

SCHEDA FARMACO

Principio attivo (nome commerciale)	Eltrombopag (REVOLADE)	
Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta	<p>Confezione da 28 cpr 25 mg rivestite con film Prezzo al pubblico: € 1.984,61 (IVA inclusa) Prezzo ex-factory: € 1.202,50 (IVA esclusa)</p> <p>Confezione da 28 cpr 50 mg rivestite con film Prezzo al pubblico: 3.969,21 € (IVA inclusa) Prezzo ex-factory: € 2.405,00 € (IVA esclusa)</p> <p>La dose iniziale raccomandata di eltrombopag è di 50 mg una volta al giorno. Per i pazienti di origine est-asiatica, si deve iniziare il trattamento con eltrombopag alla dose ridotta di 25 mg una volta al giorno.</p> <p>Una volta iniziato il trattamento, la dose va adattata individualmente con l'obiettivo di mantenere i livelli piastrinici sufficientemente elevati da impedire emorragie (ovvero a valori superiori a 50 000 piastrine/μl). Non superare la dose giornaliera di 75 mg.</p> <p>Regime SSN: fascia H</p> <p>Ditta: GLAXOSMITHKLINE TRADING SERVICES LIMITED</p>	
Indicazione terapeutica	<p>Revolade è indicato in pazienti adulti splenectomizzati affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline).</p> <p>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.</p>	
Classificazione:	<p>Innovazione tipo A ("assoluta"): Innovazione tipo B ("me-too"): X Non-innovativo:</p>	
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	15.460 €, considerando 1 cpr da 50 mg al giorno per 6 mesi come riportato negli studi clinici [1]	
Uso potenziale in Area Vasta	Numero di pazienti (anno)	Non stimabile
	Ipotesi di spesa annua	<p>Revolade 25 mg cpr, 12.025 € se consideriamo un consumo di 10 confezioni come da richiesta</p> <p>Revolade 50 mg cpr, 28.860 € se consideriamo un consumo di 12 confezioni come da richiesta</p>

Informazioni principali

"Place in therapy" secondo Micromedex	<p>Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: eltrombopag is a thrombopoietin receptor agonist. It is indicated for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (ITP) who have had an insufficient response to corticosteroids, immunoglobulins, or splenectomy. It should only be used in patients with ITP and are at risk of bleeding. Eltrombopag should not be used for the treatment of thrombocytopenia due to causes to thrombocytopenia (eg, myelodysplasia or chemotherapy) other than chronic ITP.</p> <p>Thrombocytopenia due to Cirrhosis Associated with hepatitis C virus: in an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial (n=74), treatment with eltrombopag improved platelet counts in patients with thrombocytopenia due to cirrhosis associated with hepatitis C virus, allowing for the initiation of antiviral treatment with peginterferon and ribavirin in 66% of patients.</p>
Sicurezza	I risultati dei trials clinici mostrano come emicrania, nausea, vomito, senso di stanchezza, diarrea e nasofaringiti siano gli effetti avversi più comuni riscontrati con il Revolade [2]. Altri eventi rilevanti sono: l'aumento dei livelli di aminotransferasi e di bilirubina di 3 e 1,6 volte il valore medio, rispettivamente, rispetto a placebo; eventi trombo embolici (21 eventi in 16 pz. su 299) e fibrosi del midollo osseo (in 3 pz. dopo 12 e 24 mesi di trattamento)[2].
Comparator	Gli studi effettuati su Revolade sono verso placebo [3-5]. Non sono disponibili studi comparativi diretti che confrontano il farmaco con l'altro agonista del recettore della trombopoietina Nplate (romiplostim) o con le terapie standard per la PTI (corticosteroidi, immunoglobuline EV, splenectomia, rituximab, azatioprina, ciclofosfamide, danazolo e ciclosporina).

Abbreviazioni: ITP, *porpora trombocitopenica idiopatica*; SOC, *standard of care*.

Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Schema di trattamento (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Porpora trombocitopenica idiopatica cronica (PTI)	Eltrombopag 30, 50 o 75 mg/die (88)	Placebo (29)	Percentuale di responders, ossia pazienti con aumento della conta piastrinica = 50.000/ μ l al giorno 43 (valore basale < 30.000/ μ l)	eltrombopag 30mg vs placebo: 28% vs 11%, p=NS eltrombopag50mg vs placebo: 70% vs 11%, p<0.001	Bussel JB et al, 2007 [3]



				eltrombopag75mg vs placebo: 81% vs 11%, p<0.001 Analisi PP	
Porpora trombocitopenica idiopatica cronica (PTI)	Eltrombopag 50 mg/die, con aggiustamento posologico in base alla conta piastrinica (73)	Placebo (37)	Percentuale di responders, ossia pazienti con aumento della conta piastrinica = 50.000/ μ l al giorno 43 (valore basale < 30.000/ μ l)	Odds ratio 9.61, IC95% (3.31–27.86); p<0.0001 Analisi PP	Bussel JB et al, 2009 [4]
Porpora trombocitopenica idiopatica cronica (PTI)	Eltrombopag 50 mg/die, con aggiustamento posologico in base alla conta piastrinica (135)	Placebo (62)	Probabilità di risposta (raggiungimento di una conta piastrinica tra 50 e 400 x 10 ³ / μ l) in un periodo di 6 mesi	Odds ratio 8.2, IC 99% (3.59–18.73); p<0.0001 Analisi ITT NNT= 3.37 (95%CI: 1.2 to 12.5)	Cheng G et al, 2011 [1]

Abbreviazioni: PP, per protocol; ITT, intention to treat; NS, non significativa; NNT, number needed to treat

Confronti indiretti

Indicazione	Testa a testa indiretto con	End-point	Risultato	Autore (anno)	Trattamento del gruppo di controllo in comune
Porpora trombocitopenica idiopatica cronica (PTI)	Romiplostim (Nplate)	Mantenimento della conta piastrinica >50.000/ μ l per un periodo di almeno 6 settimane nelle ultime 8, per un trattamento di 6 mesi	Pazienti totali RR=3.6 (95%CI: 0.40- 0.9) NNT= 22 (95%CI: 16 to 8)	Lab. SIFO Farmacoeconomia (unpublished data)	placebo
			Pazienti con splenectomia RR=2.7 (95%CI: 0.1-78.7)§		
			Pazienti senza splenectomia RR=2.2 (95%CI: 0.2-19.8)§		



§ disponibile al seguente link: <http://www.osservatorioinnovazione.org/netma/tpoietin2.pdf>

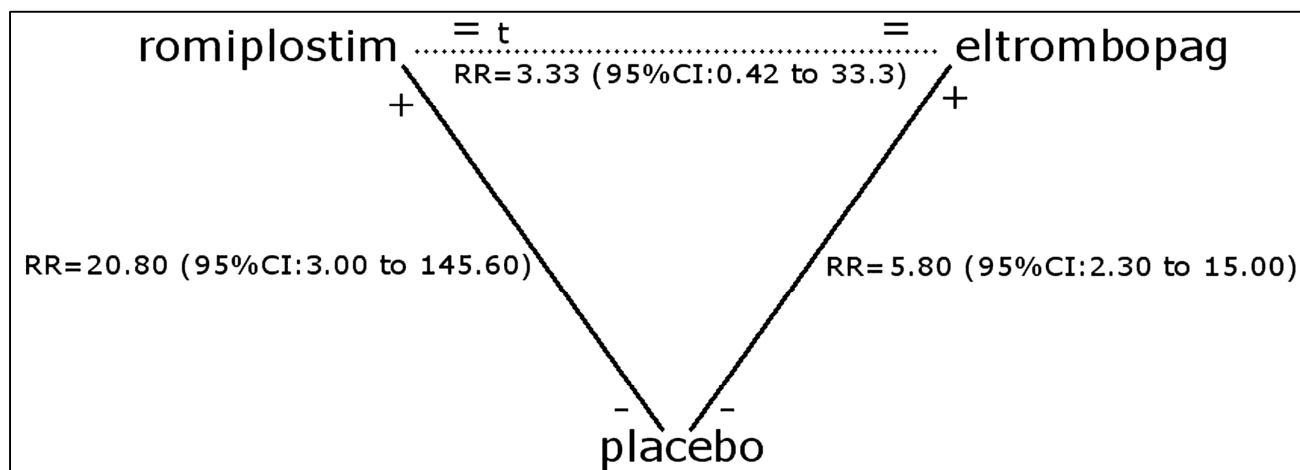


Figure 1. Network meta-analysis: comparisons between romiplostim, eltrombopag and placebo (clinical end-point = durable platelet response). The graph shows two direct comparisons (solid line) and one indirect comparison (dotted line). Superiority is found only in the two direct comparisons vs placebo. Graph plotted as described by Fadda et al. [5].

Spesa per paziente (posologia/durata)

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory	Numero di unità posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	Costo terapia per paziente (IVA esclusa)	Situazione contrattuale/ modalità di acquisto
Eltrombopag (Revolade)	28 cpr 25 mg	1.202,50 € (IVA esclusa)	180cpr da 50mg *	15.460 €	Prodotto nuovo
	28 cpr 50mg	2.405,00 € (IVA esclusa)			

* Il dato è stato calcolato considerando l'assunzione di una compressa da 50mg al giorno per 6 mesi di trattamento, come riportato da studi clinici [1].

Spesa per paziente (posologia/durata) delle alternative terapeutiche disponibili in Area Vasta

Principio attivo	Confezione	Prezzo ex-	Numero di unità	Costo terapia per	Situazione
------------------	------------	------------	-----------------	-------------------	------------



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● www.estav-centro.toscana.it ● direzione@estav-centro.toscana.it

(SPECIALITA')		factory	posologiche necessarie per un ciclo di trattamento	paziente	contrattuale/ modalità di acquisto
Romiplostim (Nplate)	Nplate 250 mcg/0,5ml 1flac. polv+solv	602,50 € (IVA esclusa)	24 flaconcini da 250 mcg/0,5ml polv+solv *	14.460 €**	Delibera 715P/10
	Nplate 500 mcg/ml 1flac. polv+solv	1.205 € (IVA esclusa)			

* Il trattamento con romiplostim deve essere iniziato ad una dose minima di 1 mcg/kg e titolato fino ad una conta piastrinica =50x10⁹/L. Gli aggiustamenti di dose operati in seguito si basano esclusivamente sulle variazioni della conta piastrinica e sono fatti mediante incrementi di 1mcg/kg [6].

** Il costo terapia per paziente calcolato con i prezzi ESTAV Centro (250 mcg/0,5ml 1flac. polv+solv: 466,21 €; 500 mcg/ml 1flac. polv+solv: 932,41 €) è di 11.189 €

Rapporto costo-efficacia	Il NICE ha redatto una linea guida [7] dalla quale emerge un rapporto di costo-efficacia sfavorevole (£104,100/QALY guadagnato per pazienti splenectomizzati e £116,750/QALY guadagnato per pazienti non splenectomizzati). La ricerca nella banca dati MEDLINE non ha selezionato studi economici. Ricerca Pubmed del 07/09/2011; parole chiave: "idiopathic thrombocytopenic purpura AND (cost[ti] OR economic[ti])"; "eltrombopag AND (cost[ti] OR economic[ti])"
Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro	Sperimentazione in fase di attivazione presso l'AOU. Protocollo dello studio: "ELTROMBOPAG for the treatment of thrombocytopenia due to low- and intermediate risk myelodysplastic syndromes".
Data di redazione della scheda	12/09/2011
Commenti dell'estensore della scheda:	In termini di efficacia clinica, Revolade ha dimostrato - rispetto a placebo - di aumentare significativamente la conta piastrinica dei pazienti con PTI e di diminuire, altrettanto significativamente, il numero dei sanguinamenti [1]. Quest'ultimo dato va comunque preso con cautela poiché il numero delle piastrine non predice accuratamente il rischio di sanguinamento, il cui verificarsi risulta spesso non correlato all'entità della trombocitopenia [2]. In confronto all'altra alternativa terapeutica disponibile in Area Vasta, Nplate (romiplostim), non essendo presente alcun studio di confronto diretto tra i due farmaci innovativi, risulta difficile trarre conclusioni. Tuttavia i risultati dello studio di network meta-analysis (Fig.1) hanno dimostrato che non esiste una differenza significativa tra i due trattamenti. Riguardo gli eventi avversi, Revolade presenta un profilo paragonabile a quello di Nplate [6,8]. Relativamente alla modalità di somministrazione non si evidenziano importanti differenze tra i due farmaci, eltrombopag viene somministrato per via orale una volta al giorno, romiplostim viene invece somministrato per via sottocutanea una volta la



	<p>settimana. Sovrapponibili sono anche i costi di terapia per paziente.</p> <p>In conclusione, finché non saranno disponibili dati riguardanti la sicurezza e l'efficacia a lungo termine nonché informazioni relative al confronto con romiplostim, riteniamo che l'inclusione di Revolade all'interno del prontuario di Area Vasta non apporti un beneficio clinico aggiuntivo alla terapia ad oggi presente in Area Vasta.</p>
Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego	Vista la mancanza di dati di efficacia e sicurezza a lungo termine e vista la disponibilità in Area Vasta di un altro farmaco con analogo profilo clinico/terapeutico, la commissione esprime parere negativo.

Richiesta Portale numero:	1468
---------------------------	------

Bibliografia

1. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet. 2011 Jan 29;377(9763):393-402.
2. Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-receptor agonists for primary immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2011 Aug 25;365(8):734-41.
3. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2007 Nov 29;357(22):2237-47.
4. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B 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 Feb 21;373(9664):641-8.
5. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Network meta-analysis. Results can be summarised in a simple figure. BMJ 2011;342:d1555.
6. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
7. Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. (<http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13250/51269/51269.pdf>)
8. Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008235.

