


Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària

CT18/2010
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Els doctors de Solà-Morales, Arnaiz, Clopés, Díaz, Díez, Diògene, Ferrer i Ortún, l'Òrgan Tècnic de coordinació i les col·laboradores declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

La Dra. Mangues declara haver participat en consells assessors d'Amgen i no participa en la discussió.

El Dr. Valcàrcel declara haver col·laborat amb GSK i Amgen en cursos i xerrades promogudes per ambdós laboratoris farmacèutics.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, desembre 2010, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B.46905-2010

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Cari Almazán

Montse Moharra

Expert clínic

David Valcàrcel, metge especialista en hematologia clínica de
l'Hospital de Sant Pau i de la Santa Creu de Barcelona


Col·laboradores

Eva Maria López

Xènia Ràmio

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

LLISTA DE CANVIS

Versió	Data	Modificació
Versió original	Desembre 2010	--
Versió 1	14.02.2011	<p>Modificació 1</p> <p>En la pàgina 24, on deia: <i>L'informe de l'Institut Català d'Oncologia¹¹ estima el cost eficàcia incremental del romiplostim i l'eltrombopag respecte a placebo (comparació directa) (Taula 5), rituximab (comparació indirecta) (Taula 6) i entre ambdues molècules d'estudi (comparació indirecta) (Taula 7).</i></p> <p>Ara diu: <i>L'informe de l'Institut Català d'Oncologia¹¹ estima el cost efectivitat incremental del romiplostim i l'eltrombopag respecte a placebo (comparació directa) (Taula 5), rituximab (comparació indirecta) (Taula 6) i entre ambdues molècules d'estudi (comparació indirecta) (Taula 7). En la darrera comparació s'utilitzen variables de resultat diferents i les conclusions s'han de prendre amb cautela.</i></p> <p>Modificació 2</p> <p>En la Taula 5, pàgina 24, s'hi ha afegit el peu de taula següent: <i>b El preu d'adquisició de l'eltrombopag es basa en preus provisionals estimats segons dades obtingudes de fonts secundàries (preu als Estats Units)</i></p> <p>Modificació 3</p> <p>En la Taula 6, pàgina 24, s'hi ha afegit el peu de taula següent: <i>c El rituximab no té la indicació aprovada per a pacients amb PTI</i></p>

ÍNDEX

Resum.....	6
Executive summary	8
Introducció.....	10
Objectius	13
Metodologia.....	13
Resultats	14
Avaluació comparada.....	28
Conclusions.....	33
Annex 1. Tractaments disponibles per a la púrpura trombocitopènica immunitària.....	34
Annex 2. Metodologia.....	36
Annex 3. Taules d'evidència: romiplostim.....	38
Annex 4. Taules d'evidència: eltrombopag	46
Abreviacions.....	56
Bibliografia	57

RESUM

Antecedents

La púrpura trombocitopènica immunitària (PTI) -abans anomenada púrpura trombocitopènica idiopàtica- és un trastorn autoinmunitari adquirit caracteritzat per un recompte de plaquetes baix i episodis de sagnat mucocutani, resultant de la destrucció plaquetària incrementada per anticossos i d'una producció plaquetària insuficient. El 2008 i 2009 l'Agència Europea del Medicament (EMA, de la sigla en anglès) 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 fenilhidrazina 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 ser considerats també com a tractament de segona línia en pacients en els quals l'esplenectomia estigui contraindicada.

Objectius

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del romiplostim i l'eltrombopag comparats amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en el tractament de pacients adults amb PTI crònica.

Metodologia

S'ha dut a terme una revisió sistemàtica de l'evidència científica en les principals bases de dades biomèdiques fins a març de 2010. S'han inclòs estudis pivotals i estudis d'extensió d'aquests publicats en revistes mèdiques i resums presentats a congressos considerats rellevants.

Resultats

L'eficàcia i la seguretat del romiplostim han estat avaluades en 2 assaigs clínics de fase III, paral·lels, comparats amb placebo, amb cegament doble en pacients adults amb PTI crònica (esplenectomitzats i no esplenectomitzats, n=125) tractats prèviament i que van rebre tractament durant 24 setmanes; i en 1 estudi obert d'extensió de fins a 156 setmanes de seguiment.

L'eltrombopag ha estat estudiat en 3 assaigs clínics, dels quals només els 2 estudis pivotals han estat publicats: l'estudi de fase III TRA100773B i l'estudi de fase II TRA100773A, ambdós assaigs clínics multicèntrics, aleatoritzats, amb cegament doble i comparats amb placebo, que inclouen 114 i 118 pacients, respectivament, tractats durant 6 setmanes. Està pendent de publicació l'assaig clínic de fase III RAISE, que inclou 197 pacients i avalua l'eficàcia de l'eltrombopag administrat durant 6 mesos. També està en curs l'estudi EXTEND, un estudi obert d'extensió que inclou 299 pacients amb una mediana de seguiment de 204 dies, que, com l'estudi RAISE, només ha estat presentat a diversos fòrums científics.

En els dos estudis pivotals, el romiplostim va augmentar el percentatge de pacients amb resposta plaquetària sostinguda comparat amb placebo (38% vs. 0% en pacients

esplenectomitzats [$p=0,0013$] i 61% vs. 5% en pacients no esplenectomitzats [$p<0,0001$]). La probabilitat de disminuir o suspendre els tractaments concomitants va ser superior també en els pacients (esplenectomitzats i no esplenectomitzats) tractats amb romiplostim comparat amb placebo (87% vs. 38%). En conjunt, els pacients tractats amb romiplostim van requerir menys tractaments de rescat que els del grup placebo (21,7% vs. 59,5%; $p<0,0001$). Només el 5% dels pacients esplenectomitzats i el 12% dels no esplenectomitzats van mantenir recomptes de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ dotze setmanes després de suspendre el tractament. En l'estudi obert d'extensió, el 87% dels pacients van assolir resposta plaquetària en alguna setmana de l'estudi. Va ser necessari el tractament de rescat en el 36% dels pacients, però la incidència va disminuir amb el temps.

L'eltrombopag augmenta el recompte plaquetari de $<30 \times 10^9/L$ a $\geq 50 \times 10^9/L$ en el 59% dels pacients el dia 43, augment estadísticament significatiu en comparació de placebo (OR 9,61, IC 95% 3,31 – 27,86). Aquesta resposta és similar en els diferents subgrups analitzats (segons esplenectomia prèvia, valors basals de plaquetes inferiors o superiors a $15 \times 10^9/L$ i ús de medicació concomitant per la PTI). L'eltrombopag aconsegueix una resposta ràpida i constant durant tot el període de tractament, retornant el recompte plaquetari als valors basals a les dues setmanes de finalitzar el tractament. També com a variable secundària s'ha avaluat la qualitat de vida relacionada amb la salut, sense observar-se'n una millora.

El romiplostim i l'eltrombopag són fàrmacs generalment ben tolerats amb un perfil de seguretat i tolerabilitat més favorable que el d'altres fàrmacs emprats en el tractament de segona línia de la PTI. Els esdeveniments adversos més freqüentment descrits amb el romiplostim han estat la cefalea, la fatiga, l'epistaxi i l'artràlgia; i amb l'eltrombopag, la cefalea, les nàusees i els vòmits. En tots dos casos la majoria d'esdeveniments adversos van ser d'intensitat lleu i moderada i no es van relacionar amb l'administració dels fàrmacs. L'eltrombopag s'ha associat a alteracions analítiques de la funció hepàtica i biliar i, juntament amb el romiplostim, a disminucions del recompte plaquetari per sota dels valors basals una vegada que s'ha finalitzat el tractament. A data d'avui no s'ha confirmat el risc potencial d'episodis tromboembòlics, fibrosi de moll de l'os i malalties hematològiques malignes, tenint en compte que les dades disponibles corresponen a un seguiment curt i a un nombre reduït de pacients. En el cas de l'eltrombopag no s'ha descartat tampoc el possible risc d'aparició o progressió de cataractes.

Conclusions

El romiplostim i l'eltrombopag augmenten els recomptes de plaquetes de manera transitòria i disminueixen els requeriments de tractaments concomitants comparats amb placebo en pacients amb PTI crònica que han rebut com a mínim un tractament previ. No hi ha dades consistents que demostrin que redueixin el risc de sagnat en aquesta mateixa població. Ambdós fàrmacs són ben tolerats però la seva administració s'ha associat a esdeveniments adversos potencialment greus com l'increment de reticulina, episodis trombòtics i malalties hematològiques malignes; i a trombocitopènia de rebot i risc de sagnat una vegada suspès el tractament, fets que requereixen estudis addicionals. Fins que no es disposi de dades de seguretat a llarg termini es considera que ambdós fàrmacs haurien de reservar-se per a pacients amb PTI refractària o intolerants al tractament estàndard. No hi ha estudis que comparin l'ús de romiplostim amb eltrombopag, i l'elecció d'un o altre fàrmac hauria de dependre de les característiques dels pacients.

EXECUTIVE SUMMARY

Title

Romiplostim (Nplate®) and eltrombopag (Revolade®) for the treatment of immune thrombocytopenic purpura.

Background

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) –previously called idiopathic thrombocytopenic purpura- is an acquired autoimmune disorder characterised by a low platelet count and episodes of mucocutaneous bleeding resulting from increased platelet destruction caused by antibodies and insufficient platelet production. The European Medicines Agency (English acronym EMA) approved in 2008 and 2009 two new drugs for the treatment of chronic ITP: romiplostim (Nplate®), a mimetic peptibody for subcutaneous administration, and eltrombopag (Revolade®), a phenylhydrazine that acts as an oral, non-peptide, thrombopoietin receptor agonist. Both drugs are indicated for for adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) splenectomised patients who are refractory to other treatments. Additionally, both drugs may also be considered as second-line treatment for for adult non-splenectomised patients where surgery is contra-indicated.

Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of romiplostin and eltrombopag compared to any other alternative treatment, including placebo, in the treatment of adult chronic ITP patients.

Methodology

A systematic review of the scientific evidence up to March 2010 has been carried out using the main biomedical databases. Pivotal studies and their extension studies published in medical journals and abstracts presented at congresses considered relevant have been included.

Results

The efficacy and safety of romiplostim have been assessed in 2 phase III, parallel, placebo-controlled, double-blind clinical trials in previously treated adult patients with chronic ITP (splenectomized and non-splenectomized, n=125) who received treatment over the course of 24 weeks; and in 1 open extension study of up to 156 weeks of follow-up.

Eltrombopag has been studied in 3 clinical trials. Of these, only the 2 pivotal studies have been published: phase III study TRA100773B and phase II study TRA100773A. Both these were multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials that included 114 and 118 patients, respectively, treated over a 6- week period. The phase III clinical trial RAISE, which included 197 patients and assessed the efficacy of eltrombopag administered over 6 months is pending publication. The EXTEND study, an open extension study including 299 patients with a mean follow-up period of 204 days is also currently under progress. As with the RAISE study, it has only been presented in different scientific forums.

In the two pivotal studies, romiplostim increased the percentage of patients with a sustained platelet response compared to placebo (38% vs. 0% in splenectomized patients [p=0.0013] and 61% vs. 5% in non-splenectomized patients [p<0.0001]). The probability to decrease or

discontinue concomitant treatments was also higher in patients (splenectomized and non-splenectomized) treated with romiplostim compared to placebo (87% vs. 38%). As a whole, the patients treated with romiplostim required fewer rescue treatments than the placebo group (21.7% vs. 59.5%; $p < 0.0001$). Only 5% of the splenectomized patients and 12% of non-splenectomized patients maintained platelet counts of $\geq 50 \times 10^9/L$ twelve weeks after discontinuing treatment. In the open extension study, 87% of patients achieved platelet response at some point over the course of the study. Rescue treatment was necessary in 36% of patients, but the incidence decreased over time.

Eltrombopag increased platelet count from $< 30 \times 10^9/L$ to $\geq 50 \times 10^9/L$ in 59% of patients at day 43, a statistically significant increase in comparison to placebo (OR 9.61, CI 95% 3.31 – 27.86). This response is similar in the different subgroups analysed (according to previous splenectomy, platelet baseline values lower or higher than $15 \times 10^9/L$ and the use of concomitant medication for ITP). Eltrombopag achieves a rapid and constant response over the whole treatment period, returning the platelet count to baseline values two weeks after treatment completion. Another secondary variable assessed was the health-related quality of life with no improvement being observed.

Romiplostim and eltrombopag are generally well-accepted drugs with a more suitable safety and tolerability profile than other drugs employed in the second line treatment of ITP. The most frequently reported adverse events with romiplostim have been headache, fatigue, epistaxis (nose bleeds) and arthralgia; and with eltrombopag, headache, nausea and vomiting. In both cases, the majority of the adverse events reported were mild or moderate in intensity and were not related to the administration of the drugs. Eltrombopag has been associated to laboratory blood alterations of liver and biliary function, and, as with romiplostim, it has also been associated to a decreased platelet count below baseline values once the treatment has been completed. To date, the potential risk of thromboembolic episodes, bone marrow fibrosis and malignant blood disorders has not been confirmed, given that the data available correspond to a short follow-up period and a limited number of patients. With regard to eltrombopag, the possible risk of cataract development or progression has not been ruled out either.

Conclusions

Romiplostim and eltrombopag transiently increase platelet counts and decrease the need for concomitant treatments compared to placebo in chronic ITP patients who have received at least one previous treatment. There are no consistent data showing that these two drugs reduce the risk of bleeding in this same population. Both drugs are well-tolerated but their administration has been associated to potentially serious adverse events with increased reticuline, thrombotic episodes and malignant blood disorders as well as rebound thrombocytopenia and risk of bleeding episodes once the treatment is discontinued, which require further studies. Until such time as new data on long-term safety, the use of both drugs should be restricted for patients with refractory ITP or those who present an intolerance to the standard treatment. There are no studies comparing the use of romiplostim with eltrombopag, and the choosing of one drug over the other should be based on patient characteristics.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la malaltia

La púrpura trombocitopènica immunitària (PTI) (abans anomenada púrpura trombocitopènica idiopàtica¹) és un trastorn autoimmunitari adquirit que cursa amb trombocitopènia, en alguns casos acompanyada també de diàtesi hemorràgica, causada per la destrucció, fonamentalment perifèrica, de plaquetes i per una producció subòptima d'aquestes².

La PTI pot presentar-se a qualsevol edat però l'etiologia, el perfil clínic i, especialment, l'evolució de la malaltia són diferents en adults i nens. Es classifica en PTI de diagnòstic recent (<3 mesos), persistent (3-12 mesos) i crònica (>12 mesos)³. En alguns pacients la malaltia és asimptomàtica o es presenta en forma d'hematomes lleus, però en d'altres es poden presentar hemorràgies greus. Pot ser primària (80%) o secundària (20%) segons si no s'associa a altres processos o té una causa coneguda^{1,4}.

S'estima que cada any es diagnostiquen entre 1,13 i 6,6 casos nous de PTI en adults per 100.000 habitants^{5,6}. L'edat mitjana al diagnòstic és de 56 anys, amb predomini de dones (ràtio dona/home 2:1)⁷.

Fisiopatologia

Les manifestacions de la malaltia són conseqüència de la destrucció prematura de plaquetes originada per la captació dels immunocomplexos d'anticossos-plaquetes pels macròfags del sistema reticuloendotelial. Altres mecanismes proposats inclouen la inhibició de la megacariocitopoesi per acció dels mateixos anticossos i la citotoxicitat mediada per les cèl·lules T contra megacariòcits, també amb resultat de trombocitopènia^{8,9}.

Clínica

En la majoria de pacients la malaltia es manifesta de manera insidiosa. Els símptomes i signes són variables amb pacients que presenten formes totalment asimptomàtiques i d'altres amb hemorràgia franca (que pot incloure menorràgia, sagnat del tracte gastrointestinal o urinari i, menys freqüentment, sagnat intracranial o de l'SNC) o amb manifestacions menors com hematomes, petèquies, púrpura, anèmia o sagnat de mucoses depenent del grau de trombocitopènia. En general, el risc de sagnat augmenta quan el recompte de plaquetes és $<30 \times 10^9/L$ ^{5,10}.

Diagnòstic

La clínica variable i la manca de criteris específics dificulta el diagnòstic de PTI que es realitza per exclusió de causes conegudes de trombocitopènia³.

En pacients d'edat avançada (majors de 60 anys) o pacients que no responen al tractament inicial s'aconsella la realització d'un aspirat del moll de l'os per descartar una possible síndrome mielodisplàstica¹¹.

Pronòstic i factors de risc importants

La PTI és un trastorn relativament benigne si es tracta de manera adequada⁶. Malgrat això, alguns pocs pacients poden presentar hemorràgies greus i potencialment fatals.

L'esperança de vida dels pacients amb PTI és similar a la de la població general en cas que aquests responguin al tractament en els dos primers anys⁹. En pacients adults refractaris amb recomptes inferiors a $30 \times 10^9/L$ s'ha descrit que el risc de mort és 4,2 vegades més alt que el de la població general⁹ amb taxes de mortalitat a cinc anys entre el 2,2% i el 47,8% en pacients de 40 anys i majors de 60 anys, respectivament⁷.

Tractaments disponibles

La remissió espontània de la PTI en adults (a diferència dels nens) és molt poc freqüent (9%) i per aquest motiu societats internacionals com l'American Society of Hematology recomanen iniciar-ne el tractament quan els recomptes de plaquetes se situen per sota de $30 \times 10^9/L$. En pacients amb recomptes entre 30 i $50 \times 10^9/L$ es recomana iniciar el tractament en presència de sagnat o circumstàncies associades a un risc més elevat de sagnat (traumatisme, cirurgia, comorbiditat que augmenti el risc de sagnat, indicació de tractament anticoagulant, individus amb professió o estil de vida que predisposi als traumatismes). Per sobre de $50 \times 10^9/L$, la indicació de tractament es restringeix a casos excepcionals³.

L'objectiu del tractament de la PTI és minimitzar el risc de sagnat i no pot considerar-se curatiu^{2,5}. Les diferents estratègies en el tractament de la PTI inclouen: 1) disminuir l'aclariment de plaquetes unides a anticossos; 2) augmentar la producció de plaquetes; 3) immunosuprimir cèl·lules T; 4) inhibir la coestimulació de les cèl·lules T amb macròfags i cèl·lules B; 5) depleció de cèl·lules B; 6) retirar anticossos de la circulació plasmàtica; i 7) aportar plaquetes de manera externa.

A data d'avui, només els corticosteroides han mostrat millora de la plaquetopènia en primera línia tant a curt com a llarg termini (50-90% i 10-30%, respectivament). La immunoglobulina intravenosa (Ig i.v.) es considera tractament d'elecció en pacients amb recomptes molt baixos de plaquetes i hemorràgia interna o externa (taxa de resposta 75%-80%). L'esplenectomia generalment es reserva com a tractament de segona línia per a pacients que no responen o no toleren els corticosteroides i/o la Ig i.v. En el cas de pacients refractaris a l'esplenectomia ja no hi ha recomanacions estàndards de tractament i es contempla la utilització d'un ampli ventall de fàrmacs, amb diferents taxes de resposta i èxit; no obstant això, les dades disponibles per aquests tractaments no provenen d'assaigs clínics comparatius. Aquests fàrmacs inclouen agents immunosupressors (ciclofosfamida i azatioprina), antineoplàstics (vincristina) i immunomoduladors com el rituximab, l'alemtuzumab, el micofenolat de mofetil –cap d'ells amb la indicació aprovada- i d'altres, com el danazol o la dapsona que tampoc tenen la indicació aprovada (Annex 1)³.

Descripció dels fàrmacs avaluats

ROMIPILOSTIM

El romiplostim (Nplate®) és una proteïna de fusió Fc-pèptid (cos peptídic) que senyala i activa les rutes de transcripció intracel·lular a través del receptor de la trombopoetina per augmentar la producció de plaquetes.

Està indicat per a pacients adults amb PTI crònica esplenectomitzats refractaris a altres tractaments, per exemple, corticosteroides i immunoglobulines (EMA, febrer 2009). En pacients adults no esplenectomitzats en els quals la cirurgia està contraindicada, el romiplostim pot considerar-se un tractament de segona línia.

Nplate® es comercialitza en forma de pols en vials de 250 i 500 mcg. La dosi inicial recomanada de romiplostim és d'1 mcg/kg una vegada per setmana per via subcutània. La dosi s'ha d'incrementar 1 mcg/kg fins que la concentració de plaquetes sigui $\geq 50 \times 10^9/L$ i es mantingui estable com a mínim quatre setmanes fins a un màxim de 10 mcg/kg a la setmana segons s'indica en la fitxa tècnica.

Per a més informació sobre el romiplostim, consulteu:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000942/WC500039537.pdf

ELTROMBOPAG

L'eltrombopag (Revolade®) és una fenilhidrazina que actua com a agonista no peptídic del receptor de la trombopoetina. Interacciona amb el domini transmembrana d'aquest receptor amb l'inici d'un procés en cascada similar, però no idèntic, al generat per la trombopoetina endògena, induint la proliferació i diferenciació dels megacariòcits i produint un increment secundari del recompte plaquetari.

Fou aprovat per la Food and Drug Administration (FDA) i més recentment, el desembre de 2009, per l'EMA. Prèviament 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.

L'eltrombopag s'administra per via oral, inicialment a dosi de 50 mg un cop al dia i fins a un màxim de 75 mg/dia i un mínim de 25 mg/dia. Pot administrar-se amb els menjars sempre que aquests no continguin aliments amb cations polivalents (ferro, calci, magnesi i alumini, situació en què l'administració haurà de separar-se 4 hores).

Per a més informació sobre l'eltrombopag consulteu:

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001110/WC500089964.pdf

OBJECTIUS

Avaluar l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència del romiplostim i l'eltrombopag comparats amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, en el tractament de pacients adults amb PTI crònica.

METODOLOGIA

La descripció detallada dels mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se en l'Annex 2.

RESULTATS

Resum de l'evidència clínica

Estudis inclosos i característiques

L'eficàcia del romiplostim en pacients amb PTI crònica s'ha avaluat en dos assaigs clínics de fase III (estudis 20030105 i 20030212)^{12,13} i un estudi d'extensió que inclou pacients inclosos en diferents estudis realitzats durant el període de desenvolupament clínic¹⁴. Els resultats dels dos estudis pivotals han estat analitzats de manera combinada i publicats conjuntament (Taula 1).

L'eficàcia de l'eltrombopag ha estat avaluada en tres assaigs clínics, dels quals només n'han estat publicats dos: l'estudi de fase III TRA100773B¹⁵ i l'estudi de fase II TRA100773A¹⁶, considerats els estudis pivotals. L'assaig clínic de fase III RAISE^{17,18}, pendent de publicació, apareix descrit en l'informe públic d'avaluació de l'EMA, juntament amb l'estudi d'extensió EXTEND¹⁹⁻²⁴.

Les característiques principals dels estudis es descriuen en la Taula 1. Per a informació més detallada, consulteu l'Annex 3 i l'Annex 4.

Taula 1. Característiques principals dels estudis inclosos

Estudi	Disseny	Població	Intervenció	Mesura de resultats
Romiplostim				
Estudi 20030105 ^{12,13}	ACA fase III Comparatiu Cegament doble Multicèntric Internacional	≥18 anys PTI crònica esplenectomitzats i refractoris a l'esplenectomia Plaq. <30 x 10 ⁹ /L ≥1 tractament previ	Romiplostim 1 a 15 µg/kg setmanal ajustats segons recompte de plaquetes (n=42) Placebo (n=21)	Resposta plaquetària sostinguda durant 8 setmanes
Estudi 20030212 ^{12,13}	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 setmanal ajustats segons recompte de plaquetes (n=41) Placebo (n=21)	Resposta plaquetària sostinguda durant 8 setmanes
Bussel J, 2009 ¹⁴	Estudi d'extensió Obert No comparatiu 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 setmanal ajustats segons recompte de plaquetes (n=143)	Resposta plaquetària i augment de mínim dues vegades el recompte basal plaquetes
Eltrombopag				
Estudi TRA100773A ¹⁶	ACA Fase II Comparatiu Cegament doble Multicèntric Internacional	≥18 anys PTI ≥6 m evolució Plaq. <30 x 10 ⁹ /L ≥1 tractament previ	Eltrombopag 30-50-75 mg/d (n=88) Placebo (n=29)	% pacients amb recompte ≥50 x 10 ⁹ /L al dia 43
Estudi TRA100773B ¹⁵	ACA Fase III Comparatiu Cegament doble Multicèntric Internacional	≥18 anys PTI ≥6 m evolució Plaq. <30 x 10 ⁹ /L ≥1 tractament previ	Eltrombopag 50-màxim 75 mg/d (n=76) Placebo (n=38)	% pacients amb recompte ≥50 x 10 ⁹ /L al dia 43

Estudi	Disseny	Població	Intervenció	Mesura de resultats
Estudi RAISE ^{17,18}	ACA Fase III Comparatiu Cegament doble Multicèntric Internacional	≥18 anys PTI ≥6 m evolució Plaq. <30 x 10 ⁹ /L ≥1 tractament previ	Eltrombopag dosi individualitzada 25-50-75 mg/d (n=135) Placebo (n=62)	% pacients amb recompte 50-400 x 10 ⁹ /L durant el període de tractament
Estudi EXTEND ¹⁹⁻²⁴	Estudi d'extensió No comparatiu Obert Multicèntric Internacional	≥18 anys PTI ≥6 m evolució Plaq. <50 x 10 ⁹ /L ≥1 tractament previ	Eltrombopag 25-50-75 mg/d (n=299)	% pacients amb recompte ≥50 x 10 ⁹ /L durant el seguiment

AC: assaig clínic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; m: mesos; plaq.: plaquetes; PTI: púrpura trombocitopènica immunitària

Característiques dels estudis

ROMIPLOSTIM

Els estudis **20030105 i 20030212**¹² són dos assaigs clínics aleatoritzats de fase III que comparen l'eficàcia del romiplostim enfront de placebo en pacients amb PTI crònica. L'estudi 20030105 va incloure pacients esplenectomitzats (n=63) i l'estudi 20030212 pacients no esplenectomitzats (n=62). Ambdós estudis van incloure pacients ≥18 anys i concentració de plaquetes <30 x 10⁹/L que havien rebut com a mínim un tractament previ per PTI.

El romiplostim es va administrar setmanalment per via subcutània (n=83). La dosi inicial fou d'1 mcg/kg. Aquesta es va ajustar fins a aconseguir recomptes de plaquetes 50-200 x 10⁹/L amb un màxim 15 mcg/kg a la setmana. El tractament es va administrar durant 24 setmanes i es van monitorar els recomptes de plaquetes fins a la setmana 36. Es va permetre el tractament estàndard concomitant (63%) amb corticosteroides, danazol i azatioprina però no amb Ig i.v. o anti-D, agents alquilants o rituximab. Es va permetre també el tractament de rescat (definit com un augment de la dosi dels tractaments concomitants o addició d'un nou fàrmac) en qualsevol moment de l'estudi a criteri de l'investigador.

La variable principal dels estudis va ser la resposta plaquetària sostinguda, definida com a recompte de plaquetes ≥50 x 10⁹/L com a mínim durant 6 controls setmanals en les últimes vuit setmanes de tractament. Altres variables de resultat van incloure la taxa de resposta plaquetària global (resposta sostinguda + transitòria), el nombre de respostes plaquetàries setmanals, la proporció de pacients amb medicació de rescat, la taxa de respostes plaquetàries sostingudes a dosis estables de romiplostim i la seguretat. Tot i que no s'indica com una variable d'estudi, tots dos van mesurar la qualitat de vida amb l'instrument ITP-PAQ dissenyat per a pacients amb PTI¹³. Les anàlisis de la variable principal es van fer intenció de tractar modificada i van excloure els pacients que van assolir els criteris definits si havien rebut medicació de rescat.

Les característiques basals dels dos grups van ser similars en ambdós estudis. En general es va observar que el temps des del diagnòstic va ser superior en pacients esplenectomitzats que, a la vegada, havien rebut més tractaments previs que els no esplenectomitzats. Aquests darrers van presentar recomptes de plaquetes lleugerament més baixos (14 x 10⁹/L enfront de 19 x 10⁹/L) i concentracions de trombopoetina més altes a l'entrada en l'estudi. La mitjana d'edat fou 48 anys (rang 19-84 anys), amb predomini de

dones (64,8%). La dosi mitjana va ser de 2 mcg i 3 mcg per a pacients esplenectomitzats i no esplenectomitzats, respectivament.

Tots els pacients que van finalitzar algun dels 2 estudis pivotals, o qualsevol estudi previ amb romiplostim, amb recomptes de plaquetes $\leq 50 \times 10^9/L$ després de la suspensió del tractament, van ser posteriorment inclosos en un **estudi obert d'extensió** (n=143, 66% dones) de fins a 156 setmanes de seguiment¹⁴. Es va mantenir la dosi de romiplostim en pacients tractats prèviament (75%). Els pacients assignats a placebo van iniciar l'estudi amb una dosi setmanal d'1 mcg/kg ajustada posteriorment segons recomptes plaquetaris. La dosi màxima de romiplostim va ser 10 mcg/kg. Es van mantenir els tractaments concomitants previs a l'entrada (23%). La posologia dels fàrmacs concomitants podia reduir-se o suspendre's en qualsevol moment assolides concentracions de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$. Es va permetre el tractament de rescat quan el recompte de plaquetes va baixar per sota de $10 \times 10^9/L$, el pacient presentava hemorràgia o púrpura i a criteri de l'investigador. La mesura principal de resultat va ser la resposta plaquetària definida com a recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ i el doble del recompte basal en absència de tractaments de rescat en les vuit setmanes prèvies.

ELTROMBOPAG

Els dos estudis pivotals publicats, un de fase II (**TRA100773A**)¹⁶ i l'altre de fase III (**TRA100773B**)¹⁵, avaluen l'eficàcia i la seguretat de l'eltrombopag en la PTI crònica i presenten algunes característiques comunes. Ambdós estudis són aleatoritzats, amb cegament doble i comparen l'administració de l'eltrombopag durant sis setmanes amb placebo. Inclouen pacients adults, entre 18 i 85 anys, amb història de PTI almenys de sis mesos d'evolució i recompte de plaquetes $< 30 \times 10^9/L$ tractats prèviament. Es va permetre el tractament concomitant amb altres fàrmacs. La mesura de resultat principal en tots dos estudis va ser la proporció de pacients amb recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ el dia 43 de seguiment. El tractament es va suspendre en cas d'assolir recomptes plaquetaris $\geq 200 \times 10^9/L$. Aquests pacients es van considerar responedors en l'anàlisi principal d'eficàcia.

En l'estudi de fase II (n=118)¹⁶ els pacients 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'Organització Mundial de la Salut —OMS—) i mesures de qualitat de vida.

En l'estudi de fase III (n=114)¹⁵, l'eltrombopag es va administrar a dosis de 50 mg/dia per via oral, podent augmentar-se fins a 75 mg/dia en cas que no s'assolís un recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ a les tres setmanes. Les mesures secundàries van incloure recomptes de plaquetes en dilacerants moments del seguiment, incidència d'episodis de sagnat durant i al final del tractament i la puntuació en el qüestionari de qualitat de vida SF-36v2.

L'estudi **RAISE**^{17,18} —pendent de publicació— avalua l'eficàcia i la seguretat del tractament amb eltrombopag administrat durant sis mesos. Es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat (2:1), de fase III, amb cegament doble i comparat amb placebo que inclou 197 pacients amb

característiques similars als anteriors. 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 50-400 x 10⁹/L durant el període de tractament i les mesures secundàries són la proporció de respostes sostingudes (definida com a recompte de plaquetes entre 50-400 x 10⁹/L durant almenys sis de les darreres vuit setmanes del període de tractament) i la proporció de respostes globals (resposta sostinguda o transitòria amb recompte de plaquetes entre 50-400 x 10⁹/L durant com a mínim quatre setmanes consecutives en algun moment durant els sis mesos de tractament). Es realitza una anàlisi de subgrups segons l'estat de l'esplenectomia. S'han presentat també dades de qualitat de vida²⁵.

Tot els pacients que van finalitzar algun dels estudis previs, independentment del recompte plaquetari, van ser posteriorment inclosos en l'estudi **EXTEND**¹⁹⁻²⁴, un estudi obert d'extensió que encara està en curs. A data d'avui, les dades més completes es refereixen a 299 pacients seguits una mediana de 204 dies (rang 2-861)²³. Els pacients reben una dosi individualitzada d'eltrombopag per mantenir l'objectiu de recompte plaquetari ≥50 x 10⁹/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 concomitant²¹.

Qualitat metodològica dels estudis

ROMIPLOSTIM

Els estudis pivotals 20030105 i 20030212 són assaigs clínics multicèntrics aleatoritzats de fase III, comparats amb placebo i amb cegament doble. Els mètodes d'assignació de tractament es consideren correctes (aleatorització centralitzada). Els vials de romiplostim i placebo van ser idèntics en aspecte. No es pot descartar que l'augment més pronunciat de dosi en el grup placebo afectés al cegament dels investigadors. Es descriu el càlcul formal de la grandària de la mostra per la variable principal. Ambdós descriuen els abandonaments i les retirades. Tot i que els investigadors fan constar que les anàlisis es van fer per protocol, l'anàlisi de la variable principal es va fer per intenció de tractar modificada. Es considera que l'exclusió dels pacients amb resposta sostinguda, si aquests van rebre tractament de rescat, estaria justificada. El tractament de 24 setmanes (i seguiment fins a 36 setmanes) es considera curt davant de la possibilitat de l'administració crònica. Es considera que la probabilitat de biaix és moderada, amb un nivell d'evidència en l'escala SIGN d'1+.

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, es disposa de dades que són d'utilitat per valorar-ne la seguretat a més llarg termini.

ELTROMBOPAG

L'estudi pivotal de fase III¹⁵ és un assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, controlat amb placebo i amb cegament doble, però no s'explica el mètode d'ocultació de l'assignació ni l'emascament del tractament. Especifica els abandonaments i retirades de l'estudi. L'anàlisi principal d'eficàcia només inclou els pacients que van rebre almenys una dosi del fàrmac d'estudi (74 de 76 en el grup d'eltrombopag). Es descriu el càlcul formal de la

grandària de la mostra per a la variable principal. El seguiment de 43 dies es considera molt curt davant de la possibilitat de l'administració crònica. Es considera que el risc de biaix és moderat, amb un nivell d'evidència en l'escala SIGN d'1+.

L'estudi publicat de fase II¹⁶ té unes característiques similars. Manca la descripció de les mesures per mantenir oculta la seqüència d'assignació i tampoc no s'explica l'emascament; l'anàlisi principal d'eficàcia no és per intenció de tractar i només inclou 109 dels 118 pacients aleatoritzats. Avalua la mateixa variable principal i només presenta els resultats referents al sagnat de forma descriptiva. Es considera que té un risc de biaix alt.

La resta d'estudis no han estat publicats. Tot i que aporten dades d'un seguiment més llarg i informació addicional, la descripció feta als resums identificats no permet fer una avaluació acurada de la seva qualitat per la qual cosa només es pot considerar aquesta informació amb reserves.

Resultats d'eficàcia

ROMIPLOSTIM

Els resultats d'eficàcia publicats combinen les dades de tots els pacients inclosos en els dos estudis pivotals. A continuació es presenten els resultats dels pacients esplenectomitzats i no esplenectomitzats per separat segons la informació disponible en l'informe públic de l'EMA²⁶.

a) Pacients esplenectomitzats

Resposta plaquetària sostinguda

El 38% dels pacients del grup romiplostim i el 0% dels pacients del grup placebo van assolir la variable principal d'estudi (OR 8,5; IC95% 1,15-372) (Taula 2).

Variables secundàries

Es van observar diferències estadísticament significatives en totes les variables estudiades (Taula 2).

Taula 2. Eficàcia del romiplostim en pacients esplenectomitzats

Variable	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=42)	p-valor
Pacients amb resposta plaquetària sostinguda (IC 95%)	0% (0,0- 16,1)	38,1% (23,6-54,4)	0,0013
OR (IC 95%)	8,5 % (1,15-372)		
Resposta plaquetària global (IC 95%)	0% (0,0-16,1)	78,6% (63,2-89,7)	<0,0001
Nombre de setmanes amb resposta plaquetària (DE)	0,2 (0,5)	12,3 (7,9)	<0,0001
Pacients amb medicació de rescat (IC 95%)	57,1% (34,0-78,2)	26,2% (13,9-42,0)	0,0175
Resposta plaquetària mantinguda amb dosis estables (IC 95%)	0% (0,0-16,1)	31% (17,6-47,1)	0,0046
Qualitat de vida (ITP-PAQ) ^a			
Síntomes	-	-	0,0337
Preocupació	-	-	0,0126
Activitat social	-	-	0,0145
Salut reproductiva femenina	-	-	0,0184

DE: desviació estàndard; OR: odds ràtio; IC 95%: interval de confiança del 95%

a Només es mostren les escales amb diferències estadísticament significatives (total escales mesurades=10)¹³

b) Pacients no esplenectomitzats

Resposta plaquetària sostinguda

El 61% dels pacients del grup romiplostim i el 5% dels pacients del grup placebo van assolir la variable principal d'estudi (OR 24,4; IC 95% 3,3-179,2) (Taula 3).

Variables secundàries

Es van observar diferències estadísticament significatives en totes les variables estudiades (Taula 3).

Taula 3. Eficàcia del romiplostim en pacients esplenectomitzats

Variable principal	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=42)	p-valor
Pacients amb resposta plaquetària mantinguda (IC 95%)	4,8% (0,1- 23,8)	61% (44,5-75,8)	<0,0001
OR (IC 95%)		24,4 % (3,3-179,2)	
Resposta plaquetària global (IC 95%)	14,3% (3,0-36,3)	87,8% (73,8-95,5)	<0,0001
Nombre de setmanes amb resposta plaquetària (DE)	1,3 (3,5)	15,2 (7,5)	<0,0001
Pacients amb medicació de rescat (IC 95%)	61,9% (38,4-81,9)	17,1% (7,2-32,1)	0,0004
Resposta plaquetària mantinguda amb dosis estables (IC 95%)	0% (0,0-16,1)	51,2% (35,1-67,1)	0,0001
Qualitat de vida (ITP-PAQ) ^a Activitat social	-	-	0,0045

DE: desviació estàndard; OR: odds ràtio; IC 95%: interval de confiança del 95%

a Només es mostren les escales amb diferències estadísticament significatives (total escales mesurades =10)¹³

Globalment, el 87% (20/23) dels pacients tractats amb romiplostim i tractaments concomitants van poder reduir la dosi o suspendre el tractament comparat amb placebo. El pes <70 kg va associar-se a increments de la resposta sostinguda (p=0,0106), major nombre de setmanes amb resposta plaquetària (p=0,008) i menor incidència de medicació de rescat (p=0,0285).

En l'estudi d'extensió (temps mitjà de seguiment de 68,5 setmanes; dosi mitjana 6 mcg/kg) es va observar un augment ràpid del recompte plaquetar durant les primeres quatre setmanes i després de manera gradual fins a la setmana 16. El 87% dels pacients va presentar resposta plaquetària en alguna setmana durant l'estudi. El 30% dels pacients ho van aconseguir després de la primera dosi i el 51% després de la tercera. El 36% dels pacients van requerir medicació de rescat durant l'estudi però la incidència va disminuir amb el temps. Dels 32 pacients que rebien tractament concomitant per PTI a l'entrada en l'estudi, el 50% van aconseguir suspendre'l i el 34% van reduir la dosi almenys un 25%. La magnitud de la resposta i la proporció de pacients que van respondre va ser menor en el grup de pacients esplenectomitzats.

ELTROMBOPAG

Les principals dades d'eficàcia provenen de l'únic estudi de fase III que ha estat publicat¹⁵. Mostra un augment significatiu de la proporció de pacients considerats responedors tractats amb eltrombopag en comparació de placebo: 43 dels 74 pacients que van rebre almenys

una dosi d'eltrombopag (59%) enfront de 6 dels 38 pacients exposats a placebo (16%). La resposta assolida va ser independent de l'esplenectomia prèvia, l'ús concomitant d'altres fàrmacs per PTI, el recompte plaquetari inferior o superior a $<15 \times 10^9/L$ i el nombre de tractaments previs per PTI, però només els dos darrers van ser estadísticament significatius (Taula 4). La probabilitat de tenir recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ en qualsevol moment durant el període de tractament va ser superior i estadísticament significativa en el grup d'eltrombopag en comparació de placebo (OR 8,79, IC 95% 3,54-21,86). Una setmana després de finalitzar el tractament el recompte plaquetari es mantenia $\geq 50 \times 10^9/L$ en 34 dels 67 pacients avaluable que havien rebut eltrombopag (51%), retornant als valors basals, habitualment, dues setmanes després de la finalització. A les quatre setmanes de la suspensió 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 (Taula 4).

S'observa una reducció significativa del risc de sagnat de qualsevol tipus en el grup d'eltrombopag en comparació de placebo avaluat tant al final (OR 0,27; IC 95% 0,09-0,88) com durant tot el període de tractament (OR 0,49; IC 95% 0,26-0,89). Aquestes diferències es mantenen fins a dues setmanes després de la finalització del tractament²⁷. Els autors comenten que no es van observar diferències en les puntuacions mitjanes obtingudes en el qüestionari SF-36v2 entre els dos grups de tractament en els valors basals i finals, i entre responedors i no responedors (Taula 4).

Taula 4. Eficàcia de l'eltrombopag en pacients amb púrpura trombocitopènica immunitària (PTI) (estudi TRA100773B)

Variable	Eltrombopag (n=76)	Placebo (n=38)	OR (IC 95%)	p-valor
Variable principal				
Pacients amb recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ en el dia 43	43 (59%)	6 (16%)	9,61 (3,31 – 27,86)	p<0,0001
Per subgrups:				
- esplenectomitzats (n=45)	62,1%	15,4%	--	0,75 (entre estrats)
- no esplenectomitzats (69)	56,8%	16,7%	--	
Per subgrups:				
- tract. concomitant (n=49)	54,8%	12,5%	--	0,77 (entre estrats)
- no tract. concomitant (65)	61,9%	19,1%	--	
Per subgrups:				
- recompte $\leq 15 \times 10^9/L$ (n=55)	43,2%	12,5%	--	0,45 (entre estrats)
- recompte $>15 \times 10^9/L$ (n=59)	75,0%	19,1%	--	
Per edats:				
- 18-49 anys	20 (50%)	--	--	--
- 50-64 anys	9 (64%)	--	--	--
- ≥ 65 anys	14 (74%)	--	--	--
Odds de responedors en qualsevol moment durant el tractament	--	--	8,79 (3,54 - 21,86)	p<0,0001
Variables secundàries				
Pacients amb recompte plaquetari $\geq 30 \times 10^9/L$	48 (66%)	9 (24%)	--	--
Pacients amb recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$	18 (25%)	1 (3%)	--	--
Pacients amb recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ i almenys el doble de la xifra basal	42 (58%)	5 (14%)	10,43 (3,89 - 27,95)	p<0,001

Variable	Eltrombopag (n=76)	Placebo (n=38)	OR (IC 95%)	p-valor
Pacients amb recompte plaquetari \geq doble de la xifra basal en el dia 43	51 (70%)	7 (19%)	--	--
Mediana de recompte plaquetari en el dia 15 de tractament	53 x 10 ⁹ /L	--	--	--
Mediana de recompte plaquetari en el dia 43 de tractament	144 x 10 ⁹ /L	--	---	--
Percentatge de canvi mitjà respecte al valor basal en el dia 15	548% (IC 95% 338-759)	66% (IC 95% 17-115)	--	--
Percentatge de canvi mitjà respecte al valor basal en el dia 43	410% (IC 95% 278-542)	64% (IC 95% 9-118)	--	--
Percentatge de canvi mitjà respecte al valor basal en el dia 71	202% (IC 95% 48-357)	288% (IC 95% 44-621)	--	--
Incidència de sagnat en el dia 43	20 (39%)	18 (60%)	0,27 (0,09-0,88)	0,029
Incidència de sagnat en qualsevol moment durant el tractament	46 (61%)	30 (79%)	0,49 (0,26-0,89)	0,021

L'estudi de fase II¹⁶ publicat hi afegeix alguna dada sobre qualitat de vida. Corrobora que no hi ha diferències en els valors mitjans basals i finals dels diferents grups de tractament pels components físic i mental de l'SF-36v2 i per les dimensions individuals, amb l'excepció d'una disminució significativa en la puntuació del rol emocional en el grup d'eltrombopag 75 mg/dia.

En l'estudi RAISE^{17,18} l'ús d'eltrombopag s'associa a un augment significatiu de la taxa de resposta en comparació de placebo (OR 8,2; IC 95% 4,32 – 15,38; p<0,001), la taxa de resposta sostinguda i la taxa de resposta global. La mediana de recompte plaquetari basal era de 16 x 10⁹/L i augmenta a 36 x 10⁹/L al dia 8 del seguiment i varia entre 52-91 x 10⁹/L al llarg de l'estudi, mentre que es manté sempre \leq 30 x 10⁹/L en el grup placebo. Aquestes xifres retornen als valors basals a les dues setmanes de la suspensió del tractament. Es demostra una reducció de la incidència de sagnat de qualsevol tipus (escala OMS grau 1-4) i clínicament significativa (escala OMS grau 2-4) durant el període de tractament enfront de placebo (p<0,001 i p<0,001, sense més dades disponibles). Més pacients van poder suspendre o reduir les dosis de medicacions concomitants per PTI en el grup tractat amb eltrombopag (19%) que en el grup placebo (32%, p=0,016), i menys pacients en el grup d'eltrombopag van requerir tractament de rescat (19% enfront de 40%, p=0,001). La resposta assolida amb eltrombopag va ser independent de les variables d'estratificació. Els resultats de qualitat de vida semblen indicar que el tractament a llarg termini amb eltrombopag millora la vitalitat/fatiga, el rol físic i el rol emocional²⁵

Per acabar, 257 de 299 pacients inclosos en l'EXTEND¹⁷ han assolit en algun moment durant el seguiment un recompte plaquetari \geq 50 x 10⁹/L (86%), amb taxes de resposta similars per les característiques d'estratificació. Es confirma que la mediana del recompte plaquetari s'incrementa \geq 50 x 10⁹/L en la setmana 2, i es manté durant el període de tractament: pacients tractats durant \geq 6 mesos durant el 69% del temps (18 setmanes de 26) i pacients tractats durant \geq 12 mesos durant el 71% del temps (37 setmanes de 52). Les dades d'un moment del seguiment previ²¹ 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 al valor basal al llarg de l'estudi.

Resultats de seguretat

ROMIPLOSTIM

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% dels pacients del grup placebo i en el 100% dels pacients del grup romiplostim, principalment cefalea, fatiga, epistaxi 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 quals destaca un augment de reticulina al moll de l'os atribuït al romiplostim. La incidència global d'episodis de sagnat (tots els graus) va ser similar en tots dos grups (57% romiplostim enfront de 61% placebo), però no els de grau ≥ 3 que es van notificar en el 7% dels pacients amb romiplostim i el 12% del grup placebo. Tots els episodis de sagnat grau ≥ 3 es van presentar en pacients amb recomptes plaquetaris $< 30 \times 10^9/L$. Tres pacients van experimentar episodis de trombosi (1 del grup placebo i 2 del grup romiplostim), un dels quals (trombosis arterial poplítia) es va atribuir al tractament amb romiplostim. Quatre pacients van morir per hemorràgia cerebral, embolisme pulmonar, pneumònia atípica o hemorràgia intracranial. La darrera és l'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 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 a 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, dels quals se'n van relacionar 5 amb el tractament.

ELTROMBOPAG

L'eltrombopag generalment és un fàrmac ben tolerat. A partir de les dades dels dos estudis pivotals^{15,16} se sap que la proporció de pacients que van presentar algun esdeveniment advers durant les sis setmanes de tractament va ser superior en el grup eltrombopag (59%) respecte de placebo (48%), habitualment d'intensitat moderada o lleu. Els més freqüents van ser 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 de placebo.

En l'estudi de fase III¹⁵ 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 sis mesos de tractament, s'ha observat una major incidència d'alteracions analítiques de la funció hepatobiliar en el grup eltrombopag (13%) en comparació de placebo (7%)¹⁸, que es confirma en l'estudi EXTEND (8%)²³.

La freqüència d'esdeveniments adversos grau 3-4 va ser similar en ambdós grups en l'estudi de fase III (3%)¹⁵ i en l'estudi de fase II¹⁶, 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 quatre 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 RAISE¹⁸ i 83% en l'EXTEND²³) 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%), la fatiga (13%), les artràlgies (12%) i la 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 $14-407 \times 10^9/L$.

En els estudis comparats s'ha observat una major freqüència d'aparició i progressió de cataractes en els pacients tractats amb eltrombopag (5%) comparats 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 de l'os sense observar cap efecte rellevant que suggerís fibrosi medul·lar en relació amb l'ús d'eltrombopag.

No s'ha notificat cap mort relacionada amb el tractament.

Estudis econòmics

Avaluacions econòmiques

No s'han identificat avaluacions econòmiques originals del romiplostim i l'eltrombopag en pacients amb PTI publicades en revistes amb revisió d'experts i les dades disponibles provenen de fonts d'informació secundàries^{11,28-30}.

Dades estatals

S'han identificat dos informes d'avaluació elaborats segons el model GENESI^{11,28} que estimen el cost incremental de l'administració de romiplostim i eltrombopag en comparació de rituximab¹¹ i Ig i.v. L'informe de la guia farmacoterapèutica²⁸ es basa en preus d'adquisició de romiplostim que no corresponen amb els aprovats, i per aquest motiu no es descriuen els resultats.

L'informe de l'Institut Català d'Oncologia¹¹ estima el cost efectivitat incremental del romiplostim i l'eltrombopag respecte a placebo (comparació directa) (Taula 5), rituximab (comparació indirecta) (Taula 6) i entre ambdues molècules d'estudi (comparació indirecta) (Taula 7). En la darrera comparació s'utilitzen variables de resultat diferents i les conclusions s'han de prendre amb cautela.

Les anàlisis es realitzen des de la perspectiva del proveïdor. Es considera un pacient de 70 kg tractat durant 48 setmanes. Només s'inclouen el cost d'adquisició dels fàrmacs (PVL IVA inclòs) i els costos derivats de la seva administració en hospital de dia. Els resultats es presenten comparant el cost mínim i màxim dels tractaments, que són en funció de la dosi.

Taula 5. Cost eficàcia incremental del romiplostim^a i l'eltrombopag^a enfront de placebo

Tipus de resultat	Variable avaluada	Eficàcia	NNT	Cost incremental (mín.-màx.) ^b	Cost-efectivitat incremental
Romiplostim					
Principal	Pacients esplenectomitzats amb resposta sostinguda	Romiplostim: 38% Placebo: 0%	3	29.442 € - 79.770 €	88.326 € - 239.310 €
Principal	Pacients no esplenectomitzats amb resposta sostinguda	Romiplostim: 61% Placebo: 5%	2	29.442 € - 79.770 €	58.884 € - 159.540 €
Secundari	Pacients amb sagnat grau 2 o major (tots els pacients)	Romiplostim: 16% Placebo: 34%	6	29.442 € - 79.770 €	176.652 € - 478.620 €
Eltrombopag					
Principal	Pacients amb recompte plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ el dia 43	Eltrombopag: 59% Placebo: 16%	3	46.200 € - 68.337 €	92.400 € - 136.674 €

NNT: sigla de l'anglès *number needed to treat*

a Les dades d'eficàcia provenen dels estudis pivotals

b El preu d'adquisició de l'eltrombopag es basa en preus provisionals estimats segons dades obtingudes de fonts secundàries (preu a Estats Units)

Taula 6. Cost eficàcia incremental del romiplostim^a i l'eltrombopag^a enfront de rituximab^{b,c}

Tipus de resultat	Variable avaluada	Eficàcia	NNT	Cost incremental (mín.-màx.) ^d	Cost-efectivitat incremental
Romiplostim					
Principal	Resposta plaquetària sostinguda (tots els pacients)	Romiplostim: 50% Rituximab: 62%	8	21.943 € - 72.271 €	175.544 € - 578.168 €
Eltrombopag					
Principal	Resposta plaquetària sostinguda (tots els pacients)	Eltrombopag: 59% Rituximab: 62%	33	38.701 € - 60.838 €	1.277.133 € - 2.007.654 €

NNT: sigla de l'anglès *number needed to treat*

a Les dades d'eficàcia provenen dels estudis pivotals

b Les dades d'eficàcia del rituximab provenen d'una revisió sistemàtica del rituximab en pacients amb PTI esplenectomitzats i no esplenectomitzats

c El rituximab no té la indicació aprovada per a pacients amb PTI

d Cost del tractament amb rituximab = 7.499 €/pacient

Taula 7. Cost eficàcia incremental del romiplostim enfront d'eltrombopag

Tipus de resultat	Variable avaluada	Eficàcia	NNT	Cost Incremental (mín-màx)	Cost-efectivitat incremental
Principal	Resposta plaquetària sostinguda (tots els pacients) (6 mesos vs. 6 setmanes)	Romiplostim: 50% Eltrombopag: 59%	11	Mín.: 16.758 € Màx.: -11.433 €	184.338 € - 125.763 €

NNT: sigla de l'anglès *number needed to treat*

Dades internacionals

Dos informes realitzats per grups del Regne Unit proporcionen dades de cost-utilitat del romiplostim^{29,30} (Taula 8).

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.

Taula 8. Cost-utilitat del romiplostim com a primera alternativa en pacients esplenectomitzats i no esplenectomitzats

Estudi	Població	Cost	AVAQ	Cost incremental	Eficàcia incremental	Cost/AVAQ (base case)
Mowatt G ²⁹	Esplenectomitzats					
	Tractament estàndard	£616.915	11,98	£23.911	1,61	£14.840
	Tractament estàndard + romiplostim:	£633.362	13,10			
	No esplenectomitzats					
SMC ³⁰	Esplenectomitzats	--	--	£48.479	1,87	£25.972
	Tractament estàndard	£409.037	10,94	£16.447	1,12	£14.665
	Tractament estàndard + romiplostim:	£432.948	12,55			
	No esplenectomitzats	--	--	£32.113	1,49	£21.526

AVAQ: anys de vida ajustats per qualitat; SMC: Scottish Medicines Consortium

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 basada en dues estratègies de tractament: la de "vigilància i rescat" (Taula 9) i la de tractament continuat en pacients amb símptomes més greus. Aquest darrer estima el cost-utilitat dels diferents esquemes (tots contenen eltrombopag) de tractament a mesura que avança la malaltia (dades no mostrades).

Taula 9. Cost-utilitat de l'eltrombopag

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

AVAQ: anys de vida ajustats per qualitat

Impacte pressupostari

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

No s'ha analitzat la qualitat de les dades que es resumeixen en la Taula 10.

Taula 10. Impacte pressupostari anual del romiplostim a Catalunya

	Esplenectomitzats		No esplenectomitzats	
	Romiplostim + tractaments actuals	Placebo + tractaments actuals	Romiplostim + tractaments actuals	Placebo + tractaments actuals
Total costos pacient/any ^a	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 ^b	40		26	
Cost incremental	488.320		572.754	
Impacte pressupostari estimat	1.061.074 €			

a 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

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

Cal tenir present que a dia d'avui només el 51% dels pacients tributaris a rebre tractament (segons estimacions epidemiològiques, a Catalunya un total de 137 pacients serien tributaris de tractament amb romiplostim, 106 esplenectomitzats i 31 no esplenectomitzats) l'han rebut durant aquests primers 14 mesos de comercialització. Assumint que tots els pacients tributaris reben tractament (100% penetració), el màxim impacte pressupostari anual seria d'1.976.947 €.

L'eltrombopag encara no té preu i no es poden estimar els costos. Es preveu que l'impacte pressupostari serà comparable si només es considera el cost d'adquisició.

Pel fet de tractar-se de fàrmacs amb la mateixa indicació, aquests hauran de competir pel total de pacients a tractar i l'impacte pressupostari no s'espera que es modifiqui substancialment atenent a les assumpcions del model.

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

El perfil de pacients inclosos en els estudis amb tots dos fàrmacs avaluats és molt similar. Es tracta de pacients adults amb PTI crònica, recomptes plaquetaris molt baixos i que no han respòs o han recaigut després de com a mínim un tractament (al voltant del 30-40% esplenectomia). Es considera que la població inclosa és l'adequada en relació amb la indicació aprovada per l'EMA en tots dos casos.

No hi ha dades en pacients amb funció hepàtica o renal alterada ni en població pediàtrica.

Tot i no disposar-se d'informació sobre el nombre de pacients inclosos en els estudis en el nostre país pot considerar-se que els resultats dels assaigs clínics podrien ser generalitzables al nostre medi.

Comparador

Pocs tractaments han demostrat la seva eficàcia en la PTI en assaigs clínics comparatius. Actualment existeix consens respecte al tractament de primera línia amb corticosteroides i immunoglobulines. En segona línia, tot i que la seguretat i eficàcia no ha estat avaluada en assaigs clínics comparatius i de llarga durada, si no n'hi ha contraindicació, l'esplenectomia es considera el tractament d'elecció per tractar-se del tractament amb més probabilitat d'aconseguir resposta sostinguda, 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 cinc anys en el 66% dels casos³. 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 hi ha múltiples opcions de tractament disponibles (ciclofosfamida, azatioprina, vincristina, micofenolat, danazol, dapsona...), però cap no ha estat aprovada per a la PTI. Entre aquests 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 dos mesos i més de cinc anys en el 15-20% dels pacients³. A data d'avui es desconeix la dosi òptima per al tractament de la PTI crònica i no es disposa d'assaigs clínics comparatius que n'avaluïn la resposta (les dades provenen d'estudis amb risc elevat de biaix) i permetin recomanar-ne l'administració, que es manté dintre de l'ús compassiu.

Per la manca d'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.

No hi ha estudis que comparin el romiplostim amb l'eltrombopag i qualsevol comparació entre ells ha de ser també indirecta.

Eficàcia

El romiplostim i l'eltrombopag són dos nous agonistes del receptor de la trombopoetina que han demostrat millores dels recomptes de plaquetes en pacients adults amb PTI crònica, amb esplenectomia prèvia o no, i tractament previ, comparat amb placebo en assaigs clínics aleatoritzats amb risc moderat de biaix.

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 si. 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.

Els estudis pivotals avaluen la resposta al tractament únicament durant 6-24 setmanes (eltrombopag-romiplostim). 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.

Malgrat els resultats positius, es considera que la incidència d'episodis de sagnat ≥ 2 (escala de l'Organització Mundial de la Salut) hagués estat una mesura de resultat més adequada atesa la rellevància clínica que té. Les variables de resultat utilitzades són importants per als clínics però des del punt de vista dels pacients els episodis de sagnat i els esdeveniments adversos 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. En aquest darrer, la reducció del risc de sagnat de qualsevol tipus va ser estadísticament significativa durant el període de tractament (OR de 0,49, IC 95% 0,26-0,89). Malgrat això, els resultats apareixen descrits de forma poc clara. En el document d'aprovació de l'eltrombopag per l'FDA32 es fa referència a l'ambigüitat dels resultats, recomanen la presentació d'aquests amb una corba de supervivència i conclouen que els resultats no aporten evidència suficient per afirmar que l'eltrombopag redueix els episodis de sagnat greu en comparació de placebo.

Així mateix, els resultats han d'interpretar-se amb precaució a causa de la possible influència dels tractaments concomitants durant el seguiment dels pacients. Els protocols d'estudi van permetre l'augment de les dosis però en cap cas no es descriuen els percentatges de pacients en què va ser necessari ni els resultats d'eficàcia es presenten en relació amb aquest factor. Cal mencionar, però, que tant l'eltrombopag com el romiplostim han demostrat que disminueixen la necessitat de tractaments concomitants i en alguns casos també han permès eliminar-los completament. Aquest fet es considera rellevant perquè en determinats pacients podria evitar els esdeveniments adversos associats.

El pic de resposta amb l'eltrombopag i el romiplostim és molt similar, i en ambdós casos es produeix al voltant del dia 15 de tractament. Si bé sembla que l'inici de resposta s'observa amb anterioritat, s'ha qüestionat que la seva administració podria no ser útil en pacients que requereixen un increment molt ràpid de plaquetes. S'ha hipotetitzat que en cas d'utilitzar dosis més altes en lloc de dosis incrementals es podria observar un efecte més ràpid. Es té

constància d'alguns pocs pacients tractats d'aquesta manera, però les dades no han estat publicades (comunicació personal). Tanmateix aquesta no és la posologia aprovada i davant de la necessitat d'incrementar les plaquetes el tractament d'elecció són les Ig i.v. o, en cas d'urgència vital, l'esplenectomia.

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 des 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.

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

Els resultats a llarg termini indiquen que tant el romiplostim com 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 d'1 a 7 mcg/kg per mantenir la resposta plaquetària. Aquest ampli interval indicaria l'existència de variabilitat interindividual que afecta la resposta farmacodinàmica del fàrmac. És necessari definir la relació entre el pes i la resposta, les raons que justifiquen l'ajust de dosi individualitzat.

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.

Seguretat

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, ja que 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 lleus o moderats.

Tot i la relativa seguretat demostrada en un nombre limitat d'estudis, ambdues molècules s'han associat a esdeveniments adversos potencialment greus. D'una banda, s'han observat augments de les concentracions d'aminotransferases i bilirubina 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 al començament del tractament.

S'ha descrit també la presència de reticulina en pacients tractats tant amb romiplostim com amb eltrombopag. S'han combinat els resultats de 10 pacients tractats amb romiplostim en els quals es va observar una disminució de reticulina una vegada finalitzat el tractament sense evidència de fibrosi medul·lar³¹. 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 amb eltrombopag, han experimentat trombocitopènia 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 de l'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 acabar 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.

Eficiència

No hi ha dades sobre l'eficiència del romiplostim, però les comissions farmacoterapèutiques de diferents hospitals han dut a terme càlculs per estimar el cost diari, setmanal i anual del tractament. En el cas del romiplostim, aquest depèn en gran mesura de l'organització interna per programar les visites a hospital de dia i aprofitar les dosis. Això no serà possible si l'administració es fa de manera domiciliària com s'ha apuntat en alguns casos.

El cost mensual de l'eltrombopag, assumint preus americans, seria inferior al del romiplostim. Cal mencionar, però, que l'eltrombopag requereix més proves de control a causa del risc d'hepatotoxicitat. D'altra banda, en el cas del romiplostim, caldria considerar també els costos del servei de farmàcia i els derivats de l'administració a hospital de dia. En relació amb aquest darrer punt el laboratori titular del romiplostim ha posat en marxa un servei d'infermeria per a l'administració domiciliària del fàrmac a Catalunya.

La dosi de romiplostim depèn del pes corporal dels pacients i per aquest motiu el cost mensual del tractament en pacients obesos serà significativament superior al d'una persona de pes mitjà, fet que introdueix incertesa en les dades disponibles.

En l'avaluació econòmica del romiplostim presentada pel laboratori i analitzada per Mowatt²⁹, el model es basa en recomptes de plaquetes $<50 \times 10^9/L$ en lloc de $\leq 30 \times 10^9/L$. L'ús d'un llindar inferior a l'utilitzat podria reduir el cost del tractament i potencialment reduir també la

incidència i gravetat dels esdeveniments adversos. La seqüència del tractament té efectes importants en el model econòmic i, si en lloc de l'estratègia de "vigilar i rescatar" no és la primera línia de tractament en el grup comparador en pacients no esplenectomitzats, l'RCEI (ràtio cost-efectivitat incremental) passa de £14.633 a £21.674 per AVAQ (anys de vida ajustats per qualitat).

L'impacte pressupostari del romiplostim a Catalunya des de la seva introducció al mercat ha estat d'1.061.074 €. Només un 51% dels pacients tributaris han rebut tractament amb romiplostim. S'espera que l'impacte pressupostari màxim de l'administració de romiplostim a Catalunya sigui d'1.976.947 €. Suposant que el cost de tractament d'un pacient amb eltrombopag i els costos associats siguin similars, i atès que la població de pacients serà la mateixa, s'estima que aquest serà l'impacte pressupostari màxim esperat de la introducció dels antagonistes de la trombopoetina a Catalunya.

CONCLUSIONS

- La PTI és un trastorn autoimmunitari adquirit caracteritzat pel recompte de plaquetes baix i risc de sagnat potencialment greu.
- Les opcions de tractament disponibles en pacients simptomàtics i amb risc de sagnat inclouen corticosteroides i Ig i.v. en primera línia i esplenectomia en segona línia. Els pacients que no responen o recauen poden optar a altres tractaments farmacològics. Cap no té la indicació aprovada per a pacients amb PTI i el seu ús es basa en estudis generalment no comparatius i en el consens internacional.
- El romiplostim i l'eltrombopag són dos agonistes de la trombopoetina de segona generació que a diferència de les alternatives disponibles afavoreixen la síntesi de plaquetes.
- El romiplostim i l'eltrombopag han demostrat eficàcia en estudis aleatoritzats comparats amb placebo de bona qualitat però mostra reduïda, en incrementar el recompte plaquetari en pacients diagnosticats de PTI refractaris a altres tractaments; s'ha de dir, però, que no han estudiat la reducció d'esdeveniments hemorràgics, que és considerada la variable clínicament rellevant.
- El romiplostim i l'eltrombopag s'han associat a esdeveniments poc freqüents però greus. No hi ha estudis que demostrin un perfil de seguretat similar o millor que el d'altres tractaments de primera i segona línia.
- No hi ha estudis que comparin l'eficàcia i la seguretat del romiplostim amb l'eltrombopag. Altres factors com el cost del tractament, la comoditat del pacients, la presència de comorbiditats, les interaccions medicamentoses i els perfils de seguretat hauran de considerar-se a l'hora de prescriure un o altre fàrmac.

ANNEX 1. TRACTAMENTS DISPONIBLES PER A LA PÚRPURA TROMBOCITOPÈNICA IMMUNITÀRIA

Nom	Posologia	Taxa de resposta	Característiques diferencials	Esdeveniments adversos
1a línia				
Corticosteroides Tractament inicial estàndard en adults amb PTI (excepte diabetis, trastorns psiquiàtrics)	Prednis(ol)ona: dosi inicial: 0,5-2 mg/kg/dia de 10-28 dies i ajustar dosi Dexametasona: 40 mg/dia x 4 dies (entre 1 i 6 cicles cada 2-4 setmanes)	70-80% Fins al 90%	Immunosupressors Administració oral Temps de latència: 1-4 mesos Molt alta probabilitat de recidiva amb la baixada de dosi Alguns estudis mostren una alta resposta inicial i més sostinguda amb dexametasona que amb prednis(ol)ona	Infeccions per immunosupressió Retenció de líquids/HTA Úlcera pèptica Hiperglicèmia Tromboembolisme Osteoporosi Cataractes Insuficiència suprarenal
Immunoglobulines	0,8-1 g/Kg el dia de la crisi 0,4 g/kg c/24 durant 2-5 dies	Fins al 80%	Derivat plasmàtic Administració intravenosa a hospital de dia Més ràpides que corticoides (2-5 dies) però durada de 2-4 setmanes	Cefalea Febre Nàusees, vòmits Tromboembolisme Insuficiència renal Riscs associats a productes biològics
Anti-D intravenosa	50-75 mcg/kg	Similar a immunoglobulines		Anèmia hemolítica Febre Calfreds
2a línia				
Esplenectomia	--	80%	Cirurgia Resposta sostinguda sense tractament en 66% durant 5-10 anys	Infeccions Tromboembolisme Morbidity-mortalitat associada a la intervenció
Azatioprina	2-2,5 mg/kg/24 h	Fins al 66%	Immunosupressor No té la indicació aprovada Administració oral Temps de latència: 2-4 setmanes	Infeccions per immunosupressió Neutropènia Alteracions hepàtiques Síndrome mielodisplàsica
Ciclofosfamida	1-1,5 mg/m ² i.v. / 3-4 setmanes Diverses dosis		Administració intravenosa i en hospital de dia No té la indicació aprovada Temps de latència: 1-16 setmanes	Infeccions per immunosupressió Nàusees i vòmits lleus Leucocitopènia, anèmia Infertilitat Pèrdua de cabell Malalties tumorals secundàries
Ciclosporina	5 mg/kg/dia x 6 dies i després 2,5- 3 mg/kg/dia	Depenent de la dosi 50-80% en sèries petites	Immunosupressor Administració oral Temps de latència: 3-4 setmanes No té la indicació aprovada	Infeccions per immunosupressió Cefalea Mialgies Hipertensió Nefrotoxicitat
Danazol	400-600 mg /24 h	67% resposta completa o parcial	Actua a través de la interacció amb receptors hormonals Administració oral No té la indicació aprovada Temps de latència: 3-6 mesos	Augment de pes Borradura cutània Edemes Hirsutisme Alteracions hepàtiques

Nom	Posologia	Taxa de resposta	Característiques diferencials	Esdeveniments adversos
Micofenolat mofetil	1.000 mg/dia x 3-4 setmanes	Fins al 75% (fins al 45% resposta completa)	Immunosupressor Administració oral No té la indicació aprovada Temps de latència: 4-6 setmanes	Nàusees Dolor abdominal Diarrea Cefalea Immunosupressió
Rituximab	375 mg/m ² i.v. Setmanal durant 4 setmanes	60% (fins a 40% resposta completa)	Actua a través de la depleció de cèl·lules B i disminueix la destrucció plaquetària Administració intravenosa en hospital de dia No requereix administració continuada Resposta mantinguda >3-5 anys en 15-20% dels responedors No té la indicació aprovada Temps de latència: 2-18 setmanes	Infeccions per immunosupressió Reacció infusional Diarrea Cefalea Mielosupressió LEMP
Vincristina	1,4 mg/m ² /setmana	Variable i transitòria en 10-75%	Administració intravenosa en hospital de dia No té la indicació aprovada Temps de latència: 5-21 dies	Infeccions per immunosupressió Neutropènia Neuropatia perifèrica Nàusees i vòmits lleus Restrenyiment, ili paralític Malalties tumorals secundàries
Tractaments avaluats				
Romiplostim	1-10 µg/kg/setmana	79-88%	Augmenta la producció de plaquetes Administració subcutània Requereix administració continuada Temps de latència: 1-2 setmanes	Cefalea, fatiga, epistaxi, artràlgia Augment reticulina Trombocitopènia de rebot Complicacions tromboembòliques
Eltrombopag	25-75 mg/dia	70-81%	Augmenta la producció de plaquetes Administració oral Requereix administració continuada Temps de latència: 1-4 setmanes	Cefalea, fatiga, epistaxi, artràlgia, toxicitat hepàtica Augment reticulina Trombocitopènia de rebot Complicacions tromboembòliques

ANNEX 2. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia i seguretat: revisió sistemàtica

Protocol de revisió

El protocol de revisió ha estat elaborat per tècnics de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) en col·laboració amb els especialistes clínics consultats.

Identificació d'estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica, fins al març de 2010, en les bases de dades bibliogràfiques següents: Medline/PubMed, Tripdatabase, Scopus, ISI Web of Knowledge, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database.

S'han consultat també els webs d'agències reguladores (European Medicines Agency; U.S. Food and Drug Administration), agències d'avaluació de tecnologies (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), registres d'assaigs clínics (US Clinical Trials) i de grups dedicats a l'avaluació de fàrmacs (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee; Scottish Medicines Consortium; All Wales Medicines Strategy Group; Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos).

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals i estudis d'extensió, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici.
- **Tipus de participants:** pacients amb PTI crònica.
- **Tipus d'intervenció:** administració de romiplostim o eltrombopag en comparació de qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo.

S'han exclòs els estudis que complien alguns dels criteris següents:

- Estudis preclínics, sèries de casos.
- Estudis de suport.
- Revisions bibliogràfiques, editorials, articles d'opinió.
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Una avaluadora ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència s'ha establert a partir de les escales proposades també per la SIGN (Taula 1)

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

ANNEX 3. TAULES D'EVIDÈNCIA: ROMIPLOSTIM

Identificació estudi	Estudis 20030105 i 20030212
Títol	Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet.2008;371:395-403.
Any publicació	2008

ESTUDI

Disseny	Assaig clínic de fase III multicèntric, internacional, aleatoritzat, comparat amb placebo i amb cegament doble
Objectius	Avaluar l'eficàcia, la seguretat i la dosi òptima de romiplostim en el tractament de manteniment de pacients esplenectomitzats i no esplenectomitzats amb púrpura trombocitopènica idiopàtica (PTI) crònica refractària, i avaluar les possibles reduccions en el tractament mèdic concomitant
Període	Març del 2005 i desembre del 2006
País	EUA i Europa
Centre	35 centres d'ambdós continents

MÈTODES

Participants	<p><u>Críteris inclusió</u> Edat > 18 anys amb diagnòstic de PTI segons les guies de la Societat Americana d'Hematologia (pacients > 60 anys amb diagnòstic de PTI crònica confirmat per biòpsia de moll de l'os Haver completat, com a mínim, un tractament actiu front PTI Tenir una mitjana de tres recomptes plaquetaris determinats durant la fase de cribratge i pretractament $\leq 30 \times 10^9/L$ (cap amb un comptatge $> 35 \times 10^9/L$ No malignitat activa o història d'alteració de cèl·lules mare Concentració de creatinina sèrica ≤ 2 mg/dL Bilirubina <1,5 vegades el límit superior de la normalitat Hemoglobina ≥ 9 g/dL</p> <p>Només en l'estudi 20030105: esplenectomia com a tractament de la PTI ≥ 4 setmanes abans de la inclusió a l'estudi</p>	<p><u>Críteris exclusió</u> Qualsevol antecedent d'alteracions de moll de l'os que no correspongui a la PTI (alteracions de cèl·lules mare) Malaltia maligna activa (si hi ha història prèvia d'un càncer que no sigui un carcinoma basocel·lular o un carcinoma cervical in situ, que no hi hagi hagut tractament o malaltia activa dins dels 5 anys abans de l'aleatorització) Pacients en tractament actiu per a PTI (excepte corticoides, azatioprina i/o danazol administrats amb un esquema i dosis constants) Pacients amb tractament previ d'immunoglobulines endovenoses (Ig i.v.) o anti-D (Ig anti-D) en les 2 setmanes prèvies al cribratge Rituximab en qualsevol indicació en les 14 setmanes prèvies al cribratge Qualsevol factor de creixement hematopoètic en les 4 setmanes anteriors al cribratge Qualsevol agent alquilant en les 8 setmanes prèvies Crs > 2 mg/dL Bil $> 1,5$ vegades el límit superior de la normalitat Hb < 9 g/dL</p> <p>Només en l'estudi 20030212: haver estat sotmès a esplenectomia</p>
Intervenció	<p>Grup control: placebo Aleatorització: els pacients van ser aleatoritzats segons una seqüència 2:1 a rebre injeccions subcutànies setmanals de romiplostim o placebo durant 24 setmanes En l'aleatorització els pacients es van estratificar en funció si rebien tractament concomitant o no Emmascarament: cegament doble Posologia: la dosi inicial administrada va ser d'1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ via subcutània, amb ajusts de la dosi segons els recomptes plaquetaris per tal d'assolir un comptatge plaquetari de $50\text{-}200 \times 10^9/L$ La dosi màxima permesa era de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$</p>	

	<p>La dosi s'aturava en qualsevol punt de l'estudi si es detectaven anticossos contra el romiplostim o la trombopoetina</p> <p>La dosi mitjana setmanal per als pacients esplenectomitzats va ser de 3 mcg/kg</p> <p>La dosi mitjana setmanal per als pacients no esplenectomitzats va ser de 2 mcg/kg.</p> <p>Període de seguiment: el període màxim de tractament era de 24 setmanes. Posteriorment se suspenia el tractament i es feia monitoratge dels recomptes plaquetaris des de la setmana 26 a la 36. Els pacients finalitzaven l'estudi en cas de recompte plaquetari $<50 \times 10^9/L$ o bé en la setmana 36</p> <p>Administració de medicació de rescat: es defineix com a qualsevol tractament administrat per augmentar el recompte de plaquetes.</p> <p>Medicació de rescat permesa: Ig i.v., transfusions de plaquetes, Ig Anti-D i corticoides. O bé increments en els tractaments concurrents per la PTI en qualsevol punt de l'estudi</p> <p>Suspensió del tractament: calia interrompre l'administració de romiplostim si després de 4 setmanes de tractament amb la major dosi setmanal de 15 $\mu g/kg$ el recompte plaquetari no augmentava fins a un nivell suficient que impedís hemorràgies clínicament rellevants</p> <p>La pèrdua de resposta o la incapacitat de mantenir una resposta plaquetària amb romiplostim dins de l'interval de dosi recomanat havia de motivar la cerca dels factors causals</p>
Període de seguiment	36 setmanes
Mesura de resultats	<p>Variable principal: resposta plaquetària duradora (recompte plaquetari setmanal $\geq 50 \times 10^9/L$, present ≥ 6 vegades durant les vuit darreres setmanes de tractament)</p> <p>Variables secundàries:</p> <p>Seguretat</p> <p>Freqüència de resposta plaquetària global (taxa de resposta plaquetària duradora + transitòria)</p> <p>Nombre de respostes plaquetàries setmanals (nre. de setmanes amb recomptes plaquetaris $\geq 50 \times 10^9/L$ durant les setmanes 2-25 de l'estudi, però sense resposta plaquetària duradora)</p> <p>Proporció de pacients que necessiten medicació de rescat</p> <p>Freqüència de resposta plaquetària duradora amb dosi estable de romiplostim (dosi mantinguda d'1 $\mu g/kg$)</p> <p>Incidència de reduccions $>25\%$ o suspensió de les teràpies estàndards per PTI</p>
RESULTATS	
Grandària mostral	<p>En l'estudi 20030105: 63</p> <p>En l'estudi 20030212: 62</p>
Flux de participants	<p>Nombre de pèrdues (estudi 20030105)</p> <p>2 en el grup romiplostim</p> <p>2 en el grup placebo</p> <p>Nombre de pèrdues (estudi 20030212)</p> <p>2 en el grup romiplostim</p> <p>4 en el grup placebo</p>
Característiques participants	<p>Les característiques basals estaven ben balancejades entre ambdós grups (romiplostim i placebo) i van ser similars en ambdós estudis.</p> <p>L'edat mitjana oscil·lava entre els 21 i 88 anys.</p> <p><i>En l'estudi 20030105 (pacients esplenectomitzats):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients van rebre una mitjana de sis tractaments per PTI prèviament a l'entrada a l'estudi, <li style="padding-left: 20px;">Incloent-hi corticoides, immunoglobulines, rituximab, danazol, tractaments citotòxics i azatioprina. - Tenien un comptatge plaquetari mitjà de $14 \times 10^9/L$ a l'entrada a l'estudi <p><i>En l'estudi 20030212 (pacients no esplenectomitzats):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Els pacients van rebre una mitjana de tres tractaments per PTI prèviament a l'entrada a l'estudi - Tenien un comptatge plaquetari mitjà de $19 \times 10^9/L$ a l'inici de l'estudi
Resultats	<p>Resposta plaquetària duradora</p> <p><i>En l'estudi 20030105 (pacients esplenectomitzats):</i></p> <p>S'aconsegueix en 16 dels pacients esplenectomitzats del grup romiplostim vs. 0 dels pacients del grup placebo (38% de pacients esplenectomitzats que responen [IC 95% 23.4-52.8], $p=0.0013$)</p> <p><i>En l'estudi 20030212 (pacients no esplenectomitzats):</i></p> <p>S'aconsegueix en 25 dels pacients no esplenectomitzats del grup romiplostim vs. 1 pacient del grup placebo (56% de pacients no esplenectomitzats que responen [IC 95% 38.7-73.7], $p<0.0001$)</p> <p>Els pacients que varen rebre medicació de rescat en qualsevol moment no es varen</p>

	<p>considerar responedors duradors. Els recomptes plaquetaris en les 8 setmanes posteriors al rescat varen ser exclosos de l'anàlisi d'eficàcia.</p> <p>Resposta plaquetària global En 88% dels pacients no esplenectomitzats i en 79% dels pacients esplenectomitzats als quals se'ls dona romiplostim, en comparació del 14% de pacients no esplenectomitzats i 0 pacients esplenectomitzats als quals se'ls va donar placebo (p=0.0001)</p> <p>Tant els pacients no esplenectomitzats com els esplenectomitzats que van rebre romiplostim van tenir un comptatge plaquetari de $50 \times 10^9/L$ o superior en més de les 24 visites totals que contemplava l'estudi que no els assignats al grup placebo.</p> <p>Nre. de setmanes amb resposta plaquetària 13,8 setmanes els pacients del grup romiplostim en comparació de 0,8 setmanes dels pacients del grup placebo.</p> <p>Incidència de reduccions >25% o suspensió dels tractaments concurrents 87% dels pacients que van rebre romiplostim van reduir o discontinuar el tractament concurrent en comparació del 38% dels que rebien placebo.</p>
Efectes adversos	<p>Van ser similars en nombre en els grups romiplostim i placebo. Els més comuns van ser la cefalea, la fatiga, l'epistaxi i l'artràlgia. La majoria dels efectes adversos van ser lleus i moderats en gravetat.</p> <p>Els episodis de sagnat es van donar en el 12% dels pacients del grup placebo i el 7% dels pacients del grup romiplostim.</p> <p>Van morir 3 pacients del grup placebo (pneumònia, embolisme pulmonar i hemorràgia cerebral) i 1 del grup romiplostim (hemorràgia intracranial).</p>

Identificació estudi	Estudi 20030213
Títol	Safety and Efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Bussel et al. Blood. 2009.
Any publicació	2009

ESTUDI

Disseny	Assaig clínic d'extensió, obert i no comparatiu, multicèntric i internacional.
Objectius	Avaluar l'eficàcia i la seguretat del tractament amb romiplostim, valorant la durabilitat a llarg termini i la proporció de pacients capaços de reduir o discontinuar el tractament concomitant en pacients amb púrpura trombocitopènica idiopàtica (PTI) crònica.
Període	Juny de 2004 i desembre de 2009
País	EUA i Europa
Centre	35 centres d'ambdós continents

METODES

Participants	<p><u>Críteris inclusió</u> Pacients amb PTI provinents d'altres estudis del desenvolupament clínic amb romiplostim, i amb un comptatge plaquetari $\leq 5 \times 10^9/L$.</p>	<p><u>Críteris exclusió</u> Qualsevol antecedent d'alteracions de moll d'ós que no correspongui a la PTI (alteracions de cèl·lules mare) Malaltia maligna activa (si hi ha història prèvia d'un càncer que no sigui un carcinoma basocel·lular o un carcinoma cervical in situ, que no hi hagi hagut tractament o malaltia activa dins dels 5 anys abans de l'aleatorització) Menys de 4 setmanes des de la participació en assaigs clínics d'un altre fàrmac o des de l'administració d'agents alquilants</p>
Intervenció	<p>Aleatorització i emmascarament No aplica. Es tracta d'un estudi obert Grup control No aplica. Es tracta d'un estudi d'un sol braç de tractament Posologia i ajust de dosi Els pacients van rebre la mateixa dosi de romiplostim que havien rebut en estudis previs, a menys que haguessin transcorregut més de 24 setmanes des de l'última dosi de romiplostim, cas en què el tractament s'iniciava a dosi d'1 µg/kg per setmana via subcutània Els pacients que havien rebut placebo en els estudis previs també van iniciar el romiplostim a aquesta dosi (1 µg/kg per setmana) La dosi de romiplostim es va ajustar en base al recompte plaquetari, i la dosi màxima permesa va ser inicialment de 30 i posteriorment de 10 µg/kg per setmana La mitjana de dosi administrada va ser de 5,9 (±3,9) µg/kg Comptatge plaquetari diana L'objectiu de comptatge plaquetari era de 50-250 x 10⁹/L. Críteris de discontinuació de l'estudi Els pacients que havien rebut una dosi de romiplostim ≥ 10 µg/kg per setmana i el comptatge plaquetari dels quals era $< 200 \times 10^9/L$ durant quatre setmanes consecutives van ser considerats fallides de tractament i discontinuaven l'estudi a no ser que l'investigador estimés convenient a nivell de benefici clínic que el seguissin. Tractament concomitant Els pacients podien continuar rebent el tractament concomitant per a la PTI que se'ls havia estat administrant a dosi constant abans de l'inici de l'estudi. Aquests medicaments podien ser reduïts o discontinuats en qualsevol moment durant l'estudi després que el comptatge plaquetari assolís els 50 x 10⁹/L. Administració de fàrmacs de rescat Els fàrmacs de rescat podien ser administrats quan: El comptatge plaquetari quedava per sota de 10 x 10⁹/L</p>	

	Quan hi havia episodis de sagnat o púrpura Quan l'investigador ho considerava necessari
Període de seguiment	El període màxim de tractament era de 156 setmanes. La mitjana de durada va ser de 69 ($\pm 39,4$) setmanes.
Mesura de resultats	Variable principal: resposta plaquetària (recompte plaquetari setmanal $\geq 50 \times 10^9/L$ i doble al de l'inici, en absència de tractament de rescat en les 8 setmanes prèvies) Variable secundària Seguretat
RESULTATS	
Grandària mostral	N=143
Flux de participants	1 pacient no va rebre el fàrmac 31 pacients van discontinuar l'estudi
Característiques participants	Les característiques basals són les dels participants dels estudis duts a terme prèviament amb romiplostim (els dos estudis pivotals i l'estudi de fase II)
Resultats	Resposta plaquetària 87% dels pacients Incidència d'ús de medicació de rescat 36% dels pacients Discontinuació o reducció de la dosi dels fàrmacs concomitants 50% dels pacients van suspendre el tractament i 34% van reduir la dosi almenys un 25%
Efectes adversos	Els efectes adversos van tenir lloc en 9,2% de pacients. Els episodis de sagnat van disminuir al llarg del temps (essent reportats en un 8,5% de pacients). Els esdeveniments tromboembòlics van ser reportats en 4,9% de pacients, 6 dels quals tenien factors de risc preexistents per presentar trombosi Un pacient va presentar anticossos contra el romiplostim de forma transitòria (van negativitzar 4 mesos després)

Identificació estudi	Estudi 20050162
Títol	A phase II, open-label, sequential-cohort, dose-escalation study of romiplostim in Japanese patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. Shirasugi et al. Int J Hematol. 2009
Any publicació	2009

ESTUDI

Disseny	Assaig clínic de fase II, obert, de cohorts seqüencials i escalada de dosi
Objectius	Identificació d'una dosi apropiada d'inici del romiplostim pels estudis de fase III en pacients japonesos trombocitopènics amb PTI, i avaluació de la seguretat i tolerabilitat del romiplostim i el seu efecte en el recompte plaquetari
Període	No s'especifica
País	Japó
Centre	6 centres

METODES

Participants	<p><i>Críteris inclusió</i></p> <p>20-70 anys Diagnòstic de PTI almenys 6 mesos abans de la 1a visita de cribratge Recompte plaquetari a les tres visites de cribratge $<30 \times 10^9/L$ sense estar rebent cap tractament o bé $<50 \times 10^9/L$ mentre el pacient rebia una dosi estable de corticoides Haver rebut almenys un tractament previ per a la PTI i tenir una puntuació ECOG 0-2, una funció renal i hepàtica adequada i un nivell d'hemoglobina ≥ 10 g/dl</p>	<p><i>Críteris exclusió</i></p> <p>Anormalitat al moll de l'os que no fos la PTI Trombosi arterial en el passat Història de trombosi venosa en tractament anticoagulant Malaltia cardíaca incontrolada Hipertensió incontrolada amb tensió arterial diastòlica >100 mmHg Alt risc d'esdeveniments tromboembòlics Malignitat activa Haver estat sotmès a una cirurgia major en les 8 setmanes prèvies Rebre qualsevol tractament per la PTI excepte una dosi estable de corticoides orals o Ig i.v., tractament corticoide a alta dosi, qualsevol fàrmac que servís per incrementar el comptatge plaquetari o factors de creixement hematopoètic les 4 setmanes prèvies a la 1a visita de cribratge o haver estat sotmès a una esplenectomia dins de les 12 setmanes abans</p>
Intervenció	<p>Aleatorització i emmascarament No aplica. Es tracta d'un estudi obert Grup control No aplica. Es tracta d'un estudi d'un sol braç de tractament Posologia i ajust de dosi Període de cribratge: els pacients van passar un període de prova d'elegibilitat de 3 setmanes, durant les quals es va determinar el comptatge plaquetari cada setmana (dies -21, -14 i -7). Es va examinar el moll de l'os en els pacients de més de 60 anys que no havien passat aquest test en els 5 anys previs Fase d'escalada de dosi: es van incloure 4 pacients a cada un dels tres grups de dosis (1, 3 i 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Cada dosi s'administrava via subcutània un cop per setmana durant 2 setmanes. Els 12 pacients inclosos van completar la fase d'escalada de dosi, en què la dosi més alta (6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ una vegada per setmana) va demostrar ser segura, i 5 pacients van entrar i completar la fase de continuació del tractament Fase de continuació de tractament: els pacients que aconseguien una resposta plaquetària durant la fase d'escalada de dosi van ser escollits per entrar a la fase de continuació de tractament (5 pacients). Els pacients continuaven rebent romiplostim una vegada per setmana via subcutània a la dosi original (1, 3 i 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ romiplostim), amb l'opció d'ajustar la dosi per aconseguir recomptes plaquetaris en un rang de 50 a $200 \times 10^9/L$. Finalitzava quan la cohort final de la fase d'escalada de dosi estava completa Fase de seguiment d'observació: els pacients entraven en aquesta fase quan no responien al romiplostim durant la fase d'escalada de dosi, perdien la resposta durant la fase de continuació de tractament (definida per dues caigudes consecutives del recompte plaquetari al nivell basal) o la cohort final d'escalada de dosi quedava completa.</p>	

	<p>Finalitzaven l'estudi tres setmanes després d'haver rebut l'última dosi de romiplostim</p> <p>Al final de l'estudi, els pacients responedors i no responedors eren candidats a entrar a un estudi d'extensió obert</p> <p>Criteris de discontinuació de l'estudi</p> <p>D'acord amb el protocol d'estudi la fase d'escalada de dosi s'aturava si almenys 3 pacients en una cohort presentaven comptatges plaquetaris $>450 \times 10^9/L$; almenys dos pacients tenien recomptes $>700 \times 10^9/L$ i almenys un pacient presentava un comptatge $>1000 \times 10^9/L$, o si dos o més pacients en una cohort presentaven efectes adversos seriosos</p> <p>Tractament concomitant</p> <p>L'únic tractament concomitant que podien rebre els pacients eren corticoides orals a dosis estables</p> <p>Administració de fàrmacs de rescat</p> <p>Els fàrmacs de rescat estaven permesos si un pacient presentava tendència al sagnat greu o bé un risc imminent. Aquests fàrmacs es donaven amb la intenció d'augmentar el recompte plaquetari i van incloure la Ig i.v., la transfusió de plaquetes, els corticosteroides o un increment en la dosi o freqüència de corticoides concurrents</p>
Període de seguiment	No s'especifica el període de seguiment total
Mesura de resultats	<p>Variable principal: incidència d'efectes adversos, incloent-hi la presència d'anticossos contra el romiplostim</p> <p>Variables secundàries d'eficàcia: proporció de pacients que assoleixen una resposta plaquetària (duplicar el comptatge plaquetari basal a un nivell $\geq 50 \times 10^9/L$); pic màxim de comptatge plaquetari, proporció de pacients que assoleixen diversos pics (duplicar els comptatges plaquetaris basals, recomptes absoluts $\geq 50 \times 10^9/L$, $\geq 100 \times 10^9/L$, $\geq 450 \times 10^9/L$ i increments $\geq 20 \times 10^9/L$ sobre el comptatge basal); temps fins a assolir el màxim de comptatge plaquetari, canvi absolut del recompte basal al recompte màxim i ràtio entre el comptatge plaquetari màxim i el comptatge plaquetari basal en cada cohort d'escalada de dosi</p>
RESULTATS	
Grandària mostral	N=12
Flux de participants	12 pacients van ser inclosos a la fase d'escalada de dosi i la van completar; d'aquests 12 pacients, 5 van passar a la fase de continuació de tractament i la van completar
Característiques participants	<p>Els pacients tenien una mitjana d'edat de 55,6 anys, 8 eren dones i 4 homes, la PTI se'ls hi havia diagnosticat 10.3 anys abans, i el comptatge plaquetari basal era d'$11,8 \times 10^9/L$. Tots els pacients tenien una puntuació ECOG de 0, excepte un pacient en la cohort de 3 $\mu g/kg$ que tenia una puntuació d'1</p> <p>11 (91,7%) pacients tenien una història de púrpura/petèquia i 9 pacients (75%) una història d'epistaxi i sagnat oral. 7 (58,3%) pacients van rebre tractament estable amb corticoides de forma concomitant amb la medicació de l'estudi, i 3 pacients havien estat sotmesos prèviament a una esplenectomia. Les medicacions prèvies per PTI incloïen corticoides, Ig i.v. i danazol.</p>
Resultats	<p>Fase d'escalada de dosi</p> <p>7 de 12 pacients (58,3%) van aconseguir una resposta plaquetària</p> <p>La proporció de pacients amb resposta plaquetària va augmentar amb el romiplostim i va ser més gran en cohorts que rebien dosis més altes de romiplostim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0% (a dosi d'1 $\mu g/kg$) - 50% (a dosi de 3 $\mu g/kg$) - 100% (a dosi de 6 $\mu g/kg$) <p>El romiplostim va causar, a més, un increment relacionat amb la dosi en les altres mesures d'eficàcia</p> <p>El comptatge mitjà plaquetari va oscil·lar de $44 \times 10^9/L$ amb 1 $\mu g/kg$ a $374 \times 10^9/L$ amb 6 $\mu g/kg$</p> <p>El canvi absolut va oscil·lar de $34 \times 10^9/L$ amb 1 $\mu g/kg$ a $357 \times 10^9/L$ amb 6 $\mu g/kg$</p> <p>El temps mitjà fins al pic de resposta va ser aproximadament de 13 dies i no va diferir amb la dosi</p> <p>La dosi mitjana de romiplostim va ser de: Cohort d'1 $\mu g/kg$: 116 ± 18 Cohort de 3 $\mu g/kg$: 360 ± 70 Cohort de 6 $\mu g/kg$: $718 \pm 116 \mu g/kg$</p> <p>Cap dels pacients va rebre medicació de rescat</p> <p>Fase de continuació del tractament</p> <p>5 pacients van entrar a la fase de continuació de tractament.</p> <p>Aproximadament la meitat de les avaluacions setmanals van mostrar recomptes plaquetaris de $\geq 50 \times 10^9/L$.</p>

	<p>En la setmana 14 el recompte plaquetari mitjà havia disminuït a $24 \times 10^9/L$, i no es van donar dosis addicionals de romiplostim a causa que l'estudi ja s'havia acabat. Tanmateix, tots 5 pacients en la fase de continuació del tractament van entrar en un estudi obert d'extensió per continuar el tractament amb romiplostim</p> <p>La dosi mitjana de romiplostim va ser de $10 \pm 4,8$ dosis de romiplostim</p> <p>Cap dels participants no va rebre medicació de rescat</p>
Efectes adversos	<p>Fase d'escalada de dosi</p> <p>4 pacients van presentar episodis de sagnat: un pacient en la cohort d'1 $\mu g/kg$ va patir epistaxi i sagnat bucal; un altre pacient en el grup d'1 $\mu g/kg$ va patir púrpura i hematoma lingual. Un pacient de la cohort de 3 $\mu g/kg$ va patir epistaxi i un pacient de la cohort de 6 $\mu g/kg$ va patir púrpura el dia 31</p> <p>No es van detectar anticossos en cap dels pacients.</p> <p>Fase de continuació del tractament</p> <p>La seguretat i tolerabilitat del romiplostim va ser comparable a l'observada durant la fase d'escalada de dosi. No es van notificar efectes adversos greus, seriosos o amenaçants per a la vida, i cap pacient no va ser retirat a causa d'efectes adversos</p> <p>3 participants (60%) van presentar efectes adversos, més freqüentment la contusió en dos pacients que rebien la dosi de 6 $\mu g/kg$. Dos dels 5 pacients van presentar efectes adversos relacionats amb el tractament (artràlgia i dermatitis de contacte en pacients tractats amb la dosi de 6 $\mu g/kg$). No hi va haver episodis de sagnat</p> <p>No es van detectar anticossos en cap dels pacients</p>

ANNEX 4. TAULES D'EVIDÈNCIA: ELTROMBOPAG

Identificació estudi	TRA100773B
Títol	Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial
Any publicació	2009

ESTUDI TRA100773B

Disseny	Assaig clínic de fase III, aleatoritzat (2:1), cegament doble, comparat amb placebo
Objectius	Eficàcia, seguretat i tolerabilitat d'eltrombopag
Període	Febrer-maig 2006
País	23 països, incloent-hi els Estats Units, Europa, Àsia
Centre	63 centres

MÈTODES

Participants	<p><i>Críteris inclusió</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients ≥ 18 anys - Història de PTI ≥ 6 mesos d'evolució - Recompte plaquetari $< 30 \times 10^9/L$ - Haver rebut almenys un tractament previ per la PTI - Mediació concomitant per la PTI permesa: corticosteroides, azatioprina, danazol, ciclosporina A i micofenolat si les dosis eren estables durant ≥ 1 mes - Tractament previ amb immunoglobulines, immunomoduladors, rituximab i ciclofosfamida finalitzat ≥ 2 setmanes abans de la inclusió 	<p><i>Críteris exclusió</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractament previ amb agonistes de la trombopoetina - Pacients amb VIH, hepatitis C o B - Insuficiència cardíaca, arítmia o trombotosi durant l'any previ - Infart de miocardi en els 3 mesos previs - Dones embarassades - Pacients en tractament amb medicació que contingui calci o magnesi
Intervenció	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients aleatoritzats a rebre tractament actiu o placebo (2:1) - Tractament grup actiu: eltrombopag 50 mg/dia durant 6 setmanes - Podia augmentar a 75 mg/dia en els pacients que després de 3 setmanes de tractament presentaven recomptes inferiors a $50 \times 10^9/L$ - Tractament grup control: placebo durant 6 setmanes - El fàrmac d'estudi se suspenia en assolir xifres de recompte plaquetari $> 200 \times 10^9/L$ - Es permetia el tractament per a la PTI amb nous fàrmacs només en situacions d'emergència - Els grups de tractament es van estratificar en funció de l'esplenectomia prèvia, l'ús de tractament concomitant per la PTI i recompte plaquetari superior o inferior a $15 \times 10^9/L$ 	
Període de seguiment	6 setmanes	
Mesura de resultats	<p>Principal: proporció de pacients amb recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ en el dia 43 de seguiment</p> <p>Secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recompte plaquetari - Odds de responedors durant les setmanes 2-6 - Proporció de pacients amb recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ i almenys el doble del valor basal - Incidència de signes de sagnat en el dia 43 i durant les 6 setmanes de tractament - Seguretat - Tolerabilitat - Qualitat de vida (SF-36v2) 	

RESULTATS

Grandària mostral	114 pacients
Flux de participants	<ul style="list-style-type: none"> - 170 pacients avaluats per a la seva inclusió; 56 no elegibles (la majoria, 26, per recompte plaquetari $\geq 30 \times 10^9/L$, i 10 per alteració de paràmetres analítics) - 114 pacients aleatoritzats, 38 en el grup placebo i 76 en el grup eltrombopag - Grup placebo: 30 pacients van finalitzar el tractament - 1 pacient va interrompre el tractament en assolir recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$

	<p>3 per falta d'eficàcia 2 per presentar esdeveniments adversos 1 va requerir tractament amb immunoglobulines prèviament a cirurgia programada 1 violació de protocol - Grup tractament: 52 van completar el tractament 18 pacients van interrompre el tractament en assolir recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$ 3 per presentar esdeveniments adversos 2 violacions de protocol 1 retirada voluntària - Els pacients retirats de forma prematura en assolir recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$ van ser inclosos en els resultats d'eficàcia</p>
Característiques participants	<p>- Mediana d'edat 48 anys, rang 19-84 - 70 dones (61%) - 84 raça blanca (74%) - 47 PTI de ≥ 5 anys d'evolució (41%) - 82 pacients (72%) havien realitzat tractament previ per a la PTI amb ≥ 2 fàrmacs; 58 (51%) amb ≥ 3; 39 (34%) amb ≥ 4; 23 (20%) amb ≥ 5. El tractament més emprat van ser corticosteroides - Els grups de tractament es van estratificar en funció de l'esplenectomia prèvia, l'ús de tractament concomitant per a la PTI i recompte plaquetari superior o inferior a $15 \times 10^9/L$ 45 pacients esplenectomitzats (39%); 37% grup placebo, 41% grup eltrombopag 49 en tractament concomitant (43%), el més habitual prednisona; 45% grup placebo, 42% grup eltrombopag 55 pacients amb recompte plaquetari $\leq 15 \times 10^9/L$ (48%); 45% grup placebo, 50% grup eltrombopag</p>
Resultats	<p>- Per a la variable principal, 38 pacients del grup placebo i 74 pacients del grup eltrombopag van ser inclosos en l'anàlisi d'eficàcia (havien rebut almenys una dosi del fàrmac). D'aquests: 40 pacients en tractament amb 50 mg/d d'eltrombopag 34 pacients en tractament amb 75 mg/d d'eltrombopag - Variable principal: 43 pacients en el grup eltrombopag (59%) enfront de 6 (16%) en el grup placebo (OR 9,61, IC 95% 3.31 - 27.86, $p < 0,0001$) van assolir un recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ en el dia 43 de seguiment (inclou els pacients que van suspendre el tractament prematurament per recomptes $> 200 \times 10^9/L$; si el tractament se suspenia prèviament per un altre motiu es consideraven no responedors) - Segons dosi rebuda: 50 mg/d: 33 dels 40 pacients van respondre, i d'aquests 18 van assolir recomptes $\geq 200 \times 10^9/L$ 75 mg/d: 10 dels 34 pacients van respondre, cap amb recompte $\geq 200 \times 10^9/L$ - Probabilitat de respondre en qualsevol moment durant el tractament superior en el grup eltrombopag respecte al grup placebo (OR 8,79, IC 95% 3,54 - 21,86, $p < 0,0001$) - Proporció superior de pacients en tractament amb eltrombopag que assoleixen recomptes: $\geq 30 \times 10^9/L$: 66% eltrombopag, 24% placebo $\geq 200 \times 10^9/L$: 25% eltrombopag, 3% placebo $\geq 50 \times 10^9/L$ i almenys el doble de la xifra basal: 58% eltrombopag, 14% placebo - Mediana de recompte plaquetari en el grup eltrombopag: al dia 15 de tractament: $53 \times 10^9/L$ al dia 43 de tractament: $144 \times 10^9/L$ - Mitjana de canvi percentual respecte al valor basal de recompte plaquetari: doble en el grup eltrombopag respecte a placebo al dia 8, i superior durant la resta del període de tractament - En el subgrup de pacients (38 eltrombopag i 17 placebo) amb recompte plaquetari $\leq 15 \times 10^9/L$: variable principal: 9 responedors amb la dosi de 50 mg/ dia d'eltrombopag, 7 amb 75 mg/ dia i 2 amb placebo 5 pacients amb eltrombopag i 2 amb placebo van assolir recompte de plaquetes > 15 i $< 30 \times 10^9/L$ 3 pacients amb eltrombopag van assolir recompte de plaquetes ≥ 30 i $< 50 \times 10^9/L$ - Una setmana després de finalitzar el tractament, el recompte plaquetari es mantenia $\geq 50 \times 10^9/L$ en 34 dels 67 pacients avaluables que havien rebut eltrombopag (51%) - El recompte plaquetari retorna als valors basals habitualment a les dues setmanes de finalitzar el tractament - La resposta assolida amb eltrombopag va ser independent de l'esplenectomia prèvia ($p=0,75$), l'ús concomitant d'altres fàrmacs per a la PTI ($p=0,77$), el recompte plaquetari inferior o superior a $< 15 \times 10^9/L$ ($p=0,45$) i el nombre de tractaments previs per a la PTI ($p=0,31$)</p>

	<p>- Per grups d'edat, el 50% dels pacients entre 18-49 anys, el 64% entre 50-64 anys i el 74% dels ≥ 65 anys van respondre a eltrombopag</p> <p>- Respecte al risc de sagnat: incidència de sagnat en el dia 43: 20 pacients (39%) en el grup eltrombopag en comparació de 18 pacients (60%) amb placebo, OR 0,27 (IC 95% 0,09-0,88, $p=0,029$) incidència de sagnat en qualsevol moment durant el tractament: 46 pacients (61%) en el grup eltrombopag en comparació de 30 pacients (79%) amb placebo, OR 0,49 (IC 95% 0,26-0,89, $p= 0,021$)</p> <p>- Qualitat de vida: comenten que no van haver diferències en les puntuacions mitjanes obtingudes en els diferents dominis i en els components físic i mental del qüestionari SF-36v2 entre els dos grups de tractament en els valors basals i finals i entre responedors i no responedors</p>
Efectes adversos	<p>-Proporció de pacients amb ≥ 1 esdeveniments adversos durant la fase de tractament superior en el grup eltrombopag (45 pacients, 59%), respecte a placebo (14 pacients, 37%)</p> <p>- Les nàusees i els vòmits van ser els únics esdeveniments adversos presents en un 5% més de pacients exposats a eltrombopag en comparació de placebo</p> <p>- Freqüència d'esdeveniments adversos grau 3-4 similar en ambdós grups (3%)</p> <p>- Freqüència d'esdeveniments adversos que condicionen suspensió del tractament: 3 pacients amb eltrombopag (4%), 2 pacients (5%) amb placebo</p> <p>- 6 pacients en el grup eltrombopag (8%) i 1 pacient (3%) en el grup placebo van presentar augments dels valors de transaminases fins a doblar els valors superiors del límit de normalitat</p> <p>- En el grup eltrombopag: 1 pacient va suspendre tractament per afectació de la funció hepàtica 1 pacient per hemorràgia gastrointestinal 1 pacient per hemorràgia cerebral</p> <p>- Es va notificar aparició de cataractes en 3 pacients del grup eltrombopag i 1 del grup placebo; 2 pacients del grup eltrombopag i 1 del grup placebo van presentar progressió de cataractes prèviament existents; tots havien estat tractats prèviament amb cortis</p> <p>- 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.</p> <p>- No es va notificar cap mort ni esdeveniment tromboembòlic</p>

Identificació estudi	TRA100773A
Títol	Eltrombopag for the treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura
Any publicació	2007

ESTUDI TRA100773A

Disseny	Assaig clínic de fase II, aleatoritzat (1:1:1), cegament doble, comparat amb placebo
Objectius	Eficàcia, seguretat i tolerabilitat d'eltrombopag
Període	Febrer-novembre 2005
País	Estats Units, Canadà, Rússia, Taiwan, Xina, Corea del Sud, Tunísia i diversos països europeus
Centre	44 centres

MÈTODES

Participants	<p><u>Críteris inclusió</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients ≥ 18 anys - Història de PTI ≥ 6 mesos d'evolució - Recompte plaquetari $< 30 \times 10^9/L$ - Haver rebut almenys un tractament previ per a la PTI - Teràpia de manteniment amb immunosupressors permesa (principalment corticosteroides) si les dosis eren estables durant ≥ 1 mes - Altres tractaments per a la PTI finalitzats ≥ 2 setmanes abans de la inclusió - Valors en els límits de la normalitat de neutròfils, reticulòcits, creatinina i enzims hepàtics 	<p><u>Críteris exclusió</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb PTI secundària: amb VIH, hepatitis C o lupus eritematós sistèmic - Nivells d'hemoglobina < 10 g/dL - Insuficiència cardíaca, arítmia o trombosi durant l'any previ - Infart de miocardi en els 3 mesos previs - Dones embarassades
Intervenció	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients aleatoritzats a rebre tres dosis de tractament actiu o placebo (1:1:1) - L'aleatorització es va estratificar en funció de l'esplenectomia prèvia, l'ús de tractament concomitant per a la PTI i recompte plaquetari superior o inferior a $15 \times 10^9/L$, en blocs de 4 dintre de cada estrat - Tractament grup actiu: eltrombopag 30, 50 o 75 mg al dia durant 6 setmanes - Tractament grup control: placebo durant 6 setmanes - El fàrmac d'estudi se suspenia en assolir xifres de recompte plaquetari $> 200 \times 10^9/L$ - El tractament per a la PTI concomitant s'havia de mantenir a dosis estables durant tot el període de tractament 	
Període de seguiment	6 setmanes	
Mesura de resultats	<p>Principal: proporció de pacients amb recompte de plaquetes $\geq 50 \times 10^9/L$ en el dia 43 de seguiment</p> <p>Secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recompte plaquetari - Seguretat - Tolerabilitat - Incidència de sagnat durant les 6 setmanes de tractament - Nivells sèrics de trombopoetina - Qualitat de vida (SF-36v2) 	

RESULTATS

Grandària mostral	118 pacients
Flux de participants	<ul style="list-style-type: none"> - 153 pacients avaluats per a la seva inclusió; 35 no elegibles (la majoria, 18, per recompte plaquetari $\geq 30 \times 10^9/L$, i 7 per retirada del consentiment previ a l'aleatorització) - 118 pacients aleatoritzats, 117 tractats: 29 en el grup placebo, 30 en el grup eltrombopag 30 mg/dia, 30 en el grup 50 mg/dia i 28 en el grup 75 mg/dia - Grup placebo: 22 pacients van finalitzar el tractament, entre els 7 que el van interrompre: 1 pacient per assolir recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$ - 3 per presentar esdeveniments adversos - 1 va requerir tractament amb immunoglobulines prèviament a cirurgia - 2 retirada voluntària - Grup tractament 30mg/d: 23 pacients van completar el tractament, entre els 7

	<p>interromputs:: 4 pacients per assolir recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$ cap per presentar esdeveniments adversos 2 per falta d'eficàcia 1 va requerir tractament amb medicació de rescat - Grup tractament 50 mg/d: 17 pacients van finalitzar el tractament, entre els 13 interromputs: 11 pacients per assolir recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$ 2 per presentar esdeveniments adversos - Grup tractament 75 mg/d: 12 pacients van finalitzar el tractament, entre els 16 interromputs: 12 pacients per assolir recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$ 1 per presentar esdeveniments adversos 1 per falta d'eficàcia 1 per recompte plaquetari basal $\geq 30 \times 10^9/L$ 1 per ús de medicació no autoritzada - Els pacients retirats de forma prematura en assolir recompte plaquetari $\geq 200 \times 10^9/L$ van ser inclosos en els resultats d'eficàcia</p>
Característiques participants	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana d'edat 50 anys, rang 18-85 - 73 dones (62%) - 93 raça blanca (79%) - 113 pacients (97%) havien realitzat tractament previ per a la PTI amb ≥ 1 fàrmacs; 87 pacients (74%) havien realitzat tractament previ per a la PTI amb ≥ 2 fàrmacs; 60 (51%) amb ≥ 3; 42 (36%) amb ≥ 4. Només 20 de 117 pacients havien rebut tractament amb altres fàrmacs que no fossin corticosteroides o immunoglobulines durant els tres mesos previs. - Els grups de tractament es van estratificar en funció de l'esplenectomia prèvia, l'ús de tractament concomitant per a PTI i recompte plaquetari superior o inferior a $15 \times 10^9/L$ 55 pacients esplenectomitzats (47%) 38 en tractament concomitant (32%) 56 pacients amb recompte plaquetari $\leq 15 \times 10^9/L$ (48%)
Resultats	<ul style="list-style-type: none"> - Avaluació d'eficàcia en 109 pacients. - Variable principal: 21 de 26 pacients en el grup eltrombopag 75 mg (81%); 19 de 27 pacients en el grup de 50 mg (70%); 8 de 29 en el grup de 30 mg (28%); i 3 de 27 en el grup placebo (11%) (OR 9,61, IC 95% 3.31-27.86, $p < 0,0001$) van assolir la variable principal ($p < 0,001$ pels grups de 50 i 75 mg) - Recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ en el dia 8: 44% dels pacients en la dosi de 50 mg 62% dels pacients en la dosi de 75 mg - Recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ en el dia 15: 88% dels pacients en la dosi de 50 mg 81% dels pacients en la dosi de 75 mg - Es va realitzar la primera anàlisi intermèdia programada (en disposar de dades d'1/3 de la mostra total), mostrant que els grups de les 2 dosis de tractament superiors complien els criteris d'interrupció prematura de l'estudi d'eficàcia - Pacients amb recompte $\geq 200 \times 10^9/L$ en algun moment durant l'estudi: 1/27 en el grup placebo (4%) 4/29 en el grup eltrombopag 30 mg (14%) 10/27 en el grup eltrombopag 50 mg (37%); $\geq 10\%$ en el dia 8 i $\geq 25\%$ en el dia 15 13/26 en el grup eltrombopag 75 mg (50%); $\geq 10\%$ en el dia 8 i $\geq 25\%$ en el dia 15 - Mediana de recompte plaquetari en els grups 50 mg i 75 mg d'eltrombopag $\geq 50 \times 10^9/L$ durant el període de tractament - El recompte plaquetari retorna als valors basals habitualment a les dues setmanes de finalitzar el tractament - La resposta assolida amb eltrombopag va ser independent de l'esplenectomia prèvia, edat o raça - Percentatge de responedors superior entre els pacients que rebien tractament concomitant per a les dosis de 30 mg i 50 mg ($p=0,093$) - Percentatge de responedors superior entre els pacients amb recompte $> 15 \times 10^9/L$ per a les dosis de 50 mg i 75 mg ($p=0,042$) - Incidència de sagnat de qualsevol tipus en qualsevol moment durant el tractament: 14% en el grup placebo 17% en el grup eltrombopag 30 mg 7% en el grup eltrombopag 50 mg 4% en el grup eltrombopag 75 mg - Mediana de nivells de trombopoetina sèrics basals i al dia 43: placebo: 54 ng i 59 ng eltrombopag 30 mg: 56 ng i 49 ng

	<p>eltrombopag 50 mg: 57 ng i 52 ng eltrombopag 75 mg: 54 ng i 45 ng - Qualitat de vida SF-36v2: components físic i mental: valors basals i final de l'estudi similars dimensions individuals: valors basals i final de l'estudi similars, excepte disminució significativa pel rol emocional en el grup d'eltrombopag 75 mg</p>
Efectes adversos	<p>-Proporció de pacients amb ≥ 1 esdeveniments adversos durant la fase de tractament similar entre els 4 grups de tractament: placebo: 17 (59%) eltrombopag 30 mg: 14 (47%) eltrombopag 50 mg: 14 (47%) eltrombopag 75 mg: 17 (61%) - L'esdeveniment advers més freqüent en tots els grups va ser la cefalea lleu-moderada - Freqüència d'esdeveniments adversos grau 3-4 durant l'estudi o 30 dies després: placebo: 4 (14%) eltrombopag 30 mg: 2 (7%) eltrombopag 50 mg: 4 (13%); un pacient va morir per pneumònia, hepatitis, insuficiència renal i reagudització de l'MPOC basal eltrombopag 75 mg: 3 (11%) - Es va notificar un únic cas de progressió de cataractes en un pacient del grup eltrombopag 75 mg, amb antecedent de tractament amb corticosteroides</p>

Identificació estudi	TRA102537/RAISE
Títol	Oral eltrombopag for the long-term treatment of patients with chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: results of a phase III, double-blind, placebo-controlled study (RAISE) 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
Any publicació	Pendent de publicació

ESTUDI TRA102537/RAISE

Disseny	Assaig clínic de fase III, aleatoritzat (2:1), cegament doble, comparat amb placebo
Objectius	Eficàcia i seguretat d'eltrombopag a llarg termini
Període	No disponible
País	No disponible
Centre	No disponible

MÈTODES

Participants	<u>Críteris inclusió</u> - Pacients ≥ 18 anys - Història de PTI crònica - Recompte plaquetari $< 30 \times 10^9/L$ - Haver rebut almenys un tractament previ per a PTI	<u>Críteris exclusió</u>
Intervenció	- Pacients aleatoritzats a rebre tractament actiu o placebo (2:1) - Tractament grup actiu: eltrombopag 50 mg/dia durant 6 mesos. Modificacions de la dosi en funció de la resposta plaquetària, entre 25 mg/dia o amb freqüència menor i fins a un màxim de 75 mg/dia - Tractament grup control: placebo - Es podia reduir la dosi dels tractaments concomitants i rebre tractament de rescat seguint els estàndards de tractament habitual de cada centre - Els grups de tractament es van estratificar en funció de l'esplenectomia prèvia, l'ús de tractament concomitant per a PTI i recompte plaquetari superior o inferior a $15 \times 10^9/L$	
Període de seguiment	6 mesos	
Mesura de resultats	Principal: proporció de pacients amb recompte de plaquetes entre 50 i $400 \times 10^9/L$ durant el període de tractament Secundàries: - Resposta duradora: proporció de pacients amb recompte de plaquetes entre 50 i $400 \times 10^9/L$ durant almenys 6 de les darreres 8 setmanes del període de tractament; exclou els pacients que rebien tractament de rescat (augment de la dosi de tractament basal, nova medicació per a PTI, transfusió de plaquetes i/o esplenectomia) en algun moment durant el període de tractament, independentment del recompte plaquetari - Resposta global: resposta duradora o transitòria amb recompte de plaquetes entre 50 i $400 \times 10^9/L$ durant com a mínim 4 setmanes consecutives en algun moment durant els 6 mesos de tractament	

RESULTATS

Grandària mostral	197 pacients (eltrombopag 135, placebo 62)
Flux de participants	No disponible
Característiques participants	- Mediana de recompte plaquetari basal $16 \times 10^9/L$ en ambdós grups - Els grups de tractament es van estratificar en funció de l'esplenectomia prèvia, l'ús de tractament concomitant per a PTI i recompte plaquetari superior o inferior a $15 \times 10^9/L$ Al voltant del 35% dels pacients estaven esplenectomitzats Al voltant del 50% dels pacients en tractament concomitant Al voltant del 50% dels pacients amb recompte plaquetari $\leq 15 \times 10^9/L$ >15% havien realitzat tractament previ per a PTI amb ≥ 3 fàrmacs
Resultats	- Variable principal: major proporció de responedors entre els pacients en tractament amb eltrombopag en comparació de placebo (OR 8,2, IC 95% 4.32 - 15.38, $p < 0,001$) - Mediana de recompte plaquetari en el grup eltrombopag: dia 8: $36 \times 10^9/L$ resta de l'estudi: entre $52-91 \times 10^9/L$

	<p>retorna als valors basals a les dues setmanes de finalitzar el tractament</p> <ul style="list-style-type: none"> - La resposta assolida amb eltrombopag va ser independent de l'esplenectomia prèvia, l'ús concomitant d'altres fàrmacs per a PTI o el recompte plaquetari inferior o superior a $<15 \times 10^9/L$. - Reducció de la incidència de sagnat en qualsevol moment durant el tractament de qualsevol tipus i clínicament significatiu en el grup d'eltrombopag enfront de placebo ($p < 0,001$ i $p < 0,001$) - Major proporció de pacients en el grup eltrombopag (59%) van suspendre o reduir les dosis del tractament concomitant en comparació de placebo (32%, $p = 0,016$) - Menor proporció de pacients en el grup eltrombopag (19%) van requerir tractament de rescat en comparació a placebo (40%, $p = 0,001$) durant el període de tractament - Major proporció de pacients en el grup eltrombopag (57/95, 60%) van assolir una resposta duradora en comparació de placebo (4/39, 10%). Resposta similar segons esplenectomia: pacients esplenectomitzats: 19/37 (51%) pacients no esplenectomitzats: 38/58 (66%) - Major proporció de pacients en el grup eltrombopag (77/95, 81%) van assolir una resposta global en comparació de placebo (7/39, 18%). Resposta similar segons esplenectomia: pacients esplenectomitzats: 26/37 (70%) pacients no esplenectomitzats: 51/58 (88%)
Efectes adversos	<ul style="list-style-type: none"> - Incidència d'esdeveniments adversos similar en els dos grups (eltrombopag 87%, placebo 92%), habitualment d'intensitat lleu-moderada - El més freqüent la cefalea en ambdós grups (30%) - Reducció significativa de la incidència de 2 esdeveniments adversos associats a l'ús de corticosteroides (dispèpsia i edemes perifèrics) en el grup eltrombopag enfront de placebo - Major incidència d'alteracions analítiques hepatobiliars en el grup eltrombopag (13%) en comparació de placebo (7%) - Cap símptoma clínic o analític que suggerís fibrosi medul·lar.

Identificació estudi	TRA105325/EXTEND
Títol	Long-term treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura with oral eltrombopag: results from the EXTEND study
Any publicació	No publicat

ESTUDI TRA105325/EXTEND

Disseny	Estudi d'extensió, obert
Objectius	Eficàcia, seguretat i tolerabilitat d'eltrombopag
Període	No disponible
País	No disponible
Centre	No disponible

MÈTODES

Participants	<u>Críteris inclusió</u> - Pacients que han completat prèviament un estudi d'eltrombopag	<u>Críteris exclusió</u>
Intervenció	- Inicialment eltrombopag 50 mg/dia - Modificacions de la dosi en funció de la resposta plaquetària, entre 25 mg/dia o amb freqüència menor i fins a un màxim de 75 mg/dia per tal de mantenir un recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ i $< 200 \times 10^9/L$	
Període de seguiment	Mediana de 204 dies (rang 2-861)	
Mesura de resultats	- Resposta: recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$	

RESULTATS

Grandària mostral	299 pacients
Flux de participants	No disponible
Característiques participants	<ul style="list-style-type: none"> - Mediana d'edat 50 anys - Dones 66% - Durada de l'exposició: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 mesos: 240 pacients ≥ 12 mesos: 126 pacients ≥ 18 mesos: 48 pacients ≥ 24 mesos: 17 pacients - Pacients que reben tractament concomitant 33% - Pacients esplenectomitzats 38% - Pacients amb recompte plaquetari basal: <ul style="list-style-type: none"> $< 30 \times 10^9/L$: 70% $> 30 \times 10^9/L - 50 \times 10^9/L$: 17% $50 \times 10^9/L$: 13%
Resultats	<ul style="list-style-type: none"> - Variable principal: 257 pacients van assolir un recompte plaquetari $\geq 50 \times 10^9/L$ (86%) en algun moment durant l'estudi - Resposta similar en pacients esplenectomitzats (89%) i no esplenectomitzats (82%) - Resposta equivalent en pacients amb i sense ús de medicació concomitant (86%) - Mediana del recompte plaquetari incrementada a $\geq 50 \times 10^9/L$ a la setmana 2, i mantinguda durant el període d'estudi - Pacients en tractament durant ≥ 6 mesos assoleixen recomptes plaquetaris $\geq 50 \times 10^9/L$ durant el 69% del temps (18 setmanes de 26) - Pacients en tractament durant ≥ 12 mesos assoleixen recomptes plaquetaris $\geq 50 \times 10^9/L$ durant el 71% del temps (37 setmanes de 52) - Incidència de sagnat de qualsevol tipus: <ul style="list-style-type: none"> basal 56% als 6 mesos 27% 12 mesos 21% 18 mesos 40% 24 mesos 25% - El tractament amb eltrombopag va permetre la suspensió d'altres tractaments concomitants per a PTI en el 26% del total de pacients que a l'entrada de l'estudi requerien del seu ús (seguiment de 207)
Efectes adversos	- 83% dels pacients han presentat algun esdeveniment advers durant el tractament, la majoria d'intensitat lleu-moderada

<ul style="list-style-type: none">- Esdeveniment advers més freqüent: cefalea 23%, nasofaringitis i infeccions de vies respiratòries superiors 17%, fatiga 13%, artràlgies 12%, diarrea 11%- S'han observat 5 morts, cap considerada relacionada amb el trombopag- 24 pacients (8%) complien algun dels criteris de cribratge d'alteracions analítiques hepatobiliars (ALT/AST \geq 3 cops el límit alt de la normalitat, Bb total o FA > 1,5 cops el límit alt de la normalitat)- 13 pacients (4%) han presentat 16 episodis tromboembòlics <p>rang des recomptes plaquetaris propers als episodis: 14-407 x 10⁹/L</p> <ul style="list-style-type: none">- S'han realitzat 86 biòpsies de moll de l'os sense observar-hi cap efecte clínicament rellevant
--

ABREVIACIONS

AIAQS:	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
AVAQ:	anys de vida ajustats per qualitat
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA:	European Medicines Agency (Agència Europea del Medicament)
FDA:	Food and Drug Administration
IC 95%:	interval de confiança del 95%
Ig i.v.:	immunoglobulina intravenosa
OMS:	Organització Mundial de la Salut
PTI:	púrpura trombocitopènica immunitària
RCEI:	ràtio cost-efectivitat incremental
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Lam MS. Review article: second generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16(2):89-103.
3. 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.
4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113(26):6511-21.
5. 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.
6. Panzer S. New therapeutic options for adult chronic immune thrombocytopenic purpura: a brief review. *Vox Sang*. 2008;94(1):1-5.
7. 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.
8. Stasi R. Immune thrombocytopenic purpura: the treatment paradigm. *Eur J Haematol Suppl*. 2009;(71):13-9.
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.
10. 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.
11. Romiplostim (Nplate®). Púrpura trombocitopènica idiopàtica. Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia. Data 22/10/2009 [consultat juny 2010]. L'Hospitalet de Llobregat: Institut Català d'Oncologia (ICO); 2009.
12. 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.
13. George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2009;144(3):409-15.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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]. A: 14th congress of the European Haematology Association (EHA). Berlin (Germany); June 2009.
18. 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]. A: 50th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. San Francisco, CA (US); December 2008.
19. 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 3432]. A: 50th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. San Francisco, CA (US); December 2008.
20. 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]. A: 50th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. San Francisco, CA (US); December 2008.
21. Fogarty PF, Bussel JB, Cheng G, Salch MN, Meddeb B, Bailey C, et al. Oral eltrombopag treatment reduces the need for concomitant medications in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [poster 3424]. A: 50th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. San Francisco, CA (US); December 2008.
22. 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 3430]. A: 50th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition. San Francisco, CA (US); December 2008.
23. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, Meddeb B, Mayer B, Bailey C, et al. Long-term treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura with oral eltrombopag: results from the EXTEND study [abstract 682]. A: 51nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. New Orleans, LA (US); December 2009.
24. 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.
25. 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). Berlín (Germany); june 2009.
 26. CHMP Assessment report for Nplate [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [consultat juny 2010]. Disponible a: www.ema.europa.eu
 27. CHMP Assessment report for Revolade [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2010 [consultat juny 2010]. Disponible a: www.ema.europa.eu
 28. Romiplostim y eltrombopag en púrpura trombocitopénica idiopática. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2009.
 29. 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.
 30. Romiplostim, 250 microgram vial of powder for solution for subcutaneous injection (Nplate). Edinburgh (United Kingdom): The Scottish Medicines Consortium (SMC). NHS; 2009.
 31. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, Hasserjian RP, Davis W, Rutstein M. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood.* 2009;114(18):3748-56.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu