

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ELTROMBOPAG OLAMINA B02BX05 (REVOLADE®)

Presentata da Prof. Giorgio La Nasa – Direttore Centro Trapianti di Ematologia ASL 8 di Cagliari;

Dott. Emanuele Angelucci – Direttore Dipartimento di Oncologia Medica

In data aprile/maggio 2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Eltrombopag può rappresentare un'importante opzione terapeutica nei pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immune refrattari che al momento non hanno alternative terapeutiche consolidate dopo la splenectomia. Il fatto di essere una formulazione orale quindi di più facile utilizzo aggiunge valore specifico al prodotto.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La Porpora Trombocitopenica Immune (idiopatica) o morbo di Werlhof (ITP) è una patologia immunomediata caratterizzata da una riduzione transitoria o persistente di piastrine nel sangue, che espone al rischio di gravi emorragie.

La ITP nasce da un disordine del sistema immunitario che implica, poiché l'organismo non riconosce più le proprie piastrine, l'anomala formazione di anticorpi antiplastrinici IgG anti glicoproteine di membrana. Le piastrine ricoperte da anticorpi sono distrutte dal sistema reticolo-endoteliale, in particolare a livello splenico, a una velocità che supera la capacità del midollo osseo di ripristinare efficacemente il numero piastrine.

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.

La ITP è definita dall'Agenzia Europea dei Medicinali come malattia orfana, cioè come una malattia o uno stato con una prevalenza non superiore a 5 soggetti ogni 100 persone della Comunità Europea.

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.

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.

Dal 2010 è disponibile in Italia il Romiplostin che è indicato, in seconda linea nei pazienti adulti nonsplenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, nei pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari agli altri trattamenti quali corticosteroidi e immunoglobuline.

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

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

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

Eltrombopag è classificato ai fini della rimborsabilità in fascia H ai fini della prescrizione a carico del SSN, i centri utilizzatori devono compilare la scheda di raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili al trattamento e la scheda di follow up (<http://monitoraggio-farmaci.agenziafarmaco.it>), categoria Farmaci orfani. Si devono applicare le condizioni negoziali riportate sul sito.

Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con eltrombopag deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle malattie ematologiche. Il dosaggio richiesto di eltrombopag deve essere individuato sulla base della conta piastrinica del paziente. L'obiettivo del trattamento con eltrombopag non deve essere la normalizzazione della conta piastrinica, ma il mantenimento della conta piastrinica al di sopra del livello di rischio emorragico ($\geq 50.000/\text{microlitro}$). Nella maggior parte dei pazienti, sono necessarie 1-2 settimane per avere aumenti misurabili della conta piastrinica. Negli adulti la dose iniziale raccomandata è di 50 mg una volta al giorno. Per pazienti di origine est-asiatica, si deve iniziare il trattamento con eltrombopag alla dose ridotta di 25 mg una volta al giorno.

Dopo l'inizio del trattamento si deve aggiustare la dose per raggiungere e mantenere una conta piastrinica $\geq 50.000/\text{microlitro}$ come necessario per ridurre il rischio di sanguinamenti. Non si deve superare la dose di 75 mg al giorno. I parametri ematochimici ed epatici devono essere monitorati regolarmente durante la terapia e il regime posologico deve essere modificato in base alla conta piastrinica come riportato nella Tabella I.

Durante la terapia con eltrombopag devono essere valutati settimanalmente la conta ematica completa, inclusa la conta piastrinica e lo striscio di sangue periferico, fino a quando una conta piastrinica stabile non sia stata raggiunta ($\geq 50.000/\text{microlitro}$ per almeno 4 settimane). Successivamente si devono effettuare mensilmente una conta ematica completa, comprensiva di conta piastrinica e di striscio di sangue periferico. Si deve utilizzare il più basso regime posologico efficace per mantenere la conta piastrinica. L'aggiustamento standard della dose di eltrombopag, sia in diminuzione che in aumento, deve essere di 25 mg una volta al giorno.

Tabella I

Conta piastrinica	Aggiustamento della dose o risposta
< 50.000/microlitro a seguito di almeno 2 settimane di terapia	Aumento della dose giornaliera di 25 mg fino a un massimo di 75 mg al giorno
da $\geq 50.000/\text{microlitro}$ a $\geq 150.000/\text{microlitro}$	Usare la dose più bassa di eltrombopag e/o il trattamento concomitante della PTI per mantenere una conta piastrinica che eviti o riduca i sanguinamenti

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

da > 150.000/microlitro a ≤ 250.000/microlitro	Ridurre la dose giornaliera di 25 mg. Attendere 2 settimane per stabilire gli effetti di questo aggiustamento della dose e di tutti i successivi
> 250.000/microlitro	Interrompere eltrombopag, aumentare la frequenza del monitoraggio delle piastrine a due volte la settimana
	Una volta che la conta piastrinica è ≤ 100.000/microlitro, riprendere la terapia alla dose giornaliera ridotta di 25 mg

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

L'efficacia e sicurezza di eltrombopag è stata valutata attraverso due studi clinici di fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo RAISE e TRA100773B e due studi in aperto REPEAT e EXTEND su pazienti adulti con immuno-trombocitopenia (PTI) cronica precedentemente trattati. Complessivamente eltrombopag è stato somministrato a 277 pazienti per almeno 6 mesi e a 202 pazienti per almeno un anno.

Lo studio RAISE della durata di 6 mesi ha esaminato efficacia e sicurezza di eltrombopag in pazienti con PTI cronica, da più di 6 mesi, che al baseline avevano una conta piastrinica inferiore a 30.000/ μ L e avevano risposto ad uno o più trattamenti per la loro patologia. Durante lo studio erano consentiti trattamenti concomitanti se il dosaggio era stabile da almeno 4 settimane prima della randomizzazione e doveva rimanere immutata per le prime 6 settimane dello studio. I pazienti dovevano aver completato il trattamento con immunoglobuline almeno 1 settimana prima dell'arruolamento e avere un decremento della conta piastrinica. Splenectomia, rituximab e ciclofosfamide dovevano essere completati almeno 4 settimane prima dell'arruolamento e il romiplostin doveva essere stato somministrato da oltre 30 giorni.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere la terapia di base + 50 mg di eltrombopag o placebo una volta al giorno per sei mesi. La randomizzazione era centralizzata e stratificata al baseline sulla conta piastrinica, trattamenti in corso, splenectomizzati e non. Modificazioni della dose potevano essere fatte sulla base della risposta piastrinica individuale.

La valutazione dell'efficacia e sicurezza era eseguita settimanalmente per le prime 6 settimane e successivamente ogni 4 settimane, nel caso di modifica dei dosaggi somministrati venivano eseguite valutazioni settimanali per le successive 4 settimane.

Endpoint primario era la differenza di risposta tra eltrombopag e placebo durante i 6 mesi dello studio, la risposta era definita come conta piastrinica di 50.000-400.000/ μ L per ciascuna valutazione.

Erano individuati anche endpoints secondari specifici di efficacia come: conta piastrinica mediana, percentuale di pazienti $\geq 75\%$ di valutazione nel range richiesto, mediana cumulativa di settimane di risposta, mediana settimanale massima di risposta continua, pazienti con sanguinamento, riduzione del PTI rispetto al baseline, uso di trattamenti di soccorso (definito come l'uso di un nuovo trattamento per la PTI o un incremento della dose), trasfusioni di piastrine o splenectomie. L'analisi è stata svolta per ITT.

I pazienti sottoposti a screening sono stati 285, randomizzati 197 di cui 62 a placebo e 135 a eltrombopag, le caratteristiche dei pazienti erano simili nei due gruppi.

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

La risposta della conta piastrinica tra 50.000-400.000/ μ L in assenza di trattamento di salvataggio si è avuta in un numero significativamente più elevato nel gruppo trattato con eltrombopag rispetto al placebo ($p<0,001$). Anche per quanto riguarda gli endpoint secondari le differenze sono state statisticamente significative.

Per quanto riguarda la sicurezza 3 pazienti (2%) che hanno ricevuto eltrombopag hanno avuto eventi tromboembolici e nessuno nel gruppo placebo, rispettivamente 9 (7%) e 2 (3%) dei pazienti hanno avuto un incremento medio della concentrazione di alanina aminotransferasi e 5 (4%) vs 0 ha avuto un incremento totale della bilirubina; quattro (7%) pazienti trattati con placebo hanno avuto seri eventi di sanguinamento rispetto ad 1 (<1%) nel gruppo eltrombopag.

Nello studio TRA100773B è stata valutata efficacia e sicurezza di eltrombopag in aggiunta alla terapia di base in pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica cronica con conta piastrinica $\leq 30.000/\mu$ L di sangue e che avevano già ricevuto uno o più trattamenti standard. I pazienti erano naive rispetto a agenti trombopoietici.

I pazienti avevano caratteristiche sovrapponibili a quelli dello studio soprariportato ed erano randomizzati in rapporto 2:1 a eltrombopag 50 mg ($n=76$) e placebo ($n=38$) per sei settimane.

Dopo 3 settimane i pazienti con conta piastrinica inferiore a 50.000/ μ L di sangue potevano aumentare il dosaggio del farmaco in studio.

Endpoint primario era la proporzione di pazienti che raggiungeva la conta piastrinica di 50.000/ μ L o più al giorno 43° (6 settimane dall'inizio dello studio), il 72% dei pazienti ha completato le sei settimane di trattamento, la motivazione più comune di non completamento dello studio era un raggiungimento della conta piastrinica $>200.000/\mu$ L nel gruppo in trattamento con eltrombopag, questi pazienti venivano considerati responders. I pazienti che hanno abbandonato lo studio per qualunque altra ragione sono stati considerati non responders a prescindere dalla conta piastrinica.

L'endpoint primario è stato raggiunto da più pazienti nel gruppo in trattamento con eltrombopag e la differenza era statisticamente significativa (OR 9.61, 95% CI 3.31-27.86; $p<0.0001$). I pazienti in trattamento con eltrombopag hanno una differenza di risposta ad ogni punto durante lo studio maggiore rispetto al gruppo placebo (OR 8.79; 95% CI 3.54-21.86, $p<0,0001$). Tra gli endpoint secondari è stato considerato anche il sanguinamento e un numero significativamente inferiore di pazienti trattati con eltrombopag hanno avuto al giorno 43° sintomi di sanguinamento, secondo la scala di sanguinamento WHO, (OR 0.27; CI 95% 0.09-0.88, $p=0.029$) come a ciascun altro tempo considerato nel corso del trattamento (OR 0.49; CI 95% 0.26-0.8, $p=0.0221$). Nessun paziente ha riportato sanguinamenti clinicamente significativi (grado scala WHO 2-4) mentre la conta piastrinica era 50.000/ μ L o più durante il trattamento. La proporzione di pazienti che hanno avuto uno o più eventi avversi durante il trattamento erano il 59% ($n=45$) per eltrombopag e il 37% ($n=14$) per il gruppo placebo, rispettivamente 6 e 1 pazienti hanno avuto un aumento nelle concentrazioni di transaminasi due volte superiori al limite del normale, 1 paziente con eltrombopag a lungo termine ha avuto una anormale funzione epatica. Anche per questo studio è stata eseguita un'analisi post hoc

In entrambi gli studi nel sottogruppo di pazienti con conta piastrinica basale $\leq 15.000/\mu$ L non è stato raggiunto il livello richiesto della conta piastrinica mediana, sebbene il 43% dei pazienti con conta piastrinica basale $\leq 15.000/\mu$ L trattati con eltrombopag hanno risposto alla fine del periodo di trattamento.

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

Per quanto riguarda gli studi in aperto, in uno studio a dose ripetuta di 3 cicli di sei settimane di trattamento intervallate da 4 settimane senza trattamento eltrombopag ha mostrato che l'uso episodico con cicli multipli di eltrombopag non ha determinato una riduzione della risposta. Nello studio in aperto di prosecuzione nel quale eltrombopag è stato somministrato a 299 pazienti, 126 hanno completato un anno di terapia, 48 hanno completato 18 mesi, e 17 i due anni. La conta piastrinica mediana al baseline era di 19.500 μ L e a 12, 18 e 24 mesi dallo studio era rispettivamente 68.000/ μ L, 75.000/ μ L e 119.000/ μ L.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Non sono disponibili studi condotti con l'obiettivo di fare un confronto diretto con altri farmaci utilizzati per l'PTI, in particolare verso il romiplostin che ha le stesse indicazioni. Eltrombopag si è dimostrato efficace nell'aumentare la conta piastrinica ma ci sono state segnalazioni di possibili eventi avversi particolarmente gravi come l'epatotossicità.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il farmaco ha indicazioni sovrapponibili al romiplostin, già presente in PTR, entrambi non dovrebbero essere usati per normalizzare la conta piastrinica, il loro 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. La somministrazione per via orale di Eltrombopag potrebbe essere l'unico vantaggio nei confronti di Romiplostin che deve essere somministrato per via sottocutanea.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	DOSE MEDIA**	CONFEZIONE e COSTO*	COSTO per 28 giorni di TERAPIA
Eltrombopag	50 mg una volta al giorno per os	28 cpr 25 mg € 1.085,26 28 cpr 50 mg € 2.170,51	€ 2.170,51
Romiplostin	4 μ g/kg/settim per un pz di circa 65 kg	1 fl 250 μ g € 543,76 1 fl 500 μ g € 1.085,51	€ 543,76x4= € 2.175,04

* da CFO aggiornato al 11 ottobre 2011.

** sono riportati i dosaggi medi da "Riassunto delle caratteristiche del prodotto" di ciascun farmaco, la dose da somministrare è in ogni caso dipendente dalla conta piastrinica raggiunta durante il trattamento secondo gli schemi riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto" di ciascun farmaco.

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

La somministrazione di Eltrombopag per via orale può essere vantaggiosa per aumentare la compliance del paziente senza determinare costi aggiuntivi per il SSR, anzi sopra i 65 kg di peso corporeo si può avere un risparmio.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Determinazione AIFA C2051 del 2 febbraio 2011 – Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Cimzia (certolizumab pegol);
3. Dialogo sui farmaci n. 4/2011 – Prescrivere news;
4. Cheng G. et al. – Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomized, phase 3 study – Lancet 2011; 377: 393-402;
5. Bussel. J.B. et al. – Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial – Lancet 2009; 373: 641-48;
6. Bussel. J.B. et al. – Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura – N Engl J Med 2007; 357: 2237-47.