



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006, D.G.R. 2330/2008 e D.G.R. 2129/2010)

Documento PTR n.124 relativo a:

ROMIPLOSTIM

Gennaio 2011
Aggiornamento Luglio 2011

Romiplostim

Indicazioni registrate

Il romiplostim è indicato in pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).

Il romiplostim può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non-splenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato¹.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Attualmente, i farmaci autorizzati in Italia per la PTI sono l'azatioprina (PTI refrattaria), i corticosteroidi (es. prednisone) e le immunoglobuline umane normali. La splenectomia può risultare utile in alcuni pazienti.

Anche altri farmaci, tra cui ciclofosfamide, vincristina, ciclosporina, danazolo, rituximab e acido tranexamico² sono stati studiati nei casi refrattari ma al momento non sono autorizzati per questa indicazione.

Inquadramento della patologia

La porpora trombocitopenica idiopatica, conosciuta anche come porpora trombocitopenica autoimmune o morbo di Werlhof, è una malattia autoimmunitaria acquisita caratterizzata da piastrinopenia dovuta a distruzione periferica delle piastrine mediata da anticorpi. Anche la ridotta produzione di piastrine potrebbe avere un ruolo nella malattia. La fascia di età più colpita è tra i 20 e i 40 anni (rapporto maschi/femmine di 3:1). All'esordio possono comparire ematomi, metrorragie, epistassi o gengivorragie; le manifestazioni più gravi come le emorragie cerebrali sono rare³.

Meccanismo d'azione

Il romiplostim è una proteina di fusione Fc-peptide (*peptibody*) che, legandosi al recettore per la trombopoietina, agisce come segnale ed attiva la via trascrizionale intracellulare stimolando lo sviluppo dei megacariociti, con conseguente produzione di piastrine.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia e la sicurezza del romiplostim sono state valutate in due studi clinici (studio 20030105 e studio 20030212)⁴ della durata di 6 mesi, controllati verso placebo, in doppio cieco, in pazienti adulti (≥ 18 anni) affetti da PTI e che avevano completato almeno un trattamento prima di iniziare lo studio. I criteri di eleggibilità, così come gli endpoint utilizzati, sono stati gli stessi per entrambi gli studi, l'unica differenza rilevante consisteva nella presenza (studio 20030105) o assenza (studio 20030212) di splenectomia. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta piastrinica duratura (conta delle piastrine $\geq 50 \times 10^9/l$) per almeno 6 delle ultime 8 settimane di terapia, senza aver fatto ricorso a farmaci di salvataggio (è stata definita "terapia di salvataggio" qualsiasi terapia somministrata con lo scopo di aumentare la conta piastrinica, incluso l'aumento di una terapia per la PTI già in corso). I risultati di entrambi gli studi sono riportati nella Tabella 1.

I pazienti sono stati randomizzati (rapporto 2:1) a ricevere una singola iniezione sottocutanea alla settimana per 24 settimane. Coloro che al momento dell'arruolamento ricevevano terapie per la PTI potevano continuare a riceverle anche durante lo studio. In particolare, 21 pazienti non splenectomizzati e 18 splenectomizzati hanno ricevuto altri farmaci oltre al romiplostim (soprattutto corticosteroidi).

Studio 20030212 (pazienti non splenectomizzati)

Lo studio 20030212 ha valutato pazienti non splenectomizzati (41 in trattamento con il romiplostim e 21 con il placebo) che avevano avuto una risposta inadeguata o erano intolleranti a terapie precedenti. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 trattamenti (intervallo 1-7) per la PTI prima di entrare nello studio e presentavano una conta piastrinica mediana di $19 \times 10^9/l$.

Un maggior numero di pazienti non splenectomizzati in terapia con il romiplostim rispetto al placebo è stato in grado di ridurre la dose o interrompere le terapie concomitanti per la PTI (73% vs 50%, rispettivamente).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Studio 20030105 (pazienti splenectomizzati)

Lo studio 20030105 ha valutato pazienti splenectomizzati (42 in trattamento con il romiplostim e 21 con il placebo) che continuavano a presentare trombocitopenia nonostante l'intervento. Oltre alla splenectomia, i pazienti avevano ricevuto una mediana di 6 trattamenti (intervallo 3-10) per la PTI prima di entrare nello studio e la loro conta piastrinica mediana era pari a $14 \times 10^9/l$.

Tutti i pazienti splenectomizzati in trattamento con il romiplostim sono stati in grado di ridurre la dose o interrompere le terapie concomitanti per la PTI (contro il 17% del braccio trattato con placebo).

Studio	Romiplostim	Placebo	Valore di p
20030212	61,0% (25/41)	4,8% (1/21)	$p < 0,0001$
20030105	38,1% (16/42)	0% (0/21)	$p = 0,0013$

Per entrambi gli studi, non si è osservata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di sanguinamenti tra i due bracci di trattamento.

Attualmente è in corso uno studio per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo a lungo termine (fino a 156 settimane) della terapia settimanale con il romiplostim in pazienti con PTI cronica splenectomizzati e non-splenectomizzati. Si tratta di uno studio multicentrico, a braccio singolo, in aperto, di estensione dei due studi di fase III descritti precedentemente.

Costo

Il prezzo *ex-factory* di una confezione è pari a 1.205,00 € (IVA esclusa)⁵. In un adulto dal peso di 70 Kg, il costo annuo del trattamento con romiplostim è di 28.275 €.

Sicurezza

L'incidenza complessiva di ADR nei pazienti trattati col romiplostim è stata del 91,5%. Tra gli eventi avversi più comuni sono state segnalate cefalea (19% con romiplostim vs 7,3% con placebo), mialgia (8,3% vs 0%), fatica (6% vs 2,4%), artralgia (6% vs 0%) ed epistassi (32,1% vs 24,4%). L'8,5% dei pazienti trattati con il romiplostim ha manifestato eventi avversi gravi.

I principali rischi connessi all'uso del romiplostim sono: formazione di reticolina (con possibilità di deposito nel midollo osseo e possibile comparsa di fibrosi), trombocitemia, eventi tromboembolici, neoplasie e sanguinamenti dovuti a mancanza di efficacia e immunogenicità (che può insorgere con l'impiego di qualsiasi proteina terapeutica). Per quanto riguarda la reticolina, il suo aumento sembra essere determinato dalla stimolazione del recettore per la trombopoietina, con conseguente aumento dei megacariociti nel midollo osseo e rilascio di citochine.

Alcune considerazioni del CHMP (vedasi EPAR):

- i sanguinamenti avrebbero dovuto essere considerati endpoint secondari di efficacia, mentre sono stati inseriti nella sezione relativa alla sicurezza.
- alcuni aspetti andrebbero approfonditi prendendo in considerazione una popolazione maggiore, in particolare: aumento della reticolina, fibrosi del midollo osseo, trombocitemia, eventi tromboembolici, tumori, immunogenicità ed effetti sulla funzione renale.

Conclusioni

Il romiplostim ha ricevuto la designazione di farmaco orfano per il trattamento della porpora trombocitopenia idiopatica (autoimmune) il 27 maggio 2005 (EU/3/05/283).

Gli studi clinici a sostegno di questa nuova molecola presentano alcuni importanti limiti metodologici, primo fra tutti la scelta di un endpoint di efficacia, quale l'aumento della conta piastrinica, che non consente di stabilire se il farmaco determini benefici in termini di sopravvivenza. A ciò si aggiunge un profilo di sicurezza molto incerto (vedasi paragrafo Sicurezza). Tuttavia, trattandosi di un farmaco destinato ad una condizione rara come la PTI, potenzialmente

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

fatale e in cui le alternative terapeutiche sono limitate, la CRF decide di inserire il romiplostim in PTR e raccomanda di prescrivere il farmaco compilando la scheda AIFA informatizzata di arruolamento, che indica i pazienti eleggibili, e la scheda di follow-up pubblicate sul sito <http://monitoraggiofarmaci.agenziafarmaco.it>, categoria farmaci orfani. Si raccomanda di controllare periodicamente la conta piastrinica anche in assenza di farmaco. Per maggiori dettagli, si rinvia alla nota informativa importante pubblicata sul portale dell'AIFA nel mese di dicembre 2010⁶.

Bibliografia

1. Nplate. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Guida all'uso dei farmaci. Agenzia italiana del farmaco. Accesso del 6.12.2010.
3. Informazioni Sui Farmaci - numero 4/2010.
4. European Medicines Agency Procedure No. EMEA/H/C/942.
5. Gazzetta Ufficiale n. 202 del 30.08.10, Supplemento ordinario n. 210, pag. 103.
6. Nota Informativa Importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per ROMIPLOSTIM (Nplate), dicembre 2010.

Documento approvato nella seduta della CRF del 13 gennaio 2011
Aggiornamento approvato nella seduta CRF del 14 Luglio 2011