

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ROMIPLOSTIM ATC B02BX04 (NPLATE®)

Presentata da Dr Emanuele Angelucci P.O. Businco ASL 8 Cagliari

In data febbraio 2010

Per le seguenti motivazioni

Trattamento in seconda linea di pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline). Nplate può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non-splenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La Porpora Trombocitopenica Immune (idiopatica) o morbo di Werlhof (ITP) è una patologia caratterizzata da una inadeguata produzione e da una aumentata distruzione di piastrine nel sangue, che espone al rischio di gravi emorragie.

La ITP nasce da un disordine del sistema immunitario per il quale l'organismo, che non riconosce più le proprie piastrine, produce anticorpi antiplastrinici IgG che riconoscono le glicoproteine della membrana piastrinica. Le piastrine ricoperte da anticorpi sono distrutte dal sistema reticolo-endoteliale (soprattutto la milza) a una velocità che supera la capacità del midollo osseo di produrre nuove piastrine. Inoltre, spesso c'è anche una riduzione nella produzione di piastrine che non rispondono agli stimoli del fattore di crescita.

La riduzione delle piastrine determina un difetto nel sistema di coagulazione che può determinare ecchimosi, sanguinamento delle mucose e nei casi più severi anche emorragie intracraniche. Il rischio aumenta quando il numero di piastrine scende sotto le 30.000 per microlitro (il valore normale è di 150.000-400.000 per microlitro).

La ITP è riconosciuta come malattia orfana dall'Emea.

Attualmente in Usa i pazienti trattati per ITP cronica sono 140.000, in Europa sono 50.000 e si stima che in Italia siano circa 10.000. La malattia colpisce il doppio delle donne adulte rispetto agli uomini.

Romiplostin appartiene alla classe dei tromboplastino-mimetici che gli permettono di legare e attivare il recettore della TPO, c-Mpl, da cui deriva il segnale intracellulare che produce un aumento della produzione di piastrine da parte dei megacariociti.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

I trattamenti attualmente disponibili (ad esempio corticosteroidi ed immunoglobuline) hanno un'applicazione limitata dovuta alla ridotta tollerabilità o agli effetti transitori. La terapia chirurgica (rimozione della milza) è un'opzione per pazienti adulti con ITP cronica, ma non per tutti i casi.

3. IINDICAZIONI REGISTRATE E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Romiplostin è indicato nei pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).

Nplate può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non-splenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

Autorizzato con procedura centralizzata europea dalla Commissione Europea con la decisione del 4 febbraio 2009, in Italia l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) è stata rilasciata con Determinazione 18 dicembre 2009 (Regime di responsabilità e prezzo di vendita del medicinale "Nplate" (romiplostim) (Determinazione/C n. 325/2009, pubblicata in G.U. del 9.1.2010 N.6, S.O. N.7, ed entrata in vigore il 10 gennaio 2010). Il farmaco è stato registrato in classe H-soggetto a ricetta medica ripetibile (RR) con due dosaggi: 250 e 500 microgrammi.

La dose iniziale è di 1mcg/kg ed eventuali aggiustamenti vanno effettuati in funzione della conta piastrinica e non di eventuali modifiche del peso corporeo. Va somministrato una volta la settimana mediante iniezione sottocutanea.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

L'approvazione europea si basa sui dati di due studi di fase III randomizzati controllati in doppio cieco verso placebo:

- 1 lo studio 20030212 che ha valutato pazienti non splenectomizzati con risposta inadeguata o intolleranza a terapie precedenti;
- 2 lo studio 20030105 che ha valutato pazienti che pur splenectomizzati presentavano trombocitopenia, ovvero pazienti refrattari alla splenectomia.

In entrambi gli studi i pazienti sono stati trattati con una dose iniziale sottocutanea di 1µg/kg di romiplostim alla settimana oppure con placebo per 24 settimane. La definizione di terapia di salvataggio identifica qualsiasi terapia somministrata con lo scopo di aumentare la conta piastrinica, incluso l'aumento di dosaggio di una terapia già in corso.

La valutazione dell'efficacia di romiplostim è stato l'obiettivo primario dei due studi e ha considerato come parametro principale la % di pazienti con conta piastrinica settimanale $\geq 50 \times 10^9/L$ per almeno 6 settimane consecutive, nelle ultime 8 settimane di trattamento, senza far ricorso a terapie di salvataggio (risposta piastrinica duratura). Parametri secondari di efficacia sono stati definiti:

- 1 la % di pazienti con conta piastrinica settimanale $\geq 50 \times 10^9/L$ per almeno 4 settimane consecutive, nelle ultime 8 settimane di trattamento, in assenza di risposta piastrinica duratura dalla settimana 2 alla settimana 25 (risposta piastrinica transitoria);
- 2 la % di pazienti con risposta piastrinica completa (duratura+ transitoria).

I principali obiettivi secondari degli studi sono stati la valutazione della sicurezza e del dosaggio ottimale di romiplostim.

Nello studio 20030105 che valutava pazienti splenectomizzati e refrattari alla splenectomia:

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- 1 il 38,1% dei trattati con romiplostim (vs 0% con placebo) ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio della risposta piastrinica duratura ($p=0,0013$);
- 2 Il 78,6% dei trattati con romiplostim (vs 0% con placebo) ha raggiunto l'obiettivo secondario dello studio della risposta piastrinica completa ($p<0,0001$).

La terapia di salvataggio è stata necessaria per il 26,2% del gruppo trattato con romiplostim e per il 57,1% nel gruppo placebo.

Nello studio 20030212 che valutava pazienti non-splenectomizzati:

- il 61% dei trattati con romiplostim (vs 5% con placebo) ha raggiunto l'obiettivo principale dello studio della conta piastrinica duratura ($p<0,0001$);
- l'87,8% dei trattati con romiplostim (vs 14,3% con placebo) ha raggiunto l'obiettivo secondario dello studio, la risposta piastrinica completa ($p<0,0001$).

La terapia di salvataggio è stata necessaria per il 17,1% del gruppo trattato con romiplostim e per il 61,9% nel gruppo placebo.

Nel corso degli studi è stato misurato l'andamento della qualità di vita tramite la scala IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA PATIENT ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (ITP-PAQ), un questionario che permette di valutare nel paziente adulto la Health Related Quality of Life. Sia nei pazienti splenectomizzati che nei non splenectomizzati si è dimostrato un miglioramento della funzionalità e del benessere.

Sono state registrate alcune reazioni avverse, sia nei pazienti splenectomizzati che nei non splenectomizzati, il cui grado di gravità era lieve o moderato. Gli eventi avversi più frequenti sono stati: cefalea, artralgia, capogiri. Si è verificato inoltre un aumento della reticolina del midollo osseo, che comporta un aumento del numero dei megacariociti nel midollo osseo e un aumento del rilascio di citochine da parte di questi. Sono stati inoltre segnalati 3 eventi di trombocitosi ma senza sequele cliniche.

Alcuni pazienti (32) che avevano completato gli studi di fase 3, indipendentemente dal trattamento assunto precedentemente, sono entrati in uno studio di estensione, in aperto, il cui scopo era valutare l'efficacia e sicurezza dell'utilizzo a lungo termine. L'efficacia è stata valutata in base alla risposta piastrinica e alla % di pazienti in grado di interrompere le terapie concomitanti. Le conte piastriniche mediane sono aumentate rapidamente durante le prime 4 settimane di trattamento e poi in maniera graduale fino alla settimana 16. Successivamente la conta piastrinica mediana è rimasta in un range da 61 a $149 \times 10^9/L$ fino alla settimana 144. Nel report preliminare le terapie concomitanti sono state interrotte nel 50% dei casi e il 34% dei pazienti ha ridotto la dose di almeno il 25%.

Il 63% dei pazienti sono passati all'autosomministrazione del farmaco (Bussel et al 2009)

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi condotti con l'obiettivo di fare un confronto diretto con altri farmaci utilizzati per l'ITP.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il farmaco apporta un nuovo approccio terapeutico all'ITP che risulta essere complementare rispetto a quello degli altri trattamenti, che rimangono sempre il gold standard. Infatti Romiplostim non dovrebbe essere usato per normalizzare la conta piastrinica ma il suo ruolo in terapia è la riduzione del rischio di sanguinamenti in pazienti refrattari a corticosteroidi, immunoglobuline e nei quali non è possibile effettuare la splenectomia (Prod Info Nplate(TM) subcutaneous injection, 2008).

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

NPLATE*FL 250MCG POLV (MINSAN 039002011)

prezzo ex factory EURO 543,76 (G.U.06/10)

NPLATE*FL 500MCG POLV (MINSAN 039002023)

prezzo ex factory EURO 1087,51 (G.U.06/10)

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☒ proposta di inserimento **accolta**
- ☐ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Il Romiplostim può rappresentare un'importante opzione terapeutica nei pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria

9. BIBLIOGRAFIA

1. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371(9610):395-403.
2. Bussel J.B., Kuter d.j., Pullarkat V, Lyons R.M., Guo M, Nichol J.L; Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood 2009; 113: 2161-2171.
3. EMEA EPAR.