



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

***Romiplostim
Eltrombopag***

***Nella porpora trombocitopenica immunitaria
(PTI) idiopatica***

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazioni d'uso n. 12
Settembre 2011

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Premessa

Il trattamento della Porpora Trombocitopenica Idiopatica prevede l'impiego di corticosteroidi ed Immunoglobuline (IVIg) ed anti-D in prima linea. I trattamenti di seconda linea prevedono l'impiego di una moltitudine di approcci terapeutici: splenectomia che produce lunghe remissioni 60-80% a 5-6 anni (Schwartz J et Al. Am J Hematol 2003;72:94-98), azatioprina, ciclosporina, rituximab (attualmente incluso nella Legge 648 per questa indicazione), danazolo, dapsone oltre a romiplostim e ad eltrombopag.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Romiplostim

Nplate® è indicato in 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.

Eltrombopag

Revolade® è indicato in pazienti adulti affetti da **porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica)** cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono **refrattari ad altri trattamenti** (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline).

Revolade® 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.

Entrambi designati da EMA come farmaci orfani

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito Clinico 1

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline), è raccomandabile l'impiego di **romiplostim**?

Raccomandazione

Negativa
debole

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati**, refrattari ad altri trattamenti, il romiplostim, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità molto bassa ★☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Quesito Clinico 2

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, è raccomandabile l'impiego di **romiplostim**?

Raccomandazione

Negativa*

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, il romiplostim, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità molto bassa ★☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

* Il panel si è diviso equamente fra negativa debole e negativa forte

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito Clinico 3

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline), è raccomandabile l'impiego di **eltrombopag**?

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti, eltrombopag, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Quesito Clinico 4

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, è raccomandabile l'impiego di **eltrombopag**?

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, eltrombopag, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Indicatore di monitoraggio:

La malattia ha una prevalenza di 10 – 20 casi ogni 100.000/abitanti con un'incidenza di 1 – 4 casi ogni 100.000/abitanti anno.

La percentuale attesa di pazienti candidabili al trattamento con i fattori di crescita piastrinica (romiplostim o eltrombopag) in Regione Emilia-Romagna è al di sotto del 20% dei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica).

Indice

Presentazione	pag. 6
Contesto clinico	pag. 6
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 7
Raccomandazioni e indicatori di monitoraggio	pag. 10
Bibliografia	pag. 13
Appendice 1. Metodologia	pag. 10
Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi	pag. 15
Appendice 3. Tabelle delle evidenze	pag. 16

Presentazione

Il presente documento sull'utilizzo dei fattori di crescita piastrinica romiplostim ed eltrombopag, nella porpora trombocitopenica immunitaria idiopatica, fa parte di una serie di raccomandazioni *evidence-based* di alcuni nuovi farmaci onco-ematologici elaborate al fine di individuarne gli usi appropriati. I farmaci oggetto di raccomandazioni sono farmaci di recente commercializzazione il cui bilancio tra i benefici e rischi risulta non chiarito in modo definitivo, spesso a seguito del limitato numero di prove di efficacia e sicurezza.

A questo proposito la Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali ha costituito, su indicazione della commissione Regionale del Farmaco (CRF), un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, medici di medicina generale, farmacisti, medici di organizzazione e metodologi) della Regione Emilia Romagna (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Oncologici) con l'obiettivo di approfondire le valutazioni di efficacia e sicurezza su specifici farmaci individuati dalla CRF. La CRF definisce i farmaci che necessitano di approfondimenti o della definizione di raccomandazioni da parte del Panel GReFO rispetto a farmaci che vengono immediatamente inseriti nel Prontuario regionale.

Il Panel GReFO ha proceduto alla formulazione delle raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte, in alcuni casi le raccomandazioni sono state suddivise anche per sottogruppi di pazienti per rispondere alle reali necessità cliniche. Per la formulazione delle raccomandazioni, è stato applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente che definisce in una prima fase la qualità delle evidenze e il rapporto fra i benefici e i rischi per giungere successivamente alla forza delle raccomandazione.

Infine, al Panel GReFO è stato chiesto di definire criteri e indicatori di uso atteso dei farmaci oggetto di raccomandazione sia come strumenti per il monitoraggio della aderenza alle raccomandazioni sia per una definizione indicativa del numero di pazienti in trattamento.

L'impegno assunto dal Panel GReFO è di produrre raccomandazioni in un tempo relativamente breve (indicativamente 3-4 mesi per ogni farmaco) al fine di essere tempestivi nella definizione del ruolo nella pratica clinica di farmaci potenzialmente innovativi.

Contesto clinico

Il trattamento della Porpora Trombocitopenica Idiopatica prevede l'impiego di corticosteroidi ed Immunoglobuline (IVIg) ed anti-D in prima linea. I trattamenti di seconda linea prevedono l'impiego di una moltitudine di approcci terapeutici: splenectomia che produce lunghe remissioni 60-80% a 5-6 anni (Schwartz J et Al. Am J Hematol 2003;72:94-98), azatioprina, ciclosporina, rituximab (attualmente incluso nella Legge 648 per questa indicazione), danazolo, dapsone oltre a romiplostim e ad eltrombopag.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Romiplostim

Nplate® è indicato in pazienti adulti affetti da porpora **trombocitopenica immunitaria (idiopatica)** cronca (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.

Eltrombopag

Revolade® è indicato in pazienti adulti affetti da **porpora trombocitopenica immunitaria** (idiopatica) cronca (PTI) **splenectomizzati** che sono **refrattari ad altri trattamenti** (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline).

Revolade® 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.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corti-costeroidi, immunoglobuline), è raccomandabile l'impiego di **romiplostim**?

Quesito Clinico 2

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, è raccomandabile l'impiego di **romiplostim**?

Evidenze disponibili: Romiplostim

Gli studi randomizzati e controllati, di fase III, disponibili per romiplostim sono 3 di cui due riportati in una pubblicazione unica data la similitudine del disegno di studio e della popolazione studiata (Kuter, *Lancet* 2008 e Kuter, *N Eng J Med* 2010).

Kuter DJ et Al. (*Lancet* 2008)

I due studi in doppio cieco, double dummy, valutano l'efficacia e la sicurezza di romiplostim (1 mcg/kg/sett. per via sottocutanea fino a raggiungimento di una conta piastrinica da 5 a 200 x 10⁹/L) rispetto a placebo in due popolazioni di pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica: splenectomizzati e non splenectomizzati per un totale di 125 pazienti. Entrambi gli studi hanno come esito principale la risposta piastrinica duratura (mantenimento della conta piastrinica (≥ 50x10⁹ /L) per almeno 6 settimane). L'esito è stato raggiunto nel 38% dei pazienti splenectomizzati trattati con romiplostim rispetto a nessun effetto nel gruppo placebo; anche fra i pazienti non splenectomizzati l'effetto è stato raggiunto per 25% nel gruppo romiplostim e per un 5% nel gruppo placebo. Gli eventi avversi, presentati in modo cumulativo tra i due studi, sono risultati sovrapponibili nei due bracci di trattamento.

Kuter DJ et Al. (*N Eng J Med* 2010)

Il terzo e più recente studio è uno studio in aperto che valuta l'efficacia e la sicurezza di romiplostim (3 mcg/kg/sett. per via sottocutanea fino a raggiungimento di una conta piastrinica da 5 a 200 x 10⁹/L) rispetto alla terapia convenzionale su una popolazione di pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica non splenectomizzati (234 pazienti). Lo studio mostra a 52 settimane un'incidenza di fallimento di terapia più bassa nel gruppo di trattamento con romiplostim rispetto alla terapia convenzionale, rispettivamente 11% vs 30% (OR= 0.31; 95%CI: 0.15-0.61) e un'incidenza di splenectomia rispettivamente del 9% vs 36% (OR= 0.17; 95%CI: 0.08-0.35), esiti co-primari. Gli eventi avversi riportati nel corso dello studio evidenziano una minore incidenza di eventi emorragici a favore del gruppo di trattamento con romiplostim e complessivamente un minor numero di eventi avversi gravi nel gruppo di intervento rispetto a quello con terapia convenzionale.

Romiplostim				
Ref.	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
<i>Kuter et al, Lancet 2008</i>	Romiplostim s.c. 1 mcg/kg/sett (42 pz splenectomizzati; 41pz NON splenectomizzati)	Placebo (21 pz splenectomizzati; 21 pz NON splenectomizzati)	Risposta piastrinica duratura	-Risposta piastrinica transitoria; -Frequenza di risposta piastrinica (duratura+ transitoria); -Num di risposte settimanali; - Proporzione di paz che necessitano terapia rescue; -Frequenza e durata di risposta piastrinica con dose stabile di farmaco
<i>Kuter et al, NEJM 2010</i>	Romiplostim s.c. 3 mcg/kg/sett (solo pz NON splenectomizzati n. 157)	Standard of care (solo pz NON splenectomizzati n. 77)	- Incidenza di fallimento terapia - Incidenza di splenectomia	-Tempo alla splenectomia - Conta piastrinica, risposta piastrinica (>50x10 ⁹ a un controllo) -Qualità di vita -Safety end points: sanguinamenti, trasfusioni, esami di laboratorio

**Quesito
Clinico 3**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline), è raccomandabile l'impiego di **eltrombopag**?

**Quesito
Clinico 4**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, è raccomandabile l'impiego di **eltrombopag**?

Evidenze disponibili: eltrombopag

Gli studi randomizzati controllati disponibili per eltrombopag, molecola ad uso orale, agonista non peptidico del recettore per la trombopoietina, sono tre.

Busse, N Eng J Med 2007

E' uno studio di fase II, dose finding, che mostra l'incremento piastrinico con l'utilizzo di eltrombopag a 50 e 75 mg/die e un profilo di sicurezza favorevole.

Busse, Lancet 2009

Studio di fase III, randomizzato (2:1), in doppio cieco, in cui eltrombopag alla dose di 50 mg/die viene confrontato verso placebo in aggiunta alla terapia standard, per sei settimane. Sono stati randomizzati 114 pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica da almeno 6 mesi e che avevano effettuato in precedenza almeno un trattamento e con una conta piastrinica inferiore a 30.000 per μL ; circa il 39% dei pazienti era splenectomizzato al basale. La risposta piastrinica ovvero la proporzione di pazienti che ha raggiunto una conta piastrinica > 50.000 piastrine per μL al 43° giorno è stata raggiunta nel 59% dei pazienti trattati con eltrombopag e nel 16% dei pazienti trattati con placebo (OR= 9.61; 95%CI: 3,31-27,86). Gli eventi emorragici si sono verificati con minore frequenza nel gruppo eltrombopag che nel gruppo placebo sia al 43° giorno (39% vs 60% OR= 0.27; 95% CI: 0.09-0.88) che in tutto il periodo dello studio, 61% vs 49% (OR=0,49; 95% CI: 0,26-0,89). La frequenza degli eventi avversi registrati nel corso dello studio e il tasso di interruzione del trattamento per eventi avversi sono risultati sovrapponibili nei due bracci.

Eltrombopag				
Ref.	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari
<i>Busse et Al, NEJM 2007; dose-finding</i>	Eltrombopag 30 mg (30 pz) Eltrombopag 50 mg (30 pz) Eltrombopag 75 mg (28 pz)	Placebo (29 pz)	Conta piastrinica ≥ 50.000 per mm^3 al 43°gg	- Sangunamenti - Livelli di trombopoietina sierica - QoL
<i>Busse et Al, Lancet 2009;</i>	Eltrombopag 50 mg (76 pz, di cui 34 passati successivamente a 75 mg)	Placebo (38 pz)	Proporzione pz con conta piastrinica ≥ 50.000 per mL al 43° gg	- Conta piastrinica - Probabilità di rispondere durante la 2°-6° settimana - Proporzione pz con conta piastrinica ≥ 50.000 per mL al 43° gg e almeno doppio rispetto al vaselina - Incidenza di sanguinamenti - Sicurezza e tollerabilità
<i>Cheng G, Lancet 2011</i>	Eltrombopag 50 mg (135 pz)	Placebo (106 pz)	probabilità di risposta a eltrombopag vs placebo	- Conta piastrinica mediana - Proporzione pz che rispondono al 75% delle valutazioni - N. medio di settimane di risposta - N. massimo di settimane di risposta continua - Sanguinamenti - Riduzione dei trattamenti per la PTI rispetto al vaselina - Uso di terapia di salvataggio

Cheng, Lancet 2011

E' un RCT di fase III, in doppio cieco, in cui 197 pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica, diagnosticata da almeno 6 mesi e già precedentemente trattati per la stessa, vengono randomizzati, in rapporto 2:1, a ricevere eltrombopag 50 mg/die per os o placebo per un periodo di 6 mesi. Circa il 50% dei pazienti inclusi nello studio avevano ricevuto terapie concomitanti per la PTI (per 80% più di due trattamenti) ed erano splenectomizzati per circa il 35%. L'esito principale, l'odds di risposta a 6 mesi ovvero la proporzione di pazienti che a 6 mesi raggiungeva una conta piastrinica fra 50.000 e 400.000 per μL , è stato raggiunto per il 79% nel gruppo eltrombopag rispetto ad un 28% del gruppo placebo (OR= 8,2; 99% CI: 3.59-18.73). Tale risultato era indipendente dallo stato di splenectomia, dalla conta piastrinica basale o dai farmaci utilizzati al basale. Inoltre nei pazienti in trattamento con eltrombopag si è osservata una minore frequenza degli eventi emorragici clinicamente rilevanti (grado 2-4 della scala WHO) rispetto al braccio placebo (OR=0.35; 95%CI: 0.19-0.64). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i pazienti in trattamento con eltrombopag hanno riportato rispetto al gruppo placebo una maggiore incidenza di eventi tromboembolici (2% vs 0%), di aumento di ALT (7% vs 3%), di nausea (12% vs 7%) e vomito (7% vs 2%); mentre gli eventi emorragici gravi, sia in corso di trattamento che nel periodo post trattamento, si sono presentati in percentuale maggiore nel braccio placebo (eltrombopag <1% e 1%, placebo 7% e 2%).

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili secondo i criteri GRADE: romiplostim ed eltrombopag

Risk of bias

Gli studi clinici di entrambi i farmaci non hanno come end-point primario la riduzione delle manifestazioni emorragiche che è l'obiettivo terapeutico fondamentale del trattamento della Porpora Trombocitopenica Immune. Solo eltrombopag ha studi con le manifestazioni emorragiche come end point secondario. Negli studi di Romiplostim i sanguinamenti sono considerati nell'ambito della safety e non come end point di efficacia.

Trasferibilità nella pratica clinica:

Nella pratica clinica i pazienti non responders a corticosteroidi ed immunoglobuline vengono trattati con immunosoppressori (rituximab, azatioprina, ciclosporina ecc.) prima di ipotizzare un trattamento con fattori di crescita piastrinici (eltrombopag e romiplostim).

Coerenza fra studi: niente da rilevare

Stime imprecise: niente da rilevare

Rischio di mancata pubblicazione: improbabile

In conclusione:

Il Panel ha esaminato gli studi disponibili giudicando la qualità delle evidenze di **romiplostim MOLTO BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato di 3 punti:

- **2 punti** per mancanza del vero obiettivo del trattamento di questa patologia (rappresentato dalla riduzione degli eventi emorragici) tra gli end-point primari e secondari degli studi registrati;

- **1 punto** per problemi di trasferibilità alla pratica clinica in quanto gli studi registrativi contro placebo non consentono un confronto rispetto alle numerose opzioni disponibili, attualmente preferibili.

La qualità delle evidenze è stata giudicata **per eltrombopag BASSA**. Il giudizio deriva dalla valutazione complessiva degli studi disponibili, tale giudizio è stato abbassato di 2 punti:

1 punto per mancanza del vero obiettivo del trattamento di questa patologia (rappresentato dalla riduzione degli eventi emorragici) tra gli end point primari (presente solo tra quelli secondari);

1 punto per problemi di trasferibilità alla pratica clinica in quanto gli studi registrati contro placebo non consentono un confronto rispetto alle numerose opzioni disponibili, attualmente preferibili.

In conclusione gli studi su romiplostim sono stati considerati di qualità molto bassa, mentre quelli su eltrombopag di qualità bassa.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Quesito 1

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **romiplostim nei pazienti splenectomizzati**

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dalla maggior parte dei membri presenti del panel INCERTO (12 membri incerto e 2 sfavorevole).

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE** 11 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 3 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte".

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati**, refrattari ad altri trattamenti, il romiplostim, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità molto bassa ★☆☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Quesito 2

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **romiplostim nei pazienti NON splenectomizzati**

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità dai 14 membri del panel presenti INCERTO

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA**. I membri sono si sono equamente divisi fra il giudizio di "negativa debole" e di "negativa forte".

Raccomandazione

Negativa*

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, il romiplostim, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità molto bassa ★☆☆☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Quesito 3

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **eltrombopag nei pazienti splenectomizzati**

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dalla maggior parte dei membri presenti del panel INCERTO (10 membri incerto e 4 sfavorevole).

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. 13 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 1 membro ha espresso un giudizio di "negativa forte".

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **splenectomizzati** che sono refrattari ad altri trattamenti, eltrombopag, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Quesito 4

Si riportano di seguito le votazioni del panel (14 votanti presenti) del bilancio tra i benefici e i rischi e della raccomandazione sull'utilizzo di **eltrombopag nei pazienti NON splenectomizzati**

*Bilancio
Benefici rischi
INCERTO*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dalla maggior parte dei 14 membri del panel presenti INCERTO (12 membri incerto e 2 sfavorevole).

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **NEGATIVA DEBOLE**. 8 membri hanno espresso un giudizio di "negativa debole" e 5 membri hanno espresso un giudizio di "negativa forte".

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) **NON splenectomizzati**, per i quali l'intervento chirurgico è controindicato, eltrombopag, **NON dovrebbe** essere utilizzato (se non in pazienti particolari, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi incerto 😊

Motivazione e commenti/considerazioni del Panel:

Il panel ha valutato i due nuovi fattori di crescita piastrinica (romiplostim e eltrombopag) considerando i limiti metodologici degli studi (contro placebo e di breve durata) nonché la carenza di dati sugli eventi emorragici (qualità delle evidenze complessivamente molto bassa) ha giudicato il rapporto benefici/rischi come incerto e ha formulato una raccomandazione negativa riservandoli ai pazienti che non hanno risposto agli altri trattamenti disponibili (in particolare, steroidi e immunoglobuline e immunosoppressori (azatioprina, ciclosporina e rituximab)).

Il Panel ha inoltre evidenziato il fatto che si tratta di una patologia a lungo decorso e sottoposta a trattamenti cronici e prolungati: pertanto il ruolo in terapia dei fattori di crescita piastrinici resta da definirsi.

Per tutte queste ragioni il panel ha ritenuto che questi farmaci siano da utilizzarsi dopo aver impiegato i numerosi trattamenti di uso consolidato e di documentata efficacia disponibili. (Blood, Jan 2010, vol 115, n° 2)

I due farmaci, pur avendo un meccanismo d'azione simile, presentano piccole differenze:

- **Eltrombopag** è somministrabile per via orale, **romiplostim** per via parenterale;
- Negli studi su eltrombopag le manifestazioni emorragiche sono considerate tra gli end point secondari; negli studi sul romiplostim le manifestazioni emorragiche sono considerate nell'ambito della sicurezza del farmaco e non nell'ambito dell'efficacia come invece li ha considerate il panel.

Indicatori di monitoraggio:

La malattia ha una prevalenza di 10 – 20 casi ogni 100.000/abitanti con un'incidenza di 1 – 4 casi ogni 100.000/abitanti anno.

La percentuale attesa di pazienti candidabili al trattamento con i fattori di crescita piastrinica (romiplostim o eltrombopag) in Regione Emilia-Romagna è al di sotto del 20% dei pazienti con porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica).

Bibliografia

EMA – Romiplostim scientific discussion
Doc.Ref.: EMEA/654269/2008

EMA – Eltrombopag scientific discussion
Doc.Ref.: EMA/CHMP/279276/2010

Schwartz J. et Al. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003;72:94-98

Neunert C, et Al. the American Society of Hematology 2011 evidence based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190-4207

Kuter D.J.et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395–403

Kuter D.J.et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune

Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010;363:1889-99.

Bussel JB et Al. Eltrombopag for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2007;357:223747.

Bussel JB 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: 641–48

Cheng G. et Al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377: 393–402

Blood, Jan 2010, vol 115, n° 2

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta ★★★★★
moderata ★★★★★
bassa ★★★★★
Molto bassa ★★★★★

Valutazione benefici/rischi:

😊 favorevole
😐 incerto
☹ sfavorevole

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di romiplostim ed eltrombopag
- Valutazione delle qualità delle evidenze
- Valutazione dei benefici e dei rischi e votazione della raccomandazione

Appendice 2.

Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di romiplostim ed eltrombopag

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante (1-3)/importante (4-6) /critico o essenziale (7-9). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio	mediana	importanza
Manifestazioni emorragiche maggiori	8	Critico
Risposta piastrinica duratura (\geq 6 settimane)	7	Critico
Sopravvivenza globale (overall survival)	6	Importante
Manifestazioni emorragiche minori	6	Importante
Conta piastrinica	6	Importante
Qualità della vita	6	Importante
Esiti di tossicità generale e specifica	mediana	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	Critico
Tossicità di grado III o IV	7	Critico
Eventi trombo-embolici	7	Critico
Interruzione del trattamento per EA ematologici	6	Importante
Aumento della reticolina nel midollo osseo	6	Importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in Oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un recente lavoro (Trotti et al, Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica.

Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

Appendice 3. Tabelle delle evidenze

Tabella 1:

sintesi dei benefici di **romiplostim** in pazienti **splenectomizzati e non**. Kuter et Al. *Lancet* 2008

Ref. Kuter D. et Al. <i>Lancet</i> 2008;371:395-403 EPAR→ 20030105 E 20030212					
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio		Controllo	Intervento	durata
2 RCT fase III , doppio cieco (double dummy); Rapporto di randomizzazione 2:1	Pazienti ITP splenectomizzati refrattari 63 pazienti affetti da ITP, splenectomizzati, refrattari ad altri trattamenti, con una conta piastrinica media inferiore a $30 \times 10^9/L$.	Pazienti ITP non splenectomizzati 62 pazienti affetti da ITP non splenectomizzati con una conta piastrinica media inferiore a $30 \times 10^9 /L$.	n=21 (pz splenectomizzati) n=21 (pz non splenectomizzati)	n=42 (pz splenectomizzati) n=41 (pz non splenectomizzati)	36 settimane o conta piastrinica inferiore a $50 \times 10^9/L$
	Età: 56 (26-72),51(27-88) Donne: 11(52%)27 (64%) Gruppo etnico: Caucasici→19 (91%),34 (81%) Afro-Americani→2 (10%),3 (7%) Latino-Americani→0,3 (7%) Altro→0,2 (5%) Peso (kg): 89 (57-169), 77(45-138)aa Durata dell'ITP(dalla diagnosi): 8,50 (1.1-31.4),7.75(0.6-44.8) aa ≥ 3 trattamenti precedenti: 20 (95%),39 (93%) Conta piastrinica ($10^9 /L$): 15(2-28),14(3-29) Concentrazione trombopoietina (pg/mL): 124 (31-744),113 (31-586) Pazienti che ricevono terapia ITP concomitante: 6(29%),12(29%)	Età: 46 (23-88),52(21-80) Donne: 16 (76%)27 (66%) Gruppo etnico: Caucasici→18 (86%),31 (76%) Afro-Americani→1 (5%),3 (7%) Latino-Americani→2 (10%),3 (7%) Altro→0, 4 (10%) Peso (kg): 71(52-123), 78 (44-134)aa Durata dell'ITP (dalla diagnosi): 1,6 (0.1-16.2), 2,20 (0.1-31,6)aa ≥ 3 trattamenti precedenti: 5 (24%), 15 (37%) Conta piastrinica ($10^9 /L$): 19(5-31),19 (2-29) Concentrazione trombopoietina (pg/mL): 81(31-1848),94 (31-1228) Pazienti che ricevono terapia ITP concomitante: 10 (48%), 11 (27%)	Placebo	Romiplostim 1µg/kg 1 volta a settimana s.c. fino a raggiungimento conta piastrinica di da $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$	

ESITI	PAZIENTI SPLENECTOMIZZATI REFRATTARI		P (IC 95%)	PAZIENTI NON SPLENECTOMIZZATI		P (IC 95%)	TUTTA LA POPOLAZIONE (SPLENECTOMIZZATI E NON)		
	Controllo n=21 n (%)	Intervento n=42 n (%)		Controllo n=21 n (%)	Intervento n=41 n (%)		Controllo n=42 n (%)	Intervento n=83 n (%)	P (IC 95%)
Risposta duratura della conta piastrinica (Esito primario) ($\geq 50 \times 10^9 /L$ per almeno 6 mesi)	0 (0%)	16 (38%)	0.0013 (23,4-52,8)	1 (5%)	25 (61.0%)	N.R.	1 (2%)	41 (49%)	N.D.
Esiti secondari									
Risposta piastrinica completa	0 (0%)	33 (78.6%)	< 0.0001	3 (14.3%)	36 (87.8%)	< 0.0001	3 (7.1%)	69 (83.1%)	< 0.0001
	n. settimane	n. settimane		n. settimane	n. settimane			n. settimane	
Num medio di sett. con risposta piastrinica completa	0.2	12.3	< 0.0001	1.3	15.2	< 0.0001	0.8	13.8 (< 0.0001
Pazienti che ricevono terapie rescue (Esito secondario)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)			n (%)	
Tutti i pazienti	12 (57.1%)	11 (26.2%)	0.0175	13 (61.9%)	7 (17.1%)	= 0.0004	25 (59.5%)	18 (21.7%)	< 0.0001

Note:NR= Non riportato

Tabella 2:

sintesi dei rischi associati a **romiplostim in pazienti splenectomizzati e non**. Kuter et Al. *Lancet* 2008

	Tutti i pazienti affetti da ITP (splenectomizzati refrattari e non splenectomizzati)	
Rischi/Eventi avversi con frequenza > 10%	Placebo (n=41)	Romiplostim (n=84)
Mal di testa	13 (32%)	29 (35%)
Astenia	12 (29%)	28 (33%)
Epistassi	10 (24%)	27 (32%)
Artralgia	8 (20%)	22 (26%)
Contusioni	10 (24%)	21 (25%)
Petecchie	9 (22%)	14 (17%)
Diarrea	6 (15%)	14 (17%)
Infezioni delle alte vie aeree	5 (12%)	14 (17%)
Vertigini	0	14 (17%)
Insonnia	3 (7%)	13 (16%)
Mialgia	1 (2%)	12 (14%)
Mal di schiena	4 (10%)	11 (13%)
Nausea	4 (10%)	11 (13%)
Dolore alle estremità	2 (5%)	11 (13%)
Tosse	7 (17%)	10 (12%)
Ansia	5 (12%)	9 (11%)
Sanguinamento gengivale	5 (12%)	9 (11%)
Dolore addominale	0	9 (11%)
Nasofaringite	7 (17%)	7 (8%)
Ecchimosi	6 (15%)	6 (7%)
ALtri		
Eventi emorragici importanti	5 (12%)	6 (7%)
EA correlati al trattamento	2*	

* 1 caso di aumento della reticolina midollare e un caso di malattia vascolare periferica e fibrillazione atriale

Tabella 3:

sintesi dei benefici e dei rischi associati a **romiplostim** in pazienti **non splenectomizzati**. Kuter et Al. *N Eng J Med* 2010

Ref. Kuter D.J.et al. Romiplostim or Standard of Care in Patients with Immune Thrombocytopenia. <i>N Engl J Med</i> 2010;363:1889-99.				
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Intervento	Controllo	Durata dello studio: 52 settimane
RCT di fase III, randomizzato (2:1) in aperto, multicentrico internazionale.	234 pazienti con Porpora trombocitopenica immunitaria Non splenectomizzati Età mediana → 57 aa Sesso: femmine → 56% Origine etnica: Caucasici → 88% Afro-Americani → <3% ispanici → 6% Altro → 3% Durata della PTI (dalla diagnosi): media → 2,1 aa Conta piastrinica: mediana → 29 x10 ⁹ /L	N =157 Romiplostim s.c. (3 mcg/Kg a sett. Pe raggiungere una conta piastrinica da 50 a 200x 10 ⁹ /L)	N =77 Terapia Standard	Criteri GRADE (valutazione qualitativa): <input checked="" type="checkbox"/> problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione
BENEFICI				
Incidenza del fallimento di terapia (co-primario)		Intervento n =157 pz	Controllo n = 77 pz	OR (IC 95%) P value
		n. pz (%)	n. pz (%)	
Popolazione ITT		18 (11%)	23 (30%)	0.31 (0.15-0.61) P<0.001
Incidenza della splenectomia (co-primario)		n. pz (%)	n. pz (%)	
Popolazione ITT		14 (9%)	28(36%)	0.17 (0.08-0.35) P<0.001
tempo al fallimento di terapia (esito secondario)		Intervento n =157 pz	Controllo n = 77 pz	
		Sett.	Sett.	OR P value
Popolazione ITT		Più lungo per romiplostim -	-	- 0.02
tempo alla splenectomia (esito secondario)		Sett.	Sett.	OR P value
Popolazione ITT		Più lungo per romiplostim -	-	- P<0.001
risposta piastrinica (>50x10 ⁹ ad ogni visita di controllo) (esito secondario)		% di pz con risposta piastrinica (range nelle settimane 2-52)		Probabilità di avere una risposta piastrinica P value
Popolazione ITT		71%-92%	26%-51%	2.3 volte maggiore per romiplostim; (CI 95%; 2-2.6) P<0.001

Rischi/Eventi avversi		
	Intervento n=154	Controllo n=75
Eventi Avversi seri	n. pazienti (%)	n. pazienti (%)
Qualsiasi evento avverso	35(23%)	28 (37%)
Disordini del sangue e del sistema linfatico		
Trombocitopenia	5 (3%)	9 (12%)
Eventi emorragici grado 2*	20 (13%)	13 (17%)
Eventi emorragici grado 3	5 (3%)	5 (7%)
Eventi trombotici**	6 (4%)	2 (3%)
Neoplasie ematologiche o SMD	0	2
altro		

* differenza tra i due gruppi statisticamente significativa

**differenza statisticamente non significativa

Tabella 4:
sintesi dei benefici associati a **eltrombopag** (Bussel et Al. *Lancet* 2009)

Ref. Bussel et Al. <i>Lancet</i> 2009; 373: 641-48. EPAR→ TRA 100773B				Criteri GRADE (valutazione qualitativa):	
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Controllo	Intervento		
RCT in doppio cieco, di fase III, controllato verso placebo (rapporto 2:1) Analisi ITT	114 pazienti adulti con diagnosi di porpora trombocitopenica idiopatica da almeno 6 mesi, con conta piastrinica <30.000 unità/μL, che avevano ricevuto 1 o più precedenti trattamenti per ITP, o ancora in trattamento a una dose stabile da almeno 4 settimane, e che avevano completato un trattamento con immunoglobuline, immunomodulatori, rituximab o ciclofosfamide da almeno due settimane.	n = 38	n = 76	<input checked="" type="checkbox"/> problemi di validità interna <input type="checkbox"/> problemi di trasferibilità <input type="checkbox"/> problemi di coerenza tra studi <input type="checkbox"/> problemi di stime imprecise <input type="checkbox"/> problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo <input type="checkbox"/> problemi legati alla mancata pubblicazione	
Fattori di stratificazione: - conta piastrinica al baseline ≤ di 15000 unità/μL, - concomitante terapia per ITP in atto - splenectomia	Età mediana: 48 aa Sesso: Femmine→61% Etnia: Caucasiche→ 74% Afroamericane→ <1% Altro→ 25% Conta piastrinica al basale <15.000 piastrine/μL: 48% Splenectomia: 39% Precedenti trattamenti per ITP: ≥ 1→ 100%, 100% ≥ 2→ 72% ≥ 3→ 51% ≥ 4→ 34% ≥ 5→ 20% (Le precedenti terapie includevano: corticosteroidi, immunoglobuline ev, rituximab)	Placebo (+ terapia di mantenimento*)	Eltrombopag 50 mg/die per os (+ terapia di mantenimento*) Dopo 3 settimane di trattamento, dose aumentata a 75 mg/die per i pazienti non responders	Pazienti non responders: conta piastrinica < 50000 unità/μL, Durata dello studio: 6 settimane	
				* Terapia di mantenimento: glucocorticoidi, azatioprina, danazolo, ciclosporina, micofenolato mofetile	
BENEFICI					
Proporzione di pazienti con conta piastrinica > 50000 unità/μL al gg 43 (esito primario)		Placebo N=38	Eltrombopag N=74	OR	P
		%	%	(IC 95%)	
Tutti i pazienti (dopo 6 settimane)		16	59	9,61 (3,31-27,86)	<0,0001
Tasso di risposta nelle 6 settimane (esito secondario)		%	%	OR (IC 95%)	P
Tutti i pazienti		----	----	8,79 (3,54-21,86)	<0,0001
% pazienti che raggiunge una conta piastrinica di 30.000 per μL		24%	66%	-	-
% pazienti che raggiunge una conta piastrinica > 200.000 per μL		3%	25%	-	-
Tasso di sanguinamenti di qualunque grado – WHO scale (esito secondario)		%	%	OR (IC 95%)	P
Tutti i pazienti al giorno 43		39%	60%	0,27 (0,09-0,88)	0,029
Tutti i pazienti e in qualsiasi momento dello studio		61%	79%	0,49 (0,26-0,89)	p= 0,021

Tabella 5:
sintesi dei rischi associati a **eltrombopag** (Bussel et Al. *Lancet* 2009)

Rischi/Eventi avversi (E.A.)	Placebo (n.38)	Eltrombopag (n. 76)
	%	%
EA di grado 3-4	3	3
Interruzione del trattamento per E.A.	5	4
Sanguinamenti	13	9
Mal di testa	11	8
Nasofaringite	8	7
Nausea	0	8
Diarrea	3	5
Aumento proteine totali	3	4
Vomito	0	5
Atralgia	3	3
Fatica	0	4
Mialgia	0	4
Distensione addominale	3	1
Aumento alanina aminotransferasi	0	3
Anemia	0	3
Costipazione	0	3
Parestesia	3	1
Faringite	3	1
Dolore faringolaringeo	3	1
Sinusite	3	1
Infezioni delle alte vie aeree	0	3
Infezioni del tratto urinario	0	3
Vertigini	0	3

Tabella 6:

sintesi dei benefici associati a **eltrombopag** (Cheng et Al. Lancet 2011)

Ref. Cheng G et Al. Lancet 2011; 377: 393-402 EPAR → TRA 102537 (RAISE)				Criteri GRADE (valutazione qualitativa):	
Metodologia dello studio	Popolazione dello studio	Controllo	Intervento		
RCT in doppio cieco, di fase III, controllato verso placebo (rapporto 2:1) Analisi ITT Fattori di stratificazione: - conta piastrinica ≤ 15000/μl - trattamento concomitanti per ITP - splenectomia	197 pazienti adulti con diagnosi di porpora trombocitopenica idiopatica da almeno 6 mesi, con conta piastrinica <30.000/μL, che avevano risposto ad 1 o più precedenti trattamenti per ITP, o ancora in trattamento a una dose stabile da almeno 4 settimane, e che avevano completato un trattamento con immunoglobuline da almeno una settimana. Età mediana: 52,5-47 aa Conta piastrinica media (piastrine/μl) : 16000-16000 Sanguinamenti clinicamente rilevanti: 28% - 22% Precedenti trattamenti per ITP: ≥2 → 81%,78% ≥3 → 52%, 56% ≥4 → 32%,38% ≥5 → 18%,26%	n =62	n= 135	✓ problemi di validità interna □ problemi di trasferibilità □ problemi di coerenza tra studi □ problemi di stime imprecise □ problemi di scelta dello schema terapeutico del braccio di controllo □ problemi legati alla mancata pubblicazione	
				Durata del trattamento: 6 mesi	
BENEFICI					
Odds di risposta dopo 6 mesi di trattamento (Risposta al trattamento: definita come conta piastrinica ≥ 50.000/μL e < 400.000/μL (esito primario))		Placebo	Eltrombopag	OR (IC 95%)	P
Tutti i pazienti		28%	79%	8,2 (3,59-18,73)	p<0,001
Pazienti che rispondono almeno al 75% (esito secondario)		%	%	OR (IC 95%)	P
Tutti i pazienti		7%	38%	10,53 (3,48-31,91)	p<0,0001
Tasso di sanguinamenti clinicamente rilevanti (WHO 2-4) (esito secondario)		%	%	OR (IC 95%)	P
Tutti i pazienti		-	65%	0,24 (IC 95% 0,16-0,38)	p<0,0001
Riduzione d'uso delle terapie di base (esito secondario)		Placebo (n.31pz)	Eltrombopag (n. 63 pz)	OR (IC 95%)	P
Su 94 pz		%	%	3,10 (IC 95% 1,24-7,75)	p=0,02
Ricorso alla terapia di salvataggio		%	%	OR (IC 95%)	P
Tutti i pazienti		40%	18%	0,33 (IC 95%0,16-0,64)	P=0,001

Tabella 7:

sintesi dei rischi associati a **eltrombopag** (Cheng et Al Lancet 2011)

Rischi/Eventi avversi	Placebo	Eltrombopag
	%	%
Eventi Avversi grado 3-4	11	15
Tutti gli eventi avversi con frequenza >5%	87	92
Mortalità	2	0
Sanguinamenti gravi in corso di trattamento	7	<1
Sanguinamenti gravi pot-trattamento	2	1
Eventi tromboembolici	0	2
ALT (3 volte superiore la norma)	3	7
Bilirubina totale (1,5 volte superiore la norma)	0	4
Cataratta	10	8
Malattia maligna	2	<1
Ricorrenza di trombocitopenia	7	7
Iperglicemia ≥ 7,22 mmol/l	50	31
Nausea	7	12
Vomito	2	7

