18 en el grup tractat). Tots dos casos es van tenir en compte en els resultats d'eficàcia. La resta de pèrdues en el grup de tractament va ser: 3 per efectes adversos, 1 cas per violació del protocol i 1 cas per retirada voluntària.

-Tipus d'anàlisi: Per Intenció de Tractar (ITT)

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
RESULTATS D'EFICÀCIA			
- Pacients que van completar 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.	18 (60%)	20 (39%)	RAR 21.3% (40.3 - 2.2%) p = 0.029 OR = 0,27 (0,09-0,88)
- Incidència de sagnat en qualsevol moment durant el tractament	30 (79%)	46 (61%)	RAR 18% OR= 0.49 (0.26-0.89) p=0.021
Resultats per subgrups Resposta (plaquetes > = $50 \times 10^9 / L$)			
-Esplenectomia prèvia	15,4%	62,1%	47% (21,9% - 72,1%)
- Sense esplenectomia prèvia	16,7%	56,8%	38,9% (18,1% - 59,7%)
- Tt concomitant.	12,5%	54,8%	41,4% (18,3% - 64,5%)
-No tto concomitant	19,1%	61,9%	42,3% (20,2% - 64,4%)
-Plaquetes < $15 \times 10^9 / L$.	12,5%	43,2%	30,3% (8,4% - 52,3%)
- Plaquetes > $15 \times 10^9 / L$	19,1%	75%	54,6% (31,8% - 76,5%)
Resultats anàlisi secundària-dades actualitzades			
- %Esdeveniments de sagnat per pacient (sagnat grau 1-4) dia 43	66% (25/38)	39% (30/76)	0.3 (0.12-0.75) p=0.010
- %Esdeveniments de sagnat per pacient clínicament rellevants (sagnat grau 2-3)	29%(11/38)	16% (12/76)	0.46 (0.18-1.19) p=0.111

* Els esdeveniments de sagnat per pacient s'han obtingut a partir dels resultats publicats en els informes EPAR

L'estudi **RAISE** (Cheng G et al. Oral eltrombopag for the long-term treatment of patients with PTI: results of a phase III, double blind, placebo-controlled study (RAISE). Blood (ASH) 2008; 112: Abstract 400), i Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study) avalua l'eficàcia i la seguretat del tractament amb eltrombopag administrat durant 6 mesos.

Disseny: Es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat (2:1), de fase III, amb doble cegament i controlat amb placebo que inclou 197 pacients amb característiques similars als anteriors.

Tractaments: Els pacients van ser aleatoritzats a rebre eltrombopag (n=135) a dosi inicial de 50 mg/dia, ajustada posteriorment a 25 i 75 mg/dia d'acord amb la resposta individual, o placebo (n=62). S'estratifica per les condicions habituals.

La *variable principal* és la proporció de pacients amb recompte de plaquetes entre 50 i 400x10⁹/L durant el període de tractament i les mesures secundàries la proporció de respostes sostingudes (definida com recompte de plaquetes entre 50-400x10⁹/L durant almenys 6 de les darreres 8 setmanes del període de tractament) i la proporció de respostes globals (resposta sostinguda o transitòria amb recompte de plaquetes entre 50-400x10⁹/L durant com a mínim 4 setmanes consecutives en algun moment durant els 6 mesos de tractament). Es realitza un anàlisi de subgrups segons l'estat de l'esplenectomia.

Els resultats preliminars mostraven que la mediana de recompte plaquetari basal era de 16x10⁹/L i augmentava a 36x10⁹/L al dia 8 del seguiment i varia entre 52-91x10⁹/L al llarg de l'estudi, mentre que es manté sempre ≤ 30x10⁹/L en el grup placebo. Aquestes xifres retornen als valors basals a les 2 setmanes de la suspensió del tractament.

La resposta assolida amb eltrombopag va ser independent de les variables d'estratificació.

Resultats RAISE	Eltrombopag	Placebo	OR-p
Taxa de resposta%	79%	28%	8,2(3,59 – 18,73) p<0,001
% pacients que va requerir medicació de rescat	18%	40%	p=0,001
% pacients que va reduir o suspendre la medicació concomitant	59%	32%	p=0,016
% esdeveniments tromboembòlics	2% (n=3)	0%	
% sagnat graus 1-4 (dades informe preliminar, 6 mesos)	79 (n=106)	93 (n=56)	P: 0,012
% sagnat graus 2-4 (dades informe preliminar, 6 mesos)	33 (n=44)	53 (n=32)	P: 0,002
% sagnats greus	<1%	7%	
Qualitat de vida	Millor vitalitat/fatiga/rol físic i rol emocional		

Tot els pacients que van finalitzar algun dels estudis previs, independentment del recompte plaquetari, van ser posteriorment inclosos en l'estudi **EXTEND** (Bussel JB et al. *Safety and Efficacy of long-term treatment with oral eltrombopag for TPI. Blood (ASH) 2008; 112: Abstract 3432*),

- Estudi obert d'extensió que encara està en curs.
- Els pacients reben una dosi individualitzada d'eltrombopag per mantenir l'objectiu de recompte plaquetari ≥50x10⁹/L.
- La variable principal és la seguretat però també avalua el recompte de plaquetes, durada de la resposta, signes de sagnat, requeriments de medicació de rescat i possibilitat de reducció del tractament concomitant.

A data d'avui, les dades més completes es refereixen a 299 pacients seguits una mediana de 204 dies (rang 2-861).

- 257 pacients han assolit en algun moment durant el seguiment un recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ (86%), amb taxes de resposta similars per les característiques d'estratificació.
- Es confirma que la mediana del recompte plaquetari s'incrementa $\geq 50 \times 10^9/L$ a la setmana 2, i es manté durant el període de tractament:
 - o pacients tractats durant ≥ 6 mesos durant el 69% del temps (18 setmanes de 26)
 - o pacients tractats durant ≥ 12 mesos durant el 71% del temps (37 setmanes de 52).
- Les dades d'un moment del seguiment previ indiquen que entre els pacients que reben tractament concomitant a l'entrada en l'estudi (69 de 207, 33%) el 48% (33/69) intenten una reducció o suspensió del tractament concomitant que s'assoleix en el 70% (23/33) dels casos, sense requerir posteriorment medicació de rescat. La incidència de qualsevol tipus de sagnat (grau 1-4) es redueix aproximadament en el 50% respecte el valor basal al llarg de l'estudi.

ESTUDI REPEAT *Bussel JB et al. Efficacy and safety of repeated Intermittent treatment with eltrombopag in patients with TPI. Blood (ASH) 2008; 112: Abstract 3431.*

Els resultats parcials presentats de l'estudi indiquen que durant el període de descans, la mitjana de plaquetes va romandre elevada una setmana després d'interrompre el tractament, retornant als valors basals després de 2 setmanes. La freqüència d'esdeveniments hemorràgics va incrementar durant el període de descans, coincidint amb la disminució del recompte plaquetari.

5.2 Resultats d'assaigs clínics d'alternatives terapèutiques

Pocs tractaments han demostrat la seva eficàcia en la PTI en assaigs clínics controlats. Actualment existeix consens respecte el tractament de primera línia amb corticosteroides (que han mostrat resposta tant a curt termini (10% -30%) com a llarg termini (50% - 90%) en augment de la plaquetopènia) i immunoglobulines.

En segona línia, tot i que la seva seguretat i eficàcia no ha estat avaluada en assaigs clínics controlats i de llarga durada, si no hi ha contraindicació, l'esplenectomia es considera el tractament d'elecció per tractar-se del tractament amb més probabilitat d'aconseguir resposta sotinguda, que és el més similar a la curació en pacients amb PTI crònica. El 80% dels pacients responen a la intervenció, amb una resposta mantinguda al menys durant 5 anys en el 66% dels casos. En pacients no esplenectomitzats s'hauria pogut considerar la possibilitat de comparar el romiplostim i l'eltrombopag amb l'esplenectomia. Quan la cirurgia no és eficaç existeixen múltiples opcions de tractament disponibles (ciclofosfamida, azatioprina, vincristina, micofenolat, danazol, dapsona...) però cap d'elles ha estat aprovada per la PTI. Entre elles destaca el rituximab, pels seus resultats en taxes de resposta assolida i durada de la resposta. S'estima que al voltant del 60% dels pacients poden respondre al tractament amb rituximab, fins al 40% de forma completa, i que la resposta es mantindrà entre els 2 mesos i més de 5 anys en el 15-20% dels pacients. A data d'avui es desconeix la dosi òptima pel tractament de la PTI crònica i no es disposa d'assaigs clínics controlats que avaluin la seva resposta i permetin recomanar la seva administració, que es manté dintre de l'ús compassiu.

La **immunoglobulina** constitueix el tractament de rescat en pacients amb resposta insuficient. Per la seva rapidesa d'inici d'acció, resulta molt útil en pacients amb alt risc de sagnat o situacions especials (cirurgia, previ a esplenectomia, etc). La majoria dels estudis s'han realitzat en nens, només disposem d'un únic assaig que és el que s'analitza a continuació.

Immunoglobulines: Bertrand Goreau et al. Intravenous immunoglobulines for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a Randomized trial comparing 0,5 and 1g/Kg bw British Journal of Haematology, 1999, 107. 716-719.

Breu descripció: Estudi obert, randomitzat, multicèntric. Compara baixes dosis d'Ig IV (0,5 g / kg) amb altes dosis (1 g / kg). Es van considerar responedors si el recompte de plaquetes en el dia 4 era superior a $80 \times 10^9 / L$ o almenys 2 vegades el valor inicial.

-N ° de pacients: 37 pacients. Nombre de pacients grup A: 19. Nombre pacients grup B: 18.

-Tractament grup 1: grup A: baixes dosis Ig. Els no responedors van rebre una reinfusió d'Ig IV d'1 g / kg.

-Tractament grup 2: grup B: altes dosis d'Ig Els no responedors van rebre una reinfusió d'Ig IV de 1,5 g / kg.

Els no responedors en ambdós grups en el dia 4, van rebre una reinfusió de 2 g / kg.

- Temps de tractament: El recompte de plaquetes es va realitzar en els dies: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 i 10. i després cada 5 dies durant dues setmanes.

Criteris d'inclusió: Pacients en preparació per a una cirurgia, situació de risc de sagnat, recompte de plaquetes $<50 \times 10^9 / L$

-Criteris d'exclusió: pacients que hagin rebut tractament en les dues setmanes prèvies a l'estudi

-Pèrdues: 3 pacients es van excloure per violació del protocol.

-Tipus d'anàlisi: ITT

Pacients esplenectomitzats

Variable avaluada a l'estudi	Grup A 0.5 g/kg N=17	Grup B 1g/kg N=18	RAR/diferència	p	NNT
Resultat principal Responedors dia 4	24%	67%	43.1% (13.5-72.8)	P=0.01	3 (2-8)
Resultados secundaris: No responedors després de la reinfusió de Ig IV	85%	33%	10.5% 14.1%-35%)	P<0.005	10

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%.

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 eritmatós.

- **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
-------------------	---	---

- Nº 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		
	Rituximab		Rituximab	Pacients avaluats	N (IC-95%)
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)
	- Es va definir com a variable de bona resposta la presència de recomptes plaquetaris superiors o iguals a 50x10 ⁹ plaquetes/L - Com a resposta plaquetar intermitja la presència de recomptes plaquetaris superiors o iguals a 30x10 ⁹ plaquetes/L - Pacients amb recomptes plaquetaris inferiors a 30x10 ⁹ plaquetes/L van ser considerats com a no responedors.				

5.2.d Comparació indirecta de les alternatives disponibles

En general, els resultats dels assaigs són útils en el nostre medi ja que es van incloure pacients esplenectomitzats, àmpliament tractats i amb recomptes plaquetaris molt baixos que es relacionen amb el perfil de pacients candidats a aquest tipus de tractament. Es considera que la població inclosa és l'adequada en relació a la indicació aprovada per l'EMA en tots dos casos.

Malgrat això, resulta complicat establir comparacions indirectes entre Eltrombopag i Romiplostim, ja que encara que el disseny, criteris d'inclusió i d'exclusió són similars en els estudis pivotals d'ambdós medicaments, el temps de seguiment i variables principals i secundàries d'eficàcia són ben diferents. A més, tampoc hi ha dades en pacients amb funció hepàtica o renal alterada ni en població pediàtrica.

Respecte al comparador, donada la manca de estàndard de tractament aprovat es considera que el placebo pot ser un comparador acceptable. Tanmateix, en la pràctica clínica hi ha varietat de tractaments disponibles i qualsevol comparació haurà de ser indirecta.

Eficàcia: No hi ha estudis que comparin el romiplostim amb eltrombopag. Els resultats de l'estudi RAISE, només s'han publicat en forma d'abstract en un congrés, i els de l'estudi obert EXTEND són

preliminars. Potser la publicació completa dels resultats pugui permetre fer comparacions indirectes entre Romiplostim i Eltrombopag pel que fa a l'efectivitat i seguretat a llarg termini.

Les variables de resultat utilitzades són variables importants per als clínics però des del punt de vista dels pacients els episodis de sagnat, els esdeveniments adversos i la mortalitat són variables amb major impacte en la qualitat de vida. Els episodis de sagnat han estat considerats només en anàlisis *post hoc* de seguretat del romiplostim i com a variable secundària en els estudis amb eltrombopag. L'escala World Health Organization (WHO) de sagnat ha estat la que s'ha pres com a referència en ambdós casos.

Grau 0	No sagnat.
Grau 1	Petèquies, sagnat
Grau 2	Sagnat moderat clínicament significatiu
Grau 3	Perduda greu, requereix transfusió
Grau 4	Associat a hemorràgia cerebral o retina. Fatal

Considerant les variables principals, Eltrombopag ha demostrat ser més eficaç que placebo en l'augment del nombre de plaquetes per sobre $50 \times 10^9 / L$ (59% Eltrombopag vs 16% placebo) en la setmana 6 de tractament (RAR = 42,7%). Romiplostim ha demostrat ser més eficaç que placebo en l'augment del nombre de pacients amb resposta plaquetar duradera (=plaquetes $\geq 50 \times 10^9 / L \geq 6$ vegades durant les 8 darreres setmanes de tractament), amb taxes de resposta del 50% per Romiplostim vs 2% pel placebo (RAR = 47%).

Pel que fa a l'anàlisi dels resultats per subgrups, sembla que Romiplostim ha demostrat ser una mica més eficaç que placebo quant a l'augment de plaquetes en pacients no esplenectomitzats (RAR de la variable principal = 56,2%) que en pacients esplenectomitzats (RAR de la variable principal = 38%) tot i que les poblacions són una mica diferents, sobretot pel que fa a nivells basals de plaquetes, tractaments anteriors rebuts, i gravetat de la malaltia. Amb l'Eltrombopag gairebé no hi ha diferències entre uns i altres (esplenectomia, medicació simultània i nivells inicials de plaquetes). En tots ells apareixen diferències estadísticament significatives en comparació de placebo, encara que entre els grups tractats amb Eltrombopag no n'hi ha. Potser es puguin veure més beneficiats aquells pacients amb recompte inicial de plaquetes per sobre de $15 \times 10^9 / L$ (RAR = 54,6%) enfront del subgrup amb nivell de plaquetes per sota de $15 \times 10^9 / L$ (RAR = 30,3%), encara que la diferència entre els dos tampoc és estadísticament significativa.

Respecte al risc de sagnat, les dades aportades per la FDA mostren que Romiplostim produiria una reducció d'un 4% en el sagnat en pacients esplenectomitzats i no esplenectomitzats (Placebo 61% vs Romiplostim 57% en qualsevol tipus de sagnat i 10% vs 6% en sagnats greus). Tot i que el percentatge de sagnats de grau ≥ 2 i ≥ 3 van ser menys freqüents en els pacients tractats amb romiplostim, les diferències en el percentatge global de sagnats no van ser estadísticament significatives i els resultats de reducció de sagnat no són conclouents. Com que és un seguiment a 6 mesos, no podem realitzar una comparació indirecta amb les dades obtingudes en Eltrombopag.

En el cas d'eltrombopag la reducció del risc de sagnat de qualsevol tipus durant el període de tractament va ser estadísticament significativa (OR de 0.49, IC 95% 0,26-0,89).

A l'anàlisi secundària es va observar una disminució estadísticament significativa en els sagnats de grau 1-4 el dia 43 als pacients tractats amb eltrombopag comparat amb placebo (OR=0.27, p=0.029) Els resultats actualitzats de l'anàlisi mostren una tendència de sagnat similar, amb 25/38 (66%) sagnats per al grup de placebo comparat amb 30/76 (39%) d'eltrombopag en els sagnats de grau 1-4 el dia 43. La raó de sagnats va ser significativament menor (p=0.010) al grup d'eltrombopag amb una Odds Ratio (95%CI) de 0.30 (0.12, 0.75). D'altra banda, 11/38 (29%) dels pacients tractats amb placebo respecte 12/76(16%) dels tractats amb eltrombopag van tenir un sagnat de grau 2-4 el dia 43. L'odds de sagnat va ser inferior al grup d'eltrombopag: 0.46 (0.18, 1.19), p=0.111

Malgrat això, els resultats apareixen descrits de forma poc clara. En el document d'aprovació d'eltrombopag per la FDA es fa referència a l'ambigüitat dels resultats, es recomana la presentació d'aquests amb una corba de supervivència i es conclou que els resultats no aporten evidència suficient per afirmar que eltrombopag redueix els episodis de sagnat greu en comparació a placebo. D'altra

banda, els resultats han d'interpretar-se amb precaució degut a la possible influència dels tractaments concomitants. Es va permetre l'augment de dosis però no es descriu el percentatge de pacients en qui va ser necessari.

El moment d'inici d'acció en Eltrombopag i Romiplostim és molt similar, produint-se en ambdós casos al voltant del dia 15 de tractament, de manera que cap dels dos resultaria útil en cas de ser necessari un increment ràpid de plaquetes (quan es necessita realitzar esplenectomia, cirurgia o en cas de traumatisme).

Els estudis pivotals avaluen la resposta al tractament únicament durant 6-24 setmanes. Aquest és un període de temps molt curt, tenint en compte que es tracta d'una patologia crònica i que el tractament haurà d'administrar-se de manera crònica.

Ambdós fàrmacs han demostrat que disminueixen la necessitat de tractaments concomitants i en alguns casos fins i tot han permès eliminar-los completament. Aquest fet es considera rellevant perquè en determinats pacients podria evitar els esdeveniments adversos associats.

En molts dels casos però aquests pacients necessitaran un tractament simultani. En l'assaig d'Eltrombopag, el 69% dels pacients en el grup placebo, van necessitar increment de dosi, davant del 39% del grup d'Eltrombopag; 11 pacients van respondre a aquest increment en el grup de Eltrombopag, enfront de 3 al grup placebo.

Tant el romiplostim com l'eltrombopag no són tractaments curatius. La resposta es manté de forma constant durant el període d'administració però els diversos estudis confirmen que el recompte plaquetari torna als valors basals passades una o dues setmanes de la suspensió del tractament, augmentant novament el risc de sagnat. S'ha observat també un efecte rebot després de la suspensió del tractament que condueix a trombocitopènia, en aquest cas més accentuada que la present a l'inici del tractament. Els resultats a llarg termini indiquen que tant el romiplostim i l'eltrombopag són efectius durant un període de fins com a màxim 156 setmanes i 120 setmanes, respectivament.

Els pacients del romiplostim van requerir dosis de 1 a 7 mcg/kg per mantenir la resposta plaquetar. Aquest ampli interval indicaria l'existència de variabilitat interindividual que afecta a la resposta farmacodinàmica del fàrmac. És necessari definir la relació entre el pes i la resposta, les raons que justifiquen l'ajust de dosis individualitzat. Pel que fa al romiplostim sembla que els pacients no esplenectomitzats podrien obtenir majors beneficis. Cal tenir present però que les poblacions presentaven algunes diferències sobretot amb el relacionat amb els recomptes basals de plaquetes, tractaments previs rebuts i gravetat de la malaltia.

No s'han observat diferències estadísticament significatives en les anàlisis de subgrups en el cas de l'eltrombopag (esplenectomia, medicació concomitant i recompte inicial de plaquetes) en comparar-se entre sí.

No s'ha pogut determinar una milloria de la qualitat de vida relacionada amb la salut dels pacients tractats, que únicament ha estat valorada com a variable secundària.

No hi ha dades d'efectivitat ni s'han publicat dades d'adherència/compliment amb el tractament. Aquests es consideren importants per tractar-se d'una malaltia crònica. En el cas de l'eltrombopag és important prendre la medicació en dejú 1-2 hores abans dels àpats per evitar interaccions.

L'administració d'Ig IV ha demostrat ser eficaç en l'elevació de plaquetes per sobre de $50 \times 10^9/L$ en aproximadament el 80% dels pacients, podent seguir incrementant-se fins una setmana després de l'administració, tornant a decreixer en les 3-4 setmanes següents. Igual que amb Romiplostim, no s'ha quantificat el seu efecte en la disminució en els esdeveniments de sagnat. Les dades obtingudes en l'únic estudi en adults, no són suficients com per establir la seva superioritat en eficàcia respecte a les noves teràpies.

5.3 Revisions sistemàtiques publicades i les seves conclusions

Les guies de pràctica clínica recomanen com a teràpia de primera línia corticoides i immunoglobulines en situacions d'emergència. Com a tractament de segona línia planteja la esplenectomia que fins ara és l'única opció terapèutica amb possibilitat de curació. En pacients refractaris a l'esplenectomia hi ha un ampli ventall de fàrmacs usats amb diferents taxes d'èxit i sobre els quals no hi ha evidència basada en assajos controlats.

S'han publicat varies revisions sistemàtiques en les que s'avalua Romiplostim com a nou agent terapèutic per al tractament de PTI.

En una revisió sistemàtica en **The Lancet**, *Nurden et al* conclouen 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.

En una revisió de *Perreault et al* a l'**American Journal of Health System Pharmacy** 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. Aquesta conclusió concorda amb la de l'informe EPAR 2008 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 *Ipema et al* a l'**Annals of Pharmacotherapy** 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.

En el marc del programa d'Avaluació, Seguiment i Finançament de Tractaments d'Alta Complexitat i d'acord amb les recomanacions del Consell Assessor de Tractaments d'Alta Complexitat (CATFAC), s'ha emès un dictamen i un informe d'avaluació de Romiplostim i Eltrombopag per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària en el que contempla ambdós fàrmacs com a alternativa per al tractament d'aquesta patologia.

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. Octubre-2010.

NICE no recomana eltrombopag per al tractament crònic de la púrpura immune (idiopàtica), trombocitopènica (PTI) en adults esplenectomitzats que no responen a altres tractaments (per exemple, corticosteroides, immunoglobulines) o com a tractament de segona línia per a adults no esplenectomitzats quan la cirurgia no es recomana. La Comissió d'Avaluació independent no el recomana perquè les proves presentades pel que fa a la seva eficàcia a llarg termini no són clares. Eltrombopag eleva els nivells de plaquetes, però el seu cost en relació amb els seus beneficis previstos per a la salut és molt més gran que el que es considera normalment apropiat per afer un ús rendible dels recursos de l'NHS.

Eltrombopag proporciona beneficis per a la salut a un cost de £ 104,100 per any de vida ajustat per qualitat (AVAQ) per a les persones esplenectomitzades, i 116.750 £ per QALY per a la gent no esplenectomitzada (<http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave17/14>).

Romiplostim. Desembre-2010.

En la versió preliminar de la recomanació de l'Institut Nacional per a la Salut i l'Excel·lència Clínica (NICE), romiplostim (Nplate, Amgen) es recomana per al tractament de la púrpura trombocitopènica (PTI) crònica idiopàtica (immune), en alguns pacients amb PTI crònica: que no responen als tractaments actius i les teràpies de rescat o, que tenen una malaltia greu, amb un risc elevat d'hemorràgia que requereix freqüents tractaments de rescat, i si el fabricant proporciona romiplostim amb el descompte en el preu de llista com es va acordar en el marc del règim d'accés dels pacients. Només un especialista en hematologia ha d'iniciar i supervisar el tractament amb romiplostim. Aquest projecte d'orientació s'ha publicat per a la consulta, Nice encara no ha emès una guia definitiva per l'NHS. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave17/16>

- International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood, 14 January 2010, Vol. 115, No. 2, pp. 168-186.
S'equiparen com a tractament de segona línia l'esplenectomia, Rituximab, Romiplostim i Eltrombopag. Com a tercera línia es recomana romiplostim o eltrombopag.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

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

Romiplostim

Els estudis realitzats fins la comercialització de Romiplostim 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.

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 EMA.					
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 avaluada 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 %	-	-	
Artràlgia	20 %	26 %	-	-	
Contusió	24 %	25 %	-	-	
Petèquies	22 %	17 %	-	-	
Diarrea	15 %	17 %	-	-	
Infecció del tracte respiratori superior	12 %	17 %	-	-	
Somnolència	0 %	17 %	-	-	
Insomni	7 %	16 %	16,7% (8,7 - 24,6)	<0,05*	7 (5 - 12)
Miàlgies	2 %	14 %	-	-	
Mal d'esquena	10 %	13 %	-	<0,05*	9 (5 - 33)
Nàusees	10 %	13 %	11,9% (3,1-20,7)	-	
Dolor en extremitats	5 %	11 %	-	-	
Tos	17 %	12 %	-	-	
Ansietat	15 %	11 %	-	-	
Sagnat gingival	12 %	11 %	-	-	
Dolor abdominal	0 %	11 %	-	-	
Nasofaringitis	17 %	8 %	-	-	
Equimosis	15 %	7 %	10,7% (4,1 - 17,3)	<0,05*	10 (6 - 25)

*No es proporcionen

Als estudis pivotals els efectes adversos més freqüents eren cefalees, fatiga, epistaxis, artralgies i petequies. Els més greus van ser el sagnat, esdeveniments tromboembòlics, anomalies de la medul·la òssia amb increment de la reticulina medul·lar, neoplàsies i el potencial efecte immunogen associat a totes les proteïnes biològiques.

No es van trobar diferències en el perfil de seguretat entre els pacients amb PTI esplenectomitzats i no esplenectomitzats assignats a romiplostim i les dades d'ambdós estudis pivotals s'han avaluat conjuntament. Es van notificar esdeveniments adversos en el 95% pacients del grup placebo i en el 100% dels pacients del grup romiplostim, principalment cefalea, fatiga, epistaxis i artràlgia. La majoria van ser lleus o moderats i no es van relacionar amb l'administració de romiplostim. El 16,7% dels pacients amb romiplostim i el 19,5% del grup placebo van patir almenys 1 esdeveniment advers greu, entre els que destaca un augment de reticulina al moll d'ós atribuït al romiplostim.

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 aplàsia en el grup de romiplostim se va considerar relacionada amb el tractament.

La incidència global d'episodis de sagnat (tots els graus) va ser similar en tots dos grups (57% romiplostim versus 61% placebo) Es va observar un menor número d'esdeveniments 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)] i els de grau ≥ 3 es van notificar en el 7% dels pacients amb romiplostim i el 12% del grup placebo.

Es va observar una relació inversa entre el recompte plaquetes i els esdeveniments hemorràgics, i tots els episodis de sagnat grau ≥ 3 es van presentar en pacients amb recomptes plaquetars $< 30 \times 10^9/L$.

En qualsevol cas els autors de l'informe EPAR conclouen que no es pot obtenir una conclusió definitiva sobre la reducció d'esdeveniments 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 recolzament sobre l'eficàcia de romiplostim en la reducció d'aquests esdeveniments hemorràgics.

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

Tres pacients van experimentar episodis de trombosis (1 del grup placebo i 2 del grup romiplostim). Un d'ells (trombosis arterial poplítea) es va atribuir al tractament amb romiplostim. Quatre pacients van morir per hemorràgia cerebral, embolisme pulmonar, neumònia atípica o hemorràgia intracranial. La darrera és la única causa de mort registrada en el grup romiplostim i es va produir 1 dia després de completar l'estudi i d'iniciar el tractament amb àcid acetilsalicílic.

En 9 de 219 (4,1%) pacients en tractament amb romiplostim es van observar anomalies de la medul·la òssia (deposició de reticulina en la medul·la òssia). No van haver anomalies en el grup placebo. Es va documentar un cas d'un pacient amb anèmia aplàsia probablement relacionada amb el tractament. En estudis preclínic 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.

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 neoplàsies hematològiques. 15 de 519 pacients (6,8%) amb romiplostim van desenvolupar una neoplàsia quan estaven en tractament amb romiplostim.

En relació a la immunogenicitat de romiplostim, aquesta hauria d'estar minimitzada ja que la mol·lècula 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.

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.

En l'estudi d'extensió el 31% dels pacients va experimentar com a mínim un esdeveniment advers greu. Aquests van incloure trombocitopènia (10 pacients), increment de reticulina (5 pacients) i insuficiència cardíaca congestiva (3 pacients). Es van detectar increments de reticulina en 3 pacients més que no van ser considerats greus o notificats com esdeveniments adversos pels investigadors. Els episodis de sagnat van disminuir amb el temps però en el 8,5% dels pacients es van considerar greus. Set pacients (6 d'ells amb factors de risc) van experimentar 12 esdeveniments tromboembòlics 5 dels quals es van relacionar amb el tractament.

Eltrombopag

L'Eltrombopag generalment és un fàrmac ben tolerat. A partir de les dades dels dos estudis pivotals coneixem que la proporció de pacients que va presentar algun esdeveniment advers durant les 6 setmanes de tractament va ser superior en el grup eltrombopag (59%) respecte placebo (48%), habitualment d'intensitat moderada o lleu. Els més freqüents van ser la cefalea, nasofaringitis, nàusees i vòmits, fatiga i artràlgies. Les nàusees i els vòmits van ser els únics esdeveniments adversos presents en un percentatge 5% superior de pacients exposats a eltrombopag en comparació a placebo.

Referència: Fitxa tècnica FDA d'Eltrombopag.

La seguretat de Eltrombopag s'ha avaluat en dos assaigs aleatoritzats controlats amb placebo, en els quals l'exposició al fàrmac no ha estat superior a 6 setmanes.

Resultats de seguretat

Variable de seguretat avaluada en l'estudi	ELTROMBOPAG N = 106 (%)	PLACEBO N = 67 (%)	RAR (IC 95%)	P
Nàusees	6%	4%	2% (IC95: -4,5% a 8,5%)	NS
Vòmits	4%	3%	1% (IC95: -4,5% a 6,5%)	NS
Menorràgia	4%	1%	3% (IC95: -1,4% a 7,4%)	NS
Miàlgia	3%	1%	2,1% (IC95 -2,0% a 6,2%)	NS
Parestèsia	3%	1%	2% (IC95 -2,0% a 6,2%)	NS
Cataractes	3%	1%	2% (IC95 -2,0% a 6,2%)	NS
Dispèpsia	2%	0%	2% (IC95: -0,7% a 4,7%)	NS
Trombocitopènia	2%	0%	2% (IC95: -0,7% a 4,7%)	NS
Augment ALT	2%	0%	2% (IC95: -0,7% a 4,7%)	NS
Augment AST	2%	0%	2% (IC95 -0,7% a 4,7%)	NS
Hemorràgia conjuntival	2%	1%	1% (IC95: -2,6% a 4,6%)	NS

En l'estudi de fase III, 6 pacients en el grup eltrombopag (8%) i 1 pacient (3%) en el grup placebo van presentar augments dels valors de transaminases superiors al doble dels límits superiors de la normalitat, un dels quals va ser retirat per alteració de la funció hepàtica. En l'estudi RAISE de 6 mesos de tractament, s'ha observat una major incidència d'alteracions analítiques de la funció hepatobiliar en el grup eltrombopag (13%) en comparació a placebo (7%), que es confirma en l'estudi EXTEND (8%).

La freqüència d'esdeveniments adversos grau 3-4 va ser similar en ambdós grups en l'estudi de fase III (3%) i en l'estudi de fase II, amb una incidència superior en aquest últim (11%). Només 2 pacients (5%) en el grup placebo i 3 pacients en tractament amb eltrombopag (4%) van ser retirats de l'estudi (un per afectació de la funció hepàtica, un per hemorràgia gastrointestinal i un altre per hemorràgia cerebral).

A les 4 setmanes de la finalització del tractament, 8 pacients (11%) en el grup eltrombopag i 5 (13%) en el grup placebo presentaven recomptes plaquetaris $\leq 10 \times 10^9/L$ i almenys $10 \times 10^9/L$ inferior al seu valor basal. Dos dels pacients en tractament amb eltrombopag van presentar símptomes de sagnat.

En els estudis a llarg termini, la incidència d'esdeveniments adversos és superior (87% en el RAISE i 83% en l'EXTEND però similar a placebo. Es confirma la cefalea com l'esdeveniment advers més freqüent (30 i 23%, respectivament), seguida de les infeccions de les vies respiratòries superiors i les nasofaringitis (17%), fatiga (13%), artràlgies (12%) i diarrea (11%). El 4% dels pacients inclosos en l'EXTEND han presentat almenys un episodi tromboembòlic, amb un rang de recomptes plaquetaris propers als episodis que varia entre 14 i $407 \times 10^9/L$.

En els estudis comparats s'ha observat una major freqüència d'aparició i progressió de cataractes en els pacients que van rebre eltrombopag (5%) comparat amb placebo (3%). En l'estudi d'extensió un 4% dels pacients van desenvolupar o empitjorar les cataractes. S'han realitzat 86 biòpsies de moll d'ós sense observar cap efecte rellevant que suggerís fibrosi medul·lar en relació a l'ús d'eltrombopag. No s'ha notificat cap mort relacionada amb el tractament.

Avaluació comparada Eltrombopag-Romiplostim: Seguretat (CAMUH):

En general, sembla que tant el romiplostim com l'eltrombopag són fàrmacs ben tolerats amb un perfil de seguretat a curt termini més favorable que el d'altres fàrmacs emprats en el tractament de segona línia de la PTI, doncs no es tracta de fàrmacs immunosupressors ni augmenten el risc d'infeccions, com l'esplenectomia. La cefalea lleu a moderada és l'esdeveniment advers descrit amb més freqüència (20-30%).

S'ha avaluat la seguretat a llarg termini d'ambdues molècules en estudis oberts d'extensió. El 80-95% dels pacients van experimentar com a mínim un esdeveniment advers. La majoria van ser lleus o moderats.

Tot i la relativa seguretat demostrada en un número limitat d'estudis, ambdues molècules s'han associat a esdeveniments adversos potencialment greus. Per una banda s'han observat augments de les concentracions d'aminotransferases i bilirrubina en pacients tractats amb eltrombopag, en un cas de grau 4. Sis pacients -d'un total de 7- que van suspendre el tractament amb eltrombopag per problemes hepatobiliars en els assaig clínics van presentar proves de laboratori alterades després de reiniciar el tractament i un d'ells va haver de suspendre'l definitivament. A dia d'avui, no s'ha descrit hepatotoxicitat en pacients tractats amb romiplostim i per aquest motiu aquesta podria ser una millor alternativa en pacients amb problemes hepàtics a l'inici del tractament.

S'ha descrit també la presència de reticulina en pacients tractats tant amb romiplostim com eltrombopag. S'han combinat els resultats de 10 pacients tractats amb romiplostim en qui es va observar una disminució de reticulina una vegada finalitzat el tractament sense evidència de fibrosi medul·lar. Tanmateix, atès que no es van realitzar biòpsies de moll de l'os de manera rutinària en tots els pacients inclosos en els estudis es considera que la informació és limitada i ha d'interpretar-se amb precaució. Caldrà esperar els resultats d'estudis prospectius que incloguin biòpsies de moll de l'os abans i després d'iniciar el tractament per aclarir aquesta qüestió.

Alguns pacients –tant els tractats amb romiplostim com eltrombopag- han experimentat trombocitopenia de rebot i recomptes de plaquetes per sota dels valors basals una vegada finalitzat el tractament. Tres pacients tractats amb eltrombopag van experimentar episodis de sagnat greus que van requerir tractament en el mes posterior a la suspensió d'eltrombopag. És per aquest motiu que haurien d'extremar-se les precaucions en pacients que reben fàrmacs anticoagulants o antiplaquetaris en cas que haguessin de suspendre el tractament amb romiplostim o eltrombopag.

L'augment excessiu dels recomptes de plaquetes podria augmentar el risc de complicacions trombòtiques/tromboembòliques i s'ha apuntat que l'estimulació del receptor de la trombopoetina podria augmentar també el risc d'alguns de malalties malignes. Per últim s'ha descrit l'aparició o empitjorament de cataractes en pacients tractats amb eltrombopag però no amb romiplostim.

No s'han estudiat formalment les interaccions del romiplostim però sí de l'eltrombopag

6.2 Precaucions d'ús en casos especials

Romiplostim

Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys)

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

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.

Insuficiència hepàtica i renal

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

Embaraç i lactància

No es disposen de dades clíniques sobre l'exposició de dones embarçades 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.

Contraindicacions

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

Advertències i precaucions especials d'ús

Reaparició 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 mentres 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 biòpsia de la medul·la òssia. 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 biòpsia de medul·la òssia amb la tinció adequada per a detectar la presència de reticulina. Si es troba disponible, s'haurà de comparar amb una biòpsia de medul·la òssia 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 adequat, que inclou valorar la realització d'una biòpsia de medul·la òssia 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'esdeveniments tromboembòlics observada en els assaigs clínics va ser similar entre romiplostim i placebo, i no es va observar una relació entre aquests esdeveniments i els recomptes plaquetaris elevats.

Progressió de neoplàsies hematopoètiques 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 trombopoètiques 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 hematopoètiques o SMD existents. Romiplostim no s'ha d'utilitzar pel tractament de la trombocitopènia 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 recomanat, s'ha de motivar la recerca dels factors causals incloent-hi la immunogènicitat i l'augment de reticulina en la medul·la òssia.

Efectes de romiplostim sobre els glòbuls vermells i blancs

S'han observat alteracions en paràmetres relacionats amb els glòbuls 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

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 corticosteroides, 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 recomanat.

Eltrombopag

Nens i adolescents (< 18 anys): La seguretat i eficàcia en nens no ha estat establerta.

Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys): L'ajustament de dosi en aquests pacients ha de ser més acurat, a causa de la major freqüència d'alteracions hepàtiques, renals o cardíques i l'ús freqüent de medicació concomitant.

Insuficiència hepàtica i renal: L'aclariment de eltrombopag es redueix aproximadament un 50% en pacients amb insuficiència hepàtica de moderada a greu. En aquests pacients la dosi inicial ha de ser de 25mg/dia. L'eficàcia i seguretat de eltrombopag en pacients amb diferents graus de funció renal no ha estat establerta.

Embaràs i Lactància: Categoria C. No hi ha estudis adequats i ben controlats en l'embaràs i no es coneix si eltrombopag és excretat en llet materna. Només ha de ser utilitzada en embarassades si el benefici potencial justifica els riscos per al fetus.

Interaccions:

- Citocrom P450:
 - 1) inhibidors moderats o forts del CYP1A2 (Ex.: ciprofloxacina, fluvoxamina) i CYP2C8 (Ex.: gemfibrozil, trimetropim);
 - 2) inductors del CYP1A2 (Ex.: tabac, omeprazol) i CYP2C8 (Ex.: rifampicina);
 - 3) Altres substrats d'aquests enzims, no avaluats en els assajos clínics.
- 4) Transportadors
 - Els estudis in vitro demostren que eltrombopag és un inhibidor de l'anió orgànic transportador de polipèptids OATP1B1 i poden incrementar l'exposició d'altres fàrmacs que són substrats d'aquest transportador (Ex.: bencilpenicilina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, metotrexat, nateglinida, repaglinida, rifampicina)
 - UDP-glucuronosiltransferasa (UGTs) Els estudis in vitro demostren que eltrombopag és un inhibidor de la UGTs, enzims involucrats en el metabolisme de múltiples fàrmacs com paracetamol, opiacis i AINEs. El seu significat no ha estat establert en els assajos clínics.
 - Cations polivalents Eltrombopag quela cations polivalents (com ara ferro, calci, alumini, magnesi, seleni i zinc) en menjars, suplementes minerals i antiàcids. Eltrombopag s'ha de separar 4 hores de la presa de fàrmacs o productes que continguin aquests cations per evitar una significativa reducció en l'absorció del fàrmac a causa de la quelació.

6.3 Fonts secundàries sobre seguretat

En l'informe EPAR 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 EMA pel fabricant s'inclouen 2 estudis retrospectius, un estudi prospectiu per a determinar l'incidència de fibrosis medul·lar i esdeveniments tromboembòlics en pacients amb PTI, i activitats addicionals de farmacovigilància. 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. Aquest PGR haurà de ser actualitzat conjuntament amb un Informe Periòdic de Seguretat (IPS).

El fàrmac només està disponible en la Unió Europea sota el programa de gestió del risc del laboratori.

La FDA només permet la distribució de Eltrombopag a través del programa "Promacta cares".

Només els metges, farmacèutics i pacients registrats en aquest programa poden respectivament prescriure, dispensar i rebre aquest fàrmac.

Aquest programa proporciona material formatiu per al pacient i el metge. D'altra banda, assegura que el pacient que rep aquest medicament està conforme i entén els riscos del tractament, alhora que permet tenir un registre dels possibles efectes adversos associats a Eltrombopag que poguessin aparèixer a llarg termini. Alerta els metges i farmacèutics per que centrin la seva atenció en els efectes adversos potencials:

- Hepatotoxicitat.
- Risc de fibrosi de moll d'os.
- Trombocitopènia associada a la interrupció del medicament (esdeveniments hemorràgics greus).
- Complicacions trombòtiques i tromboembòliques.
- Augment del risc d'alteracions hematològiques així com la progressió d'alteracions hematològiques preexistents i síndrome mielodisplàsic.

El registre en aquest programa permet reunir de forma centralitzada tots els efectes adversos derivats de l'ús d'aquesta medicació i obliga a realitzar controls periòdics cada 6 mesos de cadascun dels pacients a fi de centralitzar els resultats d'eficàcia a llarg termini.

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, Romiplostim 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: 601,54 €.		Mabthera® 500mg Vial: 1.199,61 € (2,4 €/mg) 100 mg vial: 241,29€	Promacta®/Revolade® Comp 25mg: 33,32 € Comp 50mg: 66,92 €
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 1ª Setmana	Dosificació: 1µg/kg 601,54 €		1682,19 €	468,44€
Cost Setmanes 2-24	Dosi manteniment: 2-3µg/kg	13.835,4 €	6.728,76 € (4 set)	Mín: 10.774,12 € - Màx: 16.138,64 €
	Dosi manteniment: 4-7µg/kg	26.467,7 €		
	Dosi manteniment: 8-9µg/kg	36.693,9 €		
Cost Total (24 Setmanes)	Mín: 14.436,96 € - Màx: 37.295,44 €		6.728,76 €	Mín: 11.242,56 € - Màx: 16840,32 €

Cost Total (48 Setmanes)	Mín: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	6.728,76 € (4 set)	Mín 22.485,12 € - Màx 33.680,64 €
---------------------------------	--	---------------------------	--

Romiplostim*. Estabilitat de producte reconstituït: 24 hores. Cal tenir en compte el cost associat a Hospital de Dia. Càlculs econòmics basats en la utilització de vials sencers, segons la dosi prescrita. S'ha considerat el preu del Nomenclator del CatSalut per als tres fàrmacs.

***Cal tenir en compte el cost de la sessió d'Hospital de dia.

7.2 Cost Eficàcia Incremental (CEI)

- Comparació directa: Romiplostim vs Placebo

Cost Eficàcia Incremental (CEI) Assaigs Pivots							
Referència	Variable Avaluada	Tractament	Resultat	Cost Tractament Any	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental Any
Esplenectomitzats	Principal: % Pacients amb Resposta Plaquetar Duradera $\geq 50 \times 10^9/L$ als 6 mesos	Romiplostim	38%	Mín: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	Mín: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	3	Mín: 86.621,76€ Màx: 226.754,18 €
		Placebo	0%	-			

Cost Eficàcia Incremental (CEI) Assaigs Pivots							
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: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	Mín: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	2	Mín: 57.747,84 € Màx: 151.169,45€
		Placebo	5%	-			

Cost Eficàcia Incremental (CEI) Assaigs Pivots 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: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	Mín: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	2	Mín: 57.747,84 € Màx: 151.169,45€
		Placebo	2%	-			
	Secundària: % Pacients amb sagnat grau ≥ 2	Romiplostim	16%	Mín: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	Mín: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	6	Mín: 173.243,52 € Màx: 453.508,36 €
		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 22.485,12 € - Màx 33.680,64 €	Mín 22.485,12 € - Màx 33.680,64 €	2	Mín: 44.970,24€ Màx: 67.361,28€
		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: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	Mín: 6388,8 € Màx: 41.904,08 €	11	Mín: 70.276,8 € Màx: 460.944,88 €
		Eltrombopag	59%	Mín 22.485,12 € - Màx 33.680,64 €			

- 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: 28.873,92 € - Màx: 75.584,72 €	Mín: 22.144,24 € Màx: 68.855,96 €	8	Mín: 177.153,92€ Màx: 550.847,68 €
		Rituximab	62%	6.728,76 €			

- 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 $\geq 50 \times 10^9/L$	Eltrombopag	59%	Mín 22.485,12 € - Màx 33.680,64 €	Mín: 15.756,36 € Màx: 26.951,88€	33	Mín: 519.959,88€ Màx: 889.412,04 €
		Rituximab	62%	6.728,76 €			

7.4- Cost eficàcia incremental estudis publicats

Dos informes realitzats per grups del Regne Unit proporcionen dades de cost-utilitat del romiplostim. Ambdós realitzen una anàlisi crítica de les dades presentades pel laboratori titular des de la perspectiva de l'NHS i horitzó temporal de toda la vida. Tot i que semblaria que les dades provenen d'una mateixa anàlisi original no es disposa de suficient informació per corroborar-ho.

Cost-utilitat del romiplostim com a primera alternativa en pacients esplenectomitzats i no esplenectomitzats

Estudi	Població	Cost	AVAC	Cost incremental	Eficàcia incremental	Cost/AVAC (base case)
Mowatt G	Esplenectomitzats Tractament estàndard Tractament estàndard + romiplostim:	£616.915 £633.362	11,98 13,10	£23.911	1,61	£14.840
	No esplenectomitzats Tractament estàndard Tractament estàndard + romiplostim:	£409.037 £432.948	10,94 12,55	£16.447	1,12	£14.665
SMC	Esplenectomitzats	--	--	£48.479	1,87	£25.972
	No esplenectomitzats	--	--	£32.113	1,49	£21.526

S'ha localitzat també un breu informe del National Institute of Clinical Excellence amb un resum de les anàlisis econòmiques de l'eltrombopag presentades pel laboratori titular basat en l'estudi RAISE. Es tracta d'una avaluació cost-utilitat basat en dues estratègies de tractament: la de "vigilància i rescat" (Taula 9) i el tractament continuat en pacients amb símptomes més greus que estima el cost-eficiència

incremental dels diferents esquemes (tots ells contenen eltrombopag) de tractament a mesura que avança la malaltia (dades no mostrades).

Cost-utilitat de l'eltrombopag

Població	Cost	Cost incremental	Eficàcia incremental	Cost/AVAC (base case)
<i>"vigilància i rescat"</i>				
Esplenectomitzats Tractament estàndard Tractament estàndard + eltrombopag:	£1.894 £11.917	£10.024	0,111	£90.471
No esplenectomitzats Tractament estàndard Tractament estàndard + eltrombopag:	£3.380 £12.835	£16.447	0,122	£77.496

El laboratori titular del romiplostim (Amgen) ha facilitat dades de l'impacte pressupostari de la introducció del fàrmac a Catalunya (INFORME CAMUH).

	Esplenectomitzats		No esplenectomitzats	
	Romiplostim + tractaments actuals	Placebo + tractaments actuals	Romiplostim + tractaments actuals	Placebo + tractaments actuals
Total costos pacient/any*	34.444 €	22.236 €	34.938 €	12.909 €
Diferència per pacient l'any	12.208 €		22.029 €	
Diferència per pacient al mes	1.017 €		1.836 €	
Pacients tractats amb romiplostim a Catalunya des del llançament**	40		26	
Cost incremental	488.320		572.754	
Impacte pressupostari estimat	1.061.074 €			

*Inclou: cost d'adquisició del romiplostim (només a la branca de tractament), cost d'adquisició de Ig i.v. i cost del maneig de les complicacions (sagnats); No inclou: costos d'administració de romiplostim, costos derivats de l'administració d'Ig i.v. (hospitalització i monitoratge), maneig d'esdeveniments adversos relacionats amb la Ig i.v. i els immunosupressors orals

** Dades internes Amgen referents a un període de 14 mesos: juliol 2009 – agost 2010

9. BIBLIOGRAFIA

Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net

Informe d'Avaluació de la CAMUH. Romiplostim i eltrombopag per al tractament de la púrpura trombocitopènia immune. Barcelona: Agència d'Avaluació de tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut, Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2010.

European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use: CHMP Assessment Report for Nplate. International Nonproprietary Name: Romiplostim [consultat febrer 2011]. London (UK): EMEA; 2008. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opinion/Nplate_57187708en.pdf.

Promacta® i NPlate®: Center for Drug Evaluation and Research. Disponible a URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

Center for Drug Evaluation and Research. Application number NDA: 22-291. Statistical Reviews: 30-33. Disponible en URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2008/022291s000_TOC.htm [Consultado el 10/2/2001]

Institut Català d'Oncologia (ICO). Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica. Romiplostim (Nplate) Púrpura Trombocitopènica Idiopàtica [consultat febrer 2011]. L'Hospitalet de Llobregat: ICO; 2009.

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Romiplostim y eltrombopag en púrpura trombocitopénica idiopática. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [consultat juny 2010]. Madrid; 2009

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, 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):2386-93.

Lam MS. Second Generation Thrombopoietin Agents for Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults. *J Oncol Pharm Pract*. 2009.

Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.

Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-21.

Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):4-13.

Panzer S. New therapeutic options for adult chronic immune thrombocytopenic purpura: a brief review. *Vox Sang*. 2008;94(1):1-5.

Mathias SD, Gao SK, Miller KL, Cella D, Snyder C, Turner R, et al. Impact of chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:13.

Stasi R. Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm. *Eur J Haematol Suppl*. 2009;(71):13-9.

Burzynski J. New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(2 Suppl 2):S11-S21.

Snyder C, Mathias S, Cella D, Isitt J, Wu A, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr med res opin*. 2008;24(10):2767-76.

Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393-402. Epub 2010 Aug 23. Erratum in: *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):382.

Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237-47.

Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009;113(10):2161-71. Final report: 52nd ASH annual meeting; <http://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/paper31887.html>

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(9610):395-403.

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(9664):641-8.

Stasi R, Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, Vasey S, Mayer B, et al. Durable and overall platelet responses in patients with chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) during Long-Term treatment with oral Eltrombopag by Splenectomy Status: The RAISE Study [Abstract 0231] [comunicació oral]. A: 14th congress of the EHA (European Haematology Association). Berlin (Germany); june 2009.

Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Meddeb B, Bailey C, Stone NL, et al. Safety and Efficacy of Long-Term treatment with oral Eltrombopag for chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura [Poster]. A: ASH (American Society of Hematology). San Francisco (US); december 2008.

Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meddeb B, Burgess PM, De Obaldia ME, et al. Eltrombopag is efficacious in patients with refractory chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Data from the EXTEND Study [Abstract 401]. ASH Annual Meeting. 2008;112(11):154.

Fogarty PF, Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Meddeb B, Bailey C, et al. Oral Eltrombopag Treatment reduces the need for concomitant medications in patients with chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura [Poster]. A: ASH (American Society of Hematology). San Francisco (US); december, 2008.

Cheng G, Bussel JB, Saleh MN, Meddeb B, De Obaldia ME, Aivado M, et al. Eltrombopag delivers clinical benefit in chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) patients not achieving platelet counts >50,000/uL -Data from the EXTEND study [Poster]. A: ASH (American Society of Hematology). San Francisco (US); december 2008.

Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(1):44-8.

Provan D, Bussel JB, Cheng G, Grotzinger KM, Duh M, Signorovitch J, et al. Improvement in fatigue and Health-Related Quality of Life (HRQOL) with Long-Term Eltrombopag therapy in chronic idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP): results of phase 3, double-blind study (RAISE) [Abstract 0233]. A: 14th congress of the EHA (European Haematology Association). Berlin (Germany); june 2009.

Cheng G, Saleh MN, Bussel JB, Marcher C, Vasey S, Mayer B, et al. Oral Eltrombopag for the Long-Term treatment of patients with chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Results of a Phase III, Doubleblind, Placebo-controlled Study (RAISE) [Abstract 400]. ASH Annual Meeting Abstracts. 2008;112(11):153-4.

Mowatt G, Boachie C, Crowther M, Fraser C, Hernandez R, Jia X, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a single technology appraisal. *Health Technol Assess*. 2009;13 Suppl 2:63-8.

The Scottish Medicines Consortium (SMC). Romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate) [consultat juny 2010]. Edinburgh (United Kingdom): NHS; 2009.

Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulín formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009;114(18):3748-56

David J. Kuter, M.D., D.Phil., Mathias Rummel, M.D., Ralph Boccia, M.D., B. Gail Macik, M.D., Ingrid Pabinger, M.D., Dominik Selleslag, M.D., Francesco Rodeghiero, M.D., Beng H. Chong, M.D., Xuena

Wang, Ph.D., and Dietmar P. Berger, M.D., Ph.D. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia N Engl J Med 2010; 363:1889-1899 November 11, 2010

<https://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/GuidanceOnEltrombopag.jsp>

Annex 1.



Dictamen del Consell Assessor de Tractaments Farmacològics d'Alta Complexitat (CATFAC) del CatSalut sobre l'ús de romiplostim i eltrombopag per al tractament de la púrpura trombocitopènica immune

La púrpura trombocitopènica immune (PTI) és un trastorn autoimmune adquirit caracteritzat per recompte de plaquetes baix i episodis de sagnat mucocutani, resultant de la destrucció plaquetària incrementada per anticossos i d'una insuficient producció plaquetària. S'estima que cada any es diagnostiquen entre 1,13 i 6,6 casos nous de PTI en adults per 100.000 habitants.

Actualment, les opcions de tractament es basen en corticoesteroides, immunoglobulina intravenosa, altres immunomoduladors i esplenectomia.

El 2008 i 2009, l'Agència Europea del Medicament (EMA) va aprovar dos nous fàrmacs per al tractament de la PTI crònica: el romiplostim (Nplate®), cos peptídic d'administració subcutània, i l'eltrombopag (Revolade®), una fenilhidrazona que actua com a agonista no peptídic del receptor de la trombopoetina d'administració oral. Tots dos fàrmacs estan indicats per a pacients adults amb PTI crònica esplenectomitzats refractaris a altres tractaments i poden considerar-se també tractament de segona línia en pacients en qui l'esplenectomia estigui contraindicada.

A Catalunya s'estima que un total de 140 malalts serien tributaris de rebre un dels agonistes del receptor de la trombopoetina.

Atesa la prevalença de la malaltia i els resultats dels assajos clínics com:

- Que el romiplostim i l'eltrombopag han demostrat llur eficàcia en estudis aleatoritzats comparats amb placebo incrementant el recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ en pacients diagnosticats de PTI refractaris a altres tractaments de forma significativa ($p < 0,0001$).
- Que no hi ha estudis que comparin entre ambdós principis actius, no hi ha evidència per determinar diferències d'eficàcia i seguretat ni millores segons la via d'administració.

Nota: El CATFAC basa les seves recomanacions en els informes realitzats pel CAMUH¹, les valoracions del grup d'experts i, si escau, les consultes a altres persones expertes. El CATFAC revisarà aquest dictamen en funció de l'aparició de nova evidència.

¹Informe d'avaluació de la CAMUH. Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immune. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010



Servei Català
de la Salut

- Que en la pràctica clínica la presència de sagnat o circumstàncies associades a un major risc de sagnat són variables considerades clínicament rellevants en aquests malalts i que, encara que als assajos clínics els resultats suggereixen beneficis en la reducció d'esdeveniments hemorràgics (recompte de plaquetes com a variable subrogada), aquests no han estat demostrats.

- Que ambdós fàrmacs s'han associat a esdeveniments adversos poc freqüents però greus: s'ha descrit augment de reticulina al moll d'os i, a més, en el cas de l'eltrombopag, hepatotoxicitat.

El CATFAC recomana, per al tractament en pacients amb els agonistes del receptor de la trombopoetina; romiplostim i eltrombopag en l'àmbit del CatSalut:

- Que, en la valoració de la indicació i/o seguiment, els professionals sanitaris verifiquin l'adequació segons els criteris clínics que s'annexen a aquest dictamen.
- Que l'àmbit de prescripció es restringeixi a centres hospitalaris amb experiència en el diagnòstic i tractament de pacients amb PTI.
- Que es faci un seguiment de les persones que siguin tractades amb aquest fàrmac. El personal mèdic responsable del tractament haurà de facilitar les dades clíniques al CatSalut, per tal que es pugui comprovar l'efectivitat, la seguretat i l'adequació al tractament, quan aquestes siguin requerides.

Barcelona, 17 de gener de 2011