Romiplostim

Púrpura Trombocitopènica Idiopàtica

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 10/12/2009 Codi 20/09

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud:
Servei: Hematologia i Oncologia Pediàtriques
Justificació de la sol·licitud: Avantatges en eficàcia i seguretat de romiplostim.
Data recepció de la sol·licitud: 27-07-09
Autors: María Eugenia Palacio, Juan Carlos Juárez i Lourdes Girona.

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Romiplostim
Nom comercial: Nplate® ®
Laboratori: AMGEN
Grup terapèutic. Antihemorràgics Codi ATC: B02BX04
Via d'administració: Subcutània
Dispensació: Ús hospitalari (medicament orfe)
Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVP amb IVA (€)	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Nplate® 250mcg pols sol. injectable	1 vial	6621172	674.35 €	626.60 €
Nplate® 500mcg pols sol. injectable	1 vial	6621189	1300.95 €	1253.20 €

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

Romiplostim és una proteïna estimulant de la trombopoesis (cos peptídic) que s'uneix i activa el receptor humà de la trombopoetina (TPO) encara que no té una homologia de seqüència amb la TPO endògena.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

EMEA i AEMPS: 04/02/2009[1]

- Pacients adults esplenectomitzats amb Púrpura Trombocitopènica Immune (idiopàtica) (PTI) crònica que són refractaris a altres tractaments (per exemple, corticosteroides, immunoglobulines).
- Segona línia de tractament en pacients adults no esplenectomitzats en què la cirurgia estigui contraindicada.

FDA: 08/22/2008[2]
Tractament de la trombocitopènia en pacients amb PTI que han tingut una resposta insuficient al tractament amb corticosteroides, immunoglobulines o esplenectomia. S'ha d'utilitzar en pacients en els que el grau de trombocitopènia i la condició clínica augmenten el risc de sagnat.

No té la indicació en població pediàtrica.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració[1]

Posologia
Romiplostim s'ha d'administrar un cop a la setmana via subcutània. La dosi inicial és 1µg/kg (pes corporal real) i s'ha d'augmentar en increments de 1µg/kg fins que el pacient assoli un recompte plaquetari ≥ $50x10^9$/L (dosi màx setmanal 10µg/kg). Posteriorment els recomptes plaquetaris s'han d'avaluar mensualment.

Ajustar la dosi de la següent manera:

Recompte de plaquetes ($x10^9$/L)	Acció
<50	Augmentar la dosi setmanal a 1 µg/kg
>200 durant dues setmanes consecutives	Disminuir la dosi setmanal a 1 µg/kg
>400	No administrar; continuar avaluant el recompte plaquetari setmanalment. Després que el recompte plaquetari hagi baixat a <$200x10^9$/L, reiniciar l'administració amb una dosi reduïda setmanal a 1 µg/kg.

Forma de preparació i forma d'administració
Ambdós presentacions, Nplate® 250 µg i Nplate® 500 µg, es presenten en forma de pols que s'han de reconstituir amb 0,72 ml i 1,2 ml d'API, respectivament. S'ha d'utilitzar una xeringa amb graduacions de 0,01 ml. S'administra per via subcutània.

Interrupció del tractament
Si després de quatre setmanes de tractament a la major dosi setmanal de 10 µg/kg, el recompte plaquetari no augmenta fins a un nivell suficient que eviti hemorràgies clínicament rellevants.

3.4 Farmacocinètica[1]

Absorció: La Cmax es va obtenir després de 7-50 hores (mitjana de 14 hores). Els nivells plasmàtics presenten una relació inversa amb els recomptes plaquetaris.

Distribució: El Vd de romiplostim després de la seva administració intravenosa va baixar de manera no lineal i això està en línia amb la fixació intervinguda per cèl·lules diana (megacariòcits i plaquetes) de romiplostim, que es pot saturar quan s'administren les dosis més altes.

Eliminació: La t ½ oscil·la entre 1 i 34 dies (mitjana, 3,5 dies).

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

No procedeix. Es tracta d'un nou medicament per cobrir un buit terapèutic existent en l'actualitat, amb un nou mecanisme d'acció que pretén estimular la trombopoesi que es troba disminuïda en pacients amb PTI refractària, en lloc d'evitar la destrucció de plaquetes com feien els tractaments existents en l'actualitat com corticosteroides (prednisona, dexametasona), immunoglobulina, esplenectomia, rituximab, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, danazol, azatioprina ...

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

L'avaluació de l'eficàcia es basa en els resultats de dos assaigs clínics en fase III pivotals[3,4] (taules 1 i 2) i en un estudi en fase d'extensió que segueix en marxa en l'actualitat[3,5] (taula 3)

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula 1. Estudi 20030105. Pacients amb PTI esplenectomitzats.

-Nº de pacients: 63
-Disseny: Aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo. Després de 24 setmanes, el tractament se suspèn i els recomptes plaquetaris es van monitoritzar durant les setmanes 26 a 36. Els pacients surten de l'estudi si el seu recompte plaquetari descendeix per sota de $50x10^{-9}$ plaquetes /L o en arribar la setmana 36.
-Tractament grup actiu i tractament grup control: Els pacients van ser assignats aleatòriament en una proporció 2:1 per a rebre una dosi de inici de 1 µg/kg de romiplostim o placebo. La dosi es va ajustar per mantenir els recomptes plaquetaris entre $50\text{-}200x10^{9}$/L.
-Criteris de inclusió: Pacients adults amb diagnòstic de PTI d'acord amb les guies de la Societat Americana d'Hematologia, esplenectomizats 4 setmanes o més abans de l'entrada en l'estudi, haver completat al menys un tractament previ per a la PTI, pacients amb més de 60 anys havien de tenir un diagnòstic de PTI amb biòpsia de medul·la òssia, mitjana de recompte plaquetari en tres determinacions durant la fase de reclutament i screening inferior o igual a $30x10^{9}$ plaquetes/ L.
-Criteris de exclusió: Creatinina > 2 mg/ dL, bilirubina superior a 1,5 vegades el rang normal, hemoglobina < 9 g/ dL, alteracions de la medul·la òssia no pròpies de la PTI, càncer actiu encara que es van permetre pacients amb història antiga (> de 5 anys) de carcinoma basocel·lular o carcinoma cervical in situ, pacients en tractament actiu per PTI exceptuant corticoides, azatioprina, danazol administrats de manera fixa (es va excloure específicament a aquells pacients amb tractament previ de immunoglobulines endovenoses en les 2 setmanes prèvies al screeining, rituximab en qualsevol indicació en les 14 setmanes prèvies, qualsevol factor de creixement hematopoètic en les 4 setmanes anteriors, qualsevol agent alquilant en les 8 setmanes anteriors).
-Pèrdues: Cap
-Tipus d'anàlisis: intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	***Placebo (n=21)***	***Romiplostim (n=42)***	***RAR***	***NNT***	***P***
Resposta plaquetar duradora*	0%	38,1%	38,1% (23,4 - 52,8)	3 (2 – 5)	0,0013
Resposta plaquetar global (duradora i transitòria)**	0%	78,6%	78,6% (66,2 - 91,0)	2 (2 – 2)	<0,0001
Porció de pacients que van requerir medicació de rescat***	57,1%	26,2%	31,0% (55,9 - 6,0)	4 (2-17)	<0,0001
Resposta duradora amb una dosi estable****	0%	31%	31,0% (17,0 - 44,9)	4 (3 - 6)	<0,0001
Número de setmanes amb resposta plaquetar)*****	0,2	12,3	-	-	-

* Resposta plaquetar duradora, aquella en la qual es van aconseguir recomptes plaquetaris ≥ $50x10^{-9}$ plaquetes/L durant 6 o més setmanes en les últimes 8 setmanes de tractament (setmanes 18-25).
** Respuesta plaquetar global (duradora o transitòria), es va definir com la consecució de respostes plaquetaris duradores o transitòries. Resposta plaquetar transitòria, aquella en la qual es van aconseguir recomptes plaquetaris ≥ $50x10^{-9}$ plaquetes/L durant 4 o més setmanes durant les setmanes d'estudi 2-25, però sense resposta plaquetar duradora.
*** Porció de pacients que van requerir medicació de rescat, qualsevol tractament administrat per augmentar el recompte de plaquetes.
**** Respost plaquetar duradora amb dosi estable, aquella resposta aconseguida amb una diferència de +/- 1 µg/kg durant les últimes 8 setmanes de tractament.
***** Número de setmanes amb resposta plaquetar, número de setmanes amb recomptes plaquetaris ≥ $50x10^{-9}$ plaquetes/L el dia de la dosi de les setmanes 2-25 del estudi.

Taula 2. Estudi 20030212. Pacients amb PTI no esplenectomitzats.

-Nº de pacients: 62
-Disseny: El mateix que a l'estudi 20030105.
-Tractament grup actiu i tractament grup control: El mateix que l'estudi 20030105.
-Criteris de inclusió: Els mateixos que a l'estudi 20030105 però els pacients no estan esplenectomitzats.
-Criteris de exclusió: Els mateixos que a l'estudi 2003015 però s'exclouen els pacients esplenectomitzats.
-Pèrdues: Cap
-Tipus d'anàlisis: intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	*Placebo (n=21)*	*Romiplostim (n=41)*	*RAR*	*NNT*	*p*
Pacients amb resposta plaquetar duradora*	4,8%	61,0%	56,2% (38,7 - 73,7)	2 (2 – 3)	<0,0001
Resposta plaquetar global (duradora i transitòria)*	14,3%	87,8%	73,5% (55,5 - 91,5)	2 (2 – 2)	<0,0001
Porció de pacients que van requerir medicació de rescat*	61,9%	17,1%	44,8% (68,6 - 21,1)	3(2-5)	<0,0004
Resposta duradora amb una dosi estable*	0%	51,2%	51,2% (35,9 - 66,5)	2(2-3)	<0,0001
Número de setmanes amb resposta plaquetar*	1,3	15,2	-	-	-

* Veure taula 1

Taula 3. Estudi 20030213. Estudi Fase d'Extensió a llarg termini*.

*Els pacients provenen d'altres estudis clínics amb romiplostim, incloent els assaigs clínics pivotals descrits anteriorment.

-Nº de pacients: 142
-Disseny: Assaig clínic multicèntric, obert d'extensió a llarg termini, que segueix en marxa en l'actualitat.
-Pauta del tractament: Dosi setmanal inicial segons darrera dosi de l'estudi previ (els pacients que havien rebut placebo iniciaven amb la dosis de 1 µg/kg). Es van fer ajustaments fins a 10 µg/kg per mantenir recomptes de plaquetes 50-250x10^9/µL. Es permetien reduccions en els tractaments concomitants permesos quan el recompte de plaquetes era >50x10^9/µL i l'ús de tractaments de rescat. Els pacients amb dosis estable durant 4 setmanes podien autoadministrar-se el fàrmac.
-Criteris de inclusió: Pacients amb PTI provinents d'altres estudis del desenvolupament clínic amb romiplostim.
-Criteris de exclusió: trastorns de la medul·la òssia, càncer actiu, si feia menys de 4 setmanes que havien participat en un assaig d'un medicament en investigació o si feia menys de 4 setmanes de l'última administració d'agents alquilants.
-Pèrdues: 31
-Tipus d'anàlisis: Seguiment fins a 156 setmanes (mitjana 69 setmanes).

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	*Resultat grup tractat (n=142)*	*Complicacions/ reaccions adverses*
Resposta plaquetar >50x10^9/µL i ≥ doble del valor basal en qualsevol visita, sense tractament de rescat en 8 setmanes prèvies.	87% (124)	Efectes adversos més freqüents: Mal de cap, nasofaringitis, contusió i fatiga. En general, els esdeveniments adversos van ser lleus o moderats. Esdeveniments adversos greus en un 9% del pacients (13/142). Depòsits de reticulina a la medul·la òssia en 8 pacients, esdeveniments trombòtics o tromboembòlics en 7 pacients i anticossos neutralitzants transitoris en 1 pacient però no va empitjorar la trombocitopènia. La incidència real dels dipòsits de reticulina a la medul·la òssia es desconeix ja que no es van fer biòpsies de forma sistemàtica. La incidència dels esdeveniments hemorràgics va disminuir a llarg termini, d'un 42% a les primeres 24 setmanes de tractaments fins a un 20% de les setmanes 72 a 96.
Resposta plaquetar desprès de la primera dosi (>50x10^9/µL i ≥ doble del valor basal sense comptar els pacients amb tractament de rescat en les 8 setmanes prèvies).	30% (43)	
Resposta plaquetar desprès de la tercera dosi (>50x10^9/µL i ≥ doble del valor basal, sense comptar els pacients amb tractament de rescat en les 8 setmanes prèvies).	51% (72)	
Mediana del % de setmanes amb resposta plaquetar.	78% (rang: 2-100%)	
Pacients que requereixen tractaments de rescat.	36% (51)	
Pacients que discontinuen o redueixin >25% la dosi de la medicació concomitant per a la PTI.	84% (rang: 71.8-97%) (27/32 amb medicació concomitant bassal)	

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

-No hi ha dades publicades en població pediàtrica. A un estudi que s'ha fet en nens, encara no publicat, sembla ser que el tractament amb romiplostim és ben tolerat, eficaç i sense diferencies de seguretat comparat amb adults[6]. Actualment s'estan reclutant pacients pediàtrics per un assaig clínic[7].
-No es pot obtenir una conclusió definitiva pel que fa a la reducció d'esdeveniments hemorràgics amb romiplostim, variable d'eficàcia clínica realment rellevant, ja que aquestes dades de seguretat han estat obtingudes després de l'avaluació post-hoc dels assaigs clínics.
-Les dades de seguretat a llarg termini són limitades.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

Recentment s'han publicat diverses revisions sistemàtiques en les quals s'avalua romiplostim com a nou agent terapèutic pel tractament de PTI[8-10].

Nurden i col[8] conclouen que remoplostim és comparable a altres teràpies per a la PTI, lo que suggereix el paper clau que té la producció plaquetar en el tractament d'aquesta patologia. Consideren que romiplostim és una nova opció terapèutica per millorar la qualitat de vida del pacient, encara que no s'hagi demostrat que curi la malaltia. Recomanem utilitzar-ho en pacients en que ha fracassat altres tractaments incloent la esplenectomia i en altres pacients pot fer-se servir amb objecte de retardar (i possiblement evitar) l'esplenectomia.
En quant a la seguretat del fàrmac consideren que ja moltes qüestions sense resoldre, com són si l'ús a llarg termini podria donar lloc a la aparició d'anticossos antiplaquetaris, de immunotolerància i risc de trombosi. A més a més com és un factor de creixement hematopoiètic si podria afavorir la progressió de tumors.

Perreault i col[9] concloent que romiplostim s'hauria d'utilitzat per tractar la PTI crònica en pacients que no han respost als corticosteroides, immunoglobulines o esplenectomia, però que encara que és ben tolerat i que aquests consideren que millora la seva qualitat de vida, els riscos associats amb l'ús a llarg termini són desconeguts. A més a més es necessari un tractament continuat ja que els recomptes plaquetaris descendeixen quan es deixa d'administrar el fàrmac. Consideren que la esplenectomia proporciona respostes duradores en un elevat percentatge de pacients per lo que es considera una bona alternativa per a pacients sense risc quirúrgic o infecciós. Aquesta conclusió concorda amb la de l'informe EPAR en la qual es considera que la esplenectomia és una opció potencialment curativa i modificadora del curs de la malaltia per la qual cosa únicament s'ha aprovat la indicació a la Unió Europea en pacients refractaris a l'esplenectomia o en aquells en els quals l'esplenectomia està contraindicada.

Ipema i col[10] concloent que romiplostim té un lloc en la teràpia en pacients amb PTI refractaris a altres tractaments, inclosa l'esplenectomia, i que el benefici clínic observat ha de valorar-se conjuntament amb el risc d'efectes adversos, el cost de la teràpia, i la manca de dades a llarg termini. Els autors consideren que els resultats d'eficàcia als assaigs pivotals s'ha d'interpretar amb certa cautela a causa de la influència de la medicació concomitant, se'ls va permetre augments en les dosis durant el període de tractament, però el nombre de pacients que van requerir-ho no es va informar. A més a més hi ha que tenir en compte que la duració dels assaigs va ser curta.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Als estudis realitzats fins a la comercialització, els efectes adversos més freqüents són el mal de cap, la fatiga, l'epistaxi, les artràlgies i les petèquies. Els més greus són el sagnat, els esdeveniments tromboembòlics, las anormalitats de la medul·la òssia amb el increment de la reticulina medul·lar, les neoplàsies i el potencial efecte inmunogènic associat a totes les proteïnes biològiques.

A la taula adjunta s'exposa la incidència comparada d'efectes adversos. Les dades descrites a la taula reflecteixen l'exposició del romiplostim en 125 pacients amb PTI inclosos en els estudis en fase III.[3,4]

Referència: Informe EPAR de la EMEA					
Incidència comparada dels efectes adversos observats en els estudis en fase III. S'han seleccionat aquells efectes adversos amb una incidència en alguna de les branques sigui superior al 10%.					
Resultats de seguretat					
Variable de seguretat avaluada en el estudi	***Placebo (n=41)***	***Romiplostim (n=84)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Risc Absolut *	***P***	***NNH o NND (IC 95%)****
Mal de cap	32 %	*35 %*	-	-	
Fatiga	29 %	*33 %*	-	-	
Epistaxis	24 %	*32 %*	-	-	
Artràlgia	20 %	*26 %*	-	-	
Contusió	24 %	*25 %*	-	-	
Petèquies	22 %	*17 %*	-	-	
Diarrea	15 %	*17 %*	-	-	
Infecció tracte respiratori superior	12 %	*17 %*	-	-	
Somnolència	0 %	*17 %*	16,7% (8.7-24.6)	<0.05*	7 (5-12)
Insomni	7 %	*16 %*	-	-	
Miàlgies	*2 %*	*14 %*	11,9% (3.1-20.7)	<0.05*	9 (5-33)
Mal d'esquena	*10 %*	*13 %*	-	-	
Nàusees	*10 %*	*13 %*	-	-	
Dolor a extremitats	*5 %*	*11 %*	-	-	
Tos	*17 %*	*12 %*	-	-	
Ansietat	*15 %*	*11 %*	-	-	
Sagnat gingival	*12 %*	*11 %*	-	-	
Dolor abdominal	*0 %*	*11 %*	10,7% (4.1-17.3)	<0.05*	10 (6-25)
Nasofaringitis	*17 %*	*8 %*	-	-	
Equimosis	*15 %*	*7 %*	-	-	
*No es proporcionen					

Durant el desenvolupament clínic de romiplostim en la incidència de pacients amb PTI es van observar 8 **morts** (2.5%) en el grup de romiplostim i 3 morts (6.5%) en pacients tractats amb placebo. Una de les morts per anemia aplàsica en el grup de romiplostim es va considerar relacionada amb el tractament[3].

En els estudis en fase III es va observar un menor nombre **d'esdeveniments hemorràgics** de grau 2 o superior (15% amb romiplostim enfront de 34% amb placebo), amb una diferència que va resultar estadísticament significativa [OR de 0,35 (IC 95% 0 , 14 - 0,85)]. Es va observar una relació inversa entre el recompte de plaquetes i els esdeveniments hemorràgics. Però, els autors de l'informe EPAR conclouen que no es pot obtenir una conclusió definitiva pel que fa a la reducció d'esdeveniments hemorràgics amb romiplostim, variable d'eficàcia clínica realment rellevant, ja que aquestes dades de seguretat han estat obtingudes després de l'avaluació post-hoc dels assaigs clínics.[3]

Es van observar **esdeveniments tromboembòlics** a 13 de 219 (5,9%) pacients en tractament amb romiplostim, dels quals 10 esdeveniments en 7 pacients es van considerar relacionats amb el fàrmac[3].

A 9 de 219 (4,1%) pacients en tractament amb romiplostim es van observar **anormalitats de la medul·la òssia** (deposició de reticulina en la medul·la òssia). No hi va haver anormalitats en el grup de placebo. Les biòpsies de moll d'os es van analitzar sistemàticament només en l'estudi d'extensió. En aquest estudi, un pacient va tenir un augment lleu de reticulina. Hi va haver un cas d'anèmia aplàsica probablement relacionat amb el tractament[3].

Quant a la **immunogenicitat** de romiplostim, aquesta hauria d'estar minimitzada ja que la molècula no té seqüències homòlogues a les de la trombopoetina endògena. La formació d'anticossos es va avaluar en 235 pacients que van rebre romiplostim. En un únic pacient en tractament amb romiplostim es van identificar anticossos neutralitzants, que es van negativitzar 4 mesos després de la seva identificació en la setmana 79[3].

Durant els estudis en fase III 7 pacients van desenvolupar **insuficiència renal**. No s'ha demostrat una correlació entre romiplostim i el grau d'insuficiència renal. Es desconeix si romiplostim pot haver contribuït al deteriorament de la funció renal 6[3].

5.2. Fonts secundàries sobre seguretat

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

5.3. Precaucions d'ús en casos especials [1]

Nens i adolescents (<18 anys). No està recomanat per manca de dades sobre seguretat i eficàcia.
Insuficiència hepàtica i renal. No hi ha assaigs clínics en aquestes poblacions de pacients.
Embaràs i lactància. No es disposa de dades clíniques.
Reaparició de trombocitopènia i hemorràgia després de la finalització del tractament. Els pacients han de sotmetre a un control estricte davant un possible descens del recompte plaquetari. Si es suspèn el tractament mentre estan administrant medicaments anticoagulants o antiplaquetaris augmenta el risc de hemorràgies.
Augment de la reticulina en la medul·la òssia. Es recomana realitzar anàlisis per detectar anomalies morfològiques mòbils utilitzant un frotis sanguini perifèric i un hemograma complet abans i durant el tractament amb romiplostim.
Complicacions trombòtiques / tromboembòliques. Si els recomptes plaquetaris estàn per sobre de l'interval normal, però la seva incidència en els assaigs clínics va ser similar entre romiplostim i placebo i no es va observar una relació amb els recomptes plaquetaris elevats.
Progressió de neoplàsies hematopoètiques existents o síndromes mielodisplàstiques (SMD). Hi ha una preocupació teòrica sobre el fet que els estimuladors del receptor de la TPO podrien estimular la progressió de neoplàsies hematopoètiques o SMD existents.
Pèrdua de resposta a romiplostim. Una pèrdua de resposta o la incapacitat de mantenir una resposta plaquetària amb el tractament amb romiplostim dins de l'interval de dosis recomanat, ha de motivar la recerca dels factors causals incloent la immunogenicitat i l'augment de reticulina a la medul·la òssia.

Efectes de romiplostim sobre els glòbuls vermells i blancs. Hauria de considerar-se la monitorització d'aquests paràmetres ja que s'han observat alteracions en el recompte de glòbuls vermells (disminució) i blancs (increment) en assaigs toxicològics no-clínics (rates i micos) però no en pacients amb PTI.

***Contraindicacions*:** Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients o a les proteïnes derivades d'E coli.

Interaccions amb altres medicaments: No s'han realitzat estudis d'interaccions.

6. ÀREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament/ setmana i cost tractament/ anual.

A continuació s'indica el cost per tractament setmanal i el cost del tractament anual, suposant un pes inicial del pacient de 75 Kg i una durada de tractament de 52 setmanes. S'administra una dosi a la setmana. Els càlculs s'han realitzat tenint en compte que després de la reconstitució de Romiplostim, l'estabilitat química i física és de 24 hores a 25 ºC, protegit de la llum, de manera que no podrem fer els càlculs econòmics segons dosi ja que en cada setmana s'utilitzarà un vial nou.

	Dosificació setmanal (µg/setmana)	Cost/ setmana	Cost tractament/ 52 setmanes
Esplenectomitzats	3 µg/Kg x 75 Kg = 225	626.60 €	32583.2 €
No esplenectomitzats	2 µg/Kg x 75 Kg = 150		

Nota: Càlculs realitzats amb PVL amb IVA (Nplate® 250µg = 626.60€ i Nplate® 500µg = 1253.20€)
Teràpia de referència: S'ha fet servir la dosi mitja dels assaigs pivotals: 2 µg/Kg en pacients no esplenectomitzats i 3 µg/Kg en pacients esplenectomitzats.
Durada de tractament: 52 setmanes (1 any).
Cal tenir en compte variacions en la dosificació del tractament en funció del recompte plaquetar que repercuteixen en el cost final del tractament. A més el nombre de vials utilitzats per ajustar les diferents dosis requerides. (Presentacions de Nplate® de 250 µg i 500 µg).

El cost anual per pacient depèn de la dosi i del pes del pacient, considerant una dosi entre 2-3 µg/Kg i un pes de 75 Kg, el cost anual ascendeix a 32583.2€ (amb aquetes dosis i pes es faria servir un vial de 250 µg a la setmana). En cas que s'hagués d'utilitzar un vial de 500 µg a la setmana el cost anual seria de 65166.4€.

En pediatria, amb la meitat de pes que un adult (30 kg), el cost anual es reduiria en un 50%.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Romiplostim és un fàrmac innovador pel tractament de la PTI. Les dades disponibles a l'evidència mostren que augmenta els recomptes plaquetaris en pacients refractaris a altres tractaments i que millora la seva qualitat de vida. Però no es pot obtenir una conclusió definitiva pel que fa a la reducció d'esdeveniments hemorràgics, variable d'eficàcia clínicament rellevant, ja que aquestes dades de seguretat han estat obtingudes després de l'avaluació post-hoc dels assaigs clínics. Cal destacar, que malgrat hi ha un estudi de seguiment a tres anys, hi ha dubtes en quant a la seguretat a llarg termini. L'EMEA considera preocupant determinats efectes adversos com són el increment de la formació de reticulina, la fibrosis medul·lar, la trombocitopènia, els esdeveniments tromboembòlics, i altres (veure apartat 5). Amb aquestes dades i sense tenir indicació a la població pediàtrica, aquest fàrmac només es pot utilitzar protocolitzat com ús compassiu.

8. BIBLIOGRAFIA

[1] Fitxa tècnica de Nplate. Disponible a www.agemed.es, accés 18 de novembre de 2009.
[2] Informe FDA. Disponible a www.fda.gov, accés 18 de novembre de 2009.
[3] Informe EPAR de la European Medicines Agency. Disponible a http://www.emea.europa.eu, accés 18 de novembre de 2009.
[4] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB i col. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
[5] Bussel JB et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood; 2009;113 (10):2161-71.
[6] Buchanan GR, Bomgaars L, Bussel JB, Nugent DJ, Gnarra DJ, Blanchette VS, Kun Nie, Eisen M and Berger D. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1/2 Study to Determine the Safety and Efficacy of Romiplostim in Children with Chronic Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura (ITP). 51st ASH Annual Meeting and Exposition.
[7] Assaig clínic Romiplostim en pediatria. Disponible a http://www.clinicaltrials.gov, accés 1/12/2009.
[8] Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. Lancet 2009;373:1562–69.
[9] Perreault S, Burzynski J. Romiplostim: A novel thrombopoiesis-stimulating agent. Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66:817-24.
[10] Ipema HJ, Jung MY, Lodolce AE. Romiplostim Management of Immune Thrombocytopenic Purpura. Ann Pharmacother 2009;43:914-9.