



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N°066-SDEPFy OTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE AGENTES
TROMBOPOYETICOS (ROMIPLOSTIM Y ELTROMBOPAG) EN EL
TRATAMIENTO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA
REFRACTARIA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS
Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
3. Matilde Noemi Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
4. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
5. Juan Navarro Cabrera – Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martens
6. José Luis Untama Flores – Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martens



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de agentes trombotopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) en el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática primaria refractaria. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°066-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASH	American Society of Hematology
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
ETS	Evaluaciones de tecnología sanitaria
FACT-Th6	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration
GEE	Generalized estimating equations
GPC	Guías de práctica clínica
MA	Meta-análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PTI	Púrpura trombocitopénica idiopática
RS	Revisiones sistemáticas
SEHH	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
SEHOP	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica
SF-36 v2	Short Form-36 versión 2



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
A.	ANTECEDENTES.....	7
B.	ASPECTOS GENERALES.....	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ROMIPLOSTIM Y ELTROMBOPAG ..	10
III.	METODOLOGÍA.....	11
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	11
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	12
IV.	RESULTADOS.....	13
	FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA.....	13
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
C.	EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA DE ROMIPLOSTIM.....	17
D.	EVALUACIONES DE TECONOLOGIA SANITARIA DE ELTROMBOPAG.....	18
E.	ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE ROMIPLOSTIM.....	19
F.	ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE ELTROMBOPAG.....	23
V.	DISCUSIÓN.....	27
VI.	CONCLUSIONES.....	32
VII.	RECOMENDACIONES.....	33
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	34
	ANEXO N°1: Condiciones de uso.....	36

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La trombocitopenia inmune primaria, conocida anteriormente como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) se caracteriza por el aumento de la destrucción plaquetaria y la sub-óptima producción plaquetaria. Está definida como la presencia de plaquetas disminuidas y ausencia de otras causas de trombocitopenia. Esta condición se considera poco frecuente. En el Reino Unido, se ha reportado una incidencia de 6 casos por millón de habitantes por año. La incidencia estimada de PTI en Europa es de 3,3 por 100 000 adultos por año. La mortalidad asociada a la PTI es de 0,016-0,038 por paciente y año en riesgo (0,5-5%), y la morbimortalidad en estos pacientes está asociada tanto a la hemorragia como a los efectos secundarios del tratamiento.
 - La primera línea de tratamiento incluye corticoides orales. La infusión de inmunoglobulina G intravenosa, inmunoglobulina anti-D puede darse en ausencia de respuesta con corticoides, como tratamiento concomitante, o como alternativa a los corticoides en situaciones que lo ameriten. En quienes han fracasado a la primera línea, el tratamiento de segunda línea es la esplenectomía. Finalmente, en ausencia de mejoría post-esplenectomía se puede utilizar rituximab, danazol, azatioprina, micofenolato, dapsona, ciclofosfamida y vincristina, y ciclosporina A. Otra alternativa relativamente reciente para estos pacientes son los agentes agonistas de los receptores de trombopoyetinas: eltrombopag y romiplostim.
 - En la actualidad el petitorio de EsSalud cuenta con corticoides e inmunoglobulinas para el tratamiento de PTI, además de encontrarse disponible la esplenectomía. Sin embargo, existe una fracción de la población que es refractaria a estos tratamientos de primera y segunda línea y para quienes es importante contar con otra alternativa.
- El presente documento considera la evidencia publicada hasta la fecha (Agosto 2016) en relación a la eficacia y seguridad del uso de agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) en el tratamiento de adultos con PTI crónica refractarios a los tratamientos de primera y segunda línea. Se incluyen en el presente informe recomendaciones de 2 guías de práctica clínica y 2 evaluaciones de tecnología sanitaria. Además, se incluyó la descripción de 2 ensayos clínicos aleatorizados, uno de la evaluación del uso de romiplostim en la población con PTI refractaria a tratamientos de primera y segunda línea, y el otro del uso de eltrombopag en pacientes con PTI con plaquetopenia a pesar de haber recibido uno o más tratamientos (incluyendo esplenectomía).
- Las GPC concuerdan en sus recomendaciones sobre el uso de agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) en el tratamiento de PTI crónica en



pacientes que han mostrado refractariedad a los tratamiento de primera línea y en quienes la esplenectomía tampoco ha funcionado o está contraindicada.

- Las ETS recomiendan tanto el uso de romiplostim como el de eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica en quienes la esplenectomía no ha tenido efecto o en quienes ésta está contraindicada, y que son refractarios a las terapias de primera línea. Sin embargo, ésta recomendación esta circunscrita a un descuento en el costo del tratamiento por parte de la empresa comercializadora.
- Los ECA muestran la eficacia y seguridad del uso de romiplostim y eltrombopag, por separado, en el tratamiento de PTI crónica en pacientes refractarios a terapias de primera y segunda línea. Ambos medicamentos han mostrado tener un efecto positivo sobre el conteo plaquetario en pacientes con PTI refractaria, y un perfil de seguridad aceptable.
- En ausencia de una comparación head-to-head de los medicamentos, no es posible concluir con certeza sobre la eficacia y seguridad de eltrombopag vs romiplostim. Sin embargo, una apreciación cualitativa de los ECA que evalúan a dichos fármacos por separado sugiere que estos muestran similar beneficio y perfil de seguridad, lo cual concuerda con la opinión de los expertos.



Frente a un beneficio similar por parte de ambos fármacos, los costos de los mismos se tornan relevantes en la toma de decisión de su uso en un sistema de prestación de servicios de salud como EsSalud. Así, el tratamiento mensual con romiplostim tiene un costo aproximado de S/.12,000, mientras que el costo del tratamiento mensual con eltrombopag puede variar entre S/.4,404.9 - 8,809.8, dependiendo de la dosis. Con lo que se establece que el costo de eltrombopag es menor al de romiplostim para lograr un mismo beneficio por paciente en cuanto a conteo plaquetario.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de eltrombopag para el manejo de púrpura trombocitopénica idiopática como tercera línea, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.
- Al momento se aprueba el uso de eltrombopag para el tratamiento de PTI como tercera línea por razones de costo del tratamiento, pudiéndose reconsiderar ésta decisión si las condiciones de costo cambian de tal manera que romiplostim compita con eltrombopag en el mercado peruano, o aparezca nueva información proveniente de estudios clínicos de alta calidad metodológica que evidencia diferencias clínicas entre romiplostim y eltrombopag.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) en el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática. De acuerdo con la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, el Dr. Pedro Antonio Arauco Nava de la Red Asistencial Lambayeque, el Dr. Rommel Luis Yánac Avila de la Red Asistencial Sabogal, y la Dra. Gabriela Vidal Senmache de la Red Asistencial Rebagliati han hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud de uso fuera del petitorio de romiplostim y eltrombopag según las preguntas PICO mostradas a continuación:

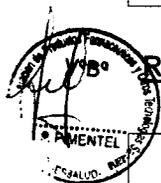
Red Asistencial Lambayeque

P	Paciente con Púrpura Trombocitopénica Inmune crónica severa sin respuesta a múltiples tratamientos, incluyendo esplenectomía (o en que la esplenectomía esté contraindicada), y la condición clínica es refractaria a tratamientos disponibles de rescate o con alto riesgo de sangrado.
I	Romiplostim
C	Inmunoglobulina, rituximab, corticoides
O	Obtener el objetivo plaquetario de >50,000 x mm ³ en forma sostenida. Disminuir el riesgo de sangrado severo. Suprimir las terapias concomitantes relacionadas incluyendo esplenectomía. Perfil de seguridad adecuado, no diferencias de eventos adversos con placebo. Costo beneficio a largo plazo.



Red Asistencial Sabogal

P	Paciente mujer de 41 años de edad con Púrpura Trombocitopénica Inmune refractaria a primera y segunda línea de tratamiento (esplenectomía)
I	Eltrombopag 50 mg/día vía oral
C	Prednisona 1-2 mg/kg/día v.o. Ciclosporina 50 mg/día v.o. Danazol 200 mg c/8h v.o.
O	Incremento de plaquetas Cese del sangrado de mucosas



Red Asistencial Rebaqliati

P	Paciente adulto con diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Inmune refractario a esteroides, esplenectomía y otros inmunosupresores.
I	Eltrombopag 50 mg/día vía oral (puede escalar hasta 100 mg/día dependiendo de respuesta)
C	No hay alternativa
O	Incremento en el número de plaquetas en rango seguro para evitar sangrado (>50,000)

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con los médicos asistenciales incluidos en el equipo redactor, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

P	Pacientes adultos con PTI severa sin respuesta a primera línea de tratamiento (corticoides), a segunda línea (esplenectomía) o no candidatos a esplenectomía.
I	Agentes trombopoyéticos: <ul style="list-style-type: none">• Romiplostim a dosis según esquema dosis-respuesta (máx. 10ug/kg semanal)• Eltrombopag 50-100 mg/día vía oral
C	Placebo (mejor terapia de soporte)
O	Conteo de plaquetas >50 000/mm ³ en forma sostenida Episodios de sangrado mayor Uso de corticoides Eventos adversos Calidad de vida Sobrevida global

B. ASPECTOS GENERALES

La trombocitopenia inmune primaria o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una condición autoinmune usualmente benigna caracterizada por el aumento de la destrucción plaquetaria y la sub-óptima producción plaquetaria. Está definida como la presencia de plaquetas disminuidas y ausencia de otras causas de trombocitopenia (1–3). Esta condición se considera poco frecuente. En el Reino Unido, se ha reportado una incidencia de 6 casos por millón de habitantes por año (4). La incidencia estimada de PTI en Europa es de 3,3 por 100

000 adultos por año (5). La mortalidad asociada a la PTI es de 0,016-0,038 por paciente y año en riesgo (6), y la morbimortalidad en estos pacientes está asociada tanto a la hemorragia como a los efectos secundarios del tratamiento (7).

Para llegar al diagnóstico de PTI se debe cumplir los siguientes criterios: Trombocitopenia (recuento plaquetario menor a $100 \times 10^9 /L$); ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (mononucleosis, hepatitis, etc.); y ausencia de patología sistémica de base (lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma, etc.). En caso de que la PTI se asocie a alguna patología reconocible será secundaria a dicha enfermedad (8,9). Nueve por ciento de los pacientes adultos puede tener una remisión espontánea (por lo general en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico) y entre un 3 y un 15% desarrollará una enfermedad autoinmune sistémica en los siguientes años (10). El riesgo de hemorragia se encuentra asociado a recuentos de plaquetas inferiores a $30 \times 10^9/l$ y es mayor en pacientes de edad avanzada (6).

El objetivo del tratamiento es inducir el aumento plaquetario y reducir el riesgo de sangrado. Son pasibles de tratamiento aquellos pacientes con recuentos plaquetarios $\leq 30 \times 10^9/L$. La primera línea de tratamiento incluye corticoides orales, e infusión de inmunoglobulina G intravenosa, inmunoglobulina anti-D en ausencia de respuesta con corticoides o como tratamiento concomitante. El fracaso terapéutico se define como recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ posterior al tratamiento. En quienes han fracasado a la primera línea, el tratamiento de segunda línea es la esplenectomía. Finalmente, en ausencia de mejoría post-esplenectomía se puede utilizar rituximab, danazol, azatioprina, micofenolato, dapsona, ciclofosfamida y vincristina, ciclosporina A, altas dosis de ciclofosfamida y quimioterapia combinadas. Estudios en los últimos años han descubierto que la producción de plaquetas también se ve afectada en la PTI, y como consecuencia se han desarrollado otras opciones para el manejo de estos pacientes centradas en estimular la trombopoyesis. Estas alternativas relativamente recientes son los agonistas del receptor de trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim) (3,11–13).

En la actualidad el peticionario de EsSalud cuenta con corticoides e inmunoglobulinas para el tratamiento de PTI, además de encontrarse disponible la esplenectomía. Sin embargo, existe una fracción de la población que es refractaria a estos tratamientos de primera y segunda línea y para quienes es necesario contar con otras alternativas. Aproximadamente el 20% de los pacientes con PTI no logran respuestas satisfactorias tras tratamientos de primera y segunda línea. Una proporción considerable de estos pacientes no presenta sangrados y su calidad de vida no está limitada de forma significativa. Sin embargo, algunos presentan sangrados en diferentes grados, que en los casos más severos ponen en riesgo la vida, y para este subgrupo de pacientes las opciones terapéuticas son limitadas.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ROMIPILOSTIM Y ELTROMBOPAG

Romiplostim con nombre comercial "Nplate" es una proteína sintética agonista del receptor de trombopoyetina. Al actuar como un imitador de la trombopoyetina, romiplostim estimula la diferenciación y proliferación de células de la médula ósea, las cuales son responsables de la producción de plaquetas. De esta manera, éste fármaco aumenta la producción plaquetaria y por lo tanto los recuentos de plaquetas (14). Romiplostim ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de pacientes adultos con PTI crónica que son refractarios a otros tratamientos (ejm. corticoides, inmunoglobulinas). De manera similar, romiplostim fue aprobado por la FDA en el 2008 para el tratamiento de pacientes con PTI crónica que han presentado una respuesta inadecuada a corticoides, inmunoglobulinas o esplenectomía. Romiplostim en las presentaciones de 250 y 500mg cuenta con registro sanitario vigente en la DIGEMID hasta el 2019.

Eltrombopag con nombre comercial "Revolade" o "Promacta" es una molécula pequeña no-peptídica que activa el receptor de trombopoyetina al unirse a su dominio transmembrana. Dado su mecanismo de acción, eltrombopag, a diferencia de romiplostim, no compite con las trombopoyetinas circulantes por los sitios de unión. Eltrombopag ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes con PTI crónica en quienes han fallado los tratamientos con corticoides, inmunoglobulinas o esplenectomía. La FDA menciona también que éste medicamento debe ser empleado únicamente en pacientes en quienes el alto grado de trombocitopenia (no especifica el conteo plaquetario) y la condición clínica incrementa el riesgo de sangrado. Asimismo, agrega que eltrombopag no debe ser utilizado con la intención de normalizar el conteo plaquetario. De manera similar, la EMA ha aprobado el uso de eltrombopag en pacientes con PTI que han sido esplenectomizados y que no responden a otros tratamientos (ejm. corticoides o inmunoglobulinas). Adicionalmente, menciona que eltrombopag puede ser considerado como segunda línea de tratamiento en pacientes en quienes la esplenectomía está contraindicada.

Cada ampolla de romiplostim tiene un costo de S/. 2,832-3,170 según el observatorio de precios. Este medicamento no ha sido adquirido anteriormente por EsSalud por lo que no cuenta con código SAP. Dada su dosis de administración de 250 ug por semana, el tratamiento mensual con romiplostim tiene un costo aproximado de S/.12, 000.

Cada tableta de 25mg o 50mg de eltrombopag tiene un costo de S/.146.83 según el SAP, por lo que el tratamiento mensual a una dosis de 50mg/día tiene un costo de S/.4,404.9. Empleando la dosis máxima de 75mg/día el costo es de S/. 8,809.8.

Cabe resaltar que el tratamiento con agentes trombopoyéticos será requerido para el mantenimiento del conteo plaquetario por encima de $30 \times 10^9/L$, umbral por debajo del cual existe mayor riesgo de sangrado. En este sentido, el paciente puede requerir de tratamiento de manera intermitente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de romiplostim y eltrombopag en el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the American Society of Hematology (ASH), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "idiopathic thrombocytopenic purpura" (término Mesh), idiopathic thrombocytopenic purpura (término general)

Intervención:

- "romiplostim" (término Mesh), romiplostim (término general)
- "eltrombopag" (término Mesh), eltrombopag (término general)

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sub-sección IV.

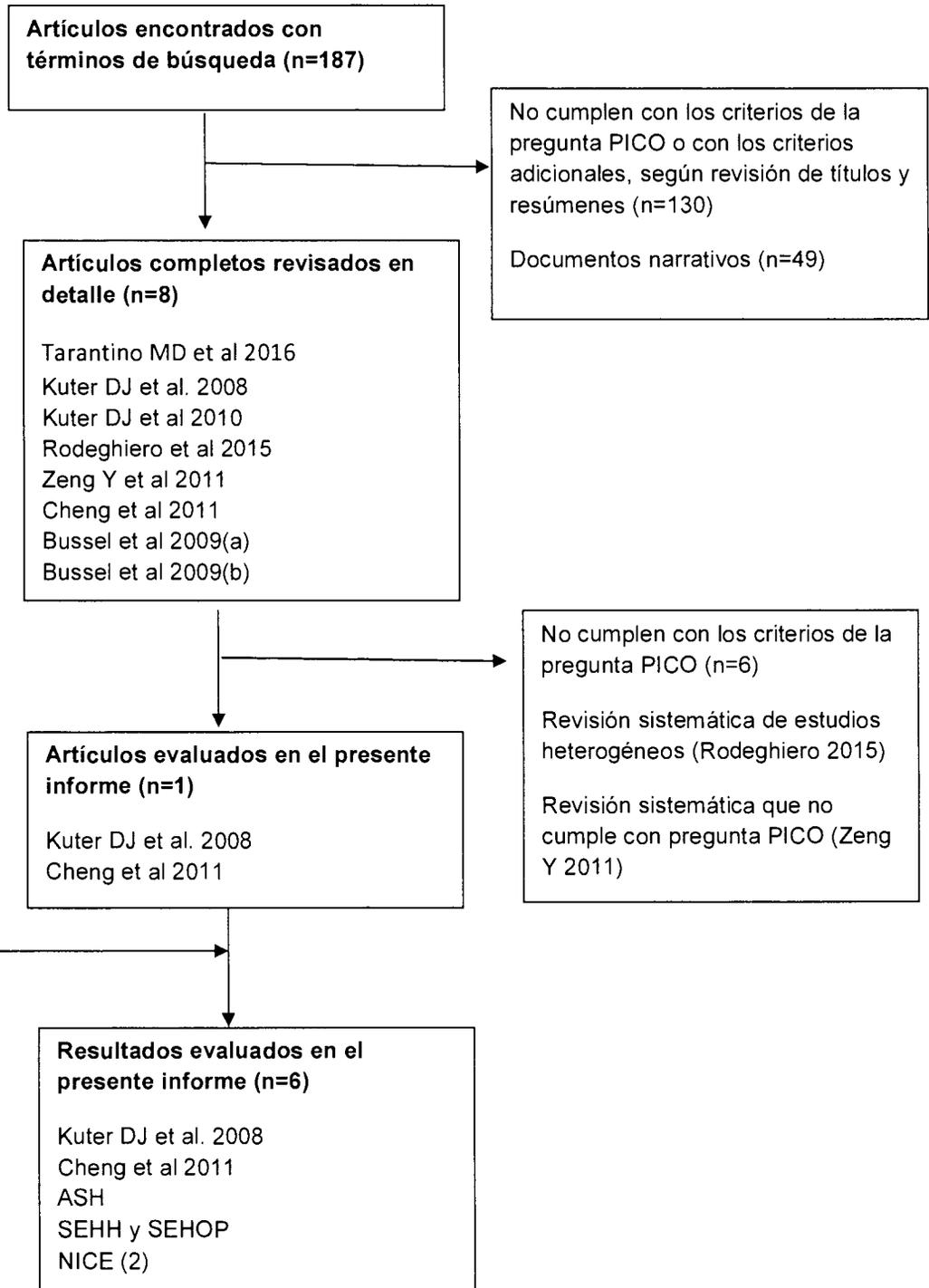
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de romiplostim y eltrombopag en el tratamiento de pacientes con PTI. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica: Se incluyeron recomendaciones de dos GPC, una de la American Society of Haematology del 2011, y una de los expertos españoles de la SEHH y la SEHOP del 2012. Ambas responden directamente a la pregunta de interés del presente dictamen.

Evaluaciones de tecnología sanitaria: Se incluyeron dos ETS del National Institute for Health and Care Excellence. Estas ETS responden directamente a la pregunta de investigación del presente dictamen.

Ensayos clínicos: Se incluyeron dos ECA donde se evaluó el uso de romiplostim y eltrombopag, de manera independiente, en el tratamiento de adultos con PTI crónica.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

The American Society of Hematology. Evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia 2011. (15)

La GPC recomienda el uso de agonistas del receptor de trombopoyetina (ej. romiplostim o eltrombopag) en aquellos pacientes con riesgo de sangrado que han recaído luego de esplenectomía o en quienes esta cirugía está contraindicada y que además han fracasado a al menos una terapia previa (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada– 1B¹). Dicha recomendación se basa en los estudios de Bussel et al 2009 (16) sobre eltrombopag, y Kuter et al 2008 (17) y Bussel et al 2009 (18) sobre romiplostim. Sobre estos estudios cabe resaltar en primer lugar que el estudio de Bussel et al del 2009 sobre eltrombopag fue un ECA controlado por placebo que se llevó a cabo en una población adulta de pacientes que debieron haber recibido al menos un tratamiento previo y que podrían o no haber sido esplenectomizados. Por este motivo, dicho estudio por Bussel et al no constituye evidencia directa que respalde la recomendación de la GPC. En contraste, el artículo de Kuter et al del 2008 sobre romiplostim reporta resultados de dos estudios paralelos, uno en una población adulta de pacientes refractarios a primera línea y esplenectomizados, y otra de pacientes refractarios a primera línea no-esplenectomizados. Por lo que este estudio de Kuter et al del 2008, dentro de sus limitaciones, apoya directamente la recomendación planteada por la guía para la población de pacientes que han recaído luego de la esplenectomía. Finalmente el estudio de Bussel et al 2009 es un estudio de etiqueta abierta para evaluar los efectos a largo plazo del uso de romiplostim en un único grupo de pacientes.

Las recomendaciones mencionadas responden directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen ya que recomienda el uso de agonistas del receptor de trombopoyetina como romiplostim y eltrombopag en pacientes esplenectomizados o en quienes esta cirugía está contraindicada y que además han fracasado a al menos una línea de tratamiento adicional. Sin embargo, es importante resaltar que esta recomendación tiene sustento en evidencia indirecta en el caso de eltrombopag y de evidencia de calidad moderada en el caso de romiplostim.

Las recomendaciones en esta GPC se generaron a partir de preguntas clínicas focalizadas planteadas inicialmente como base de la revisión sistemática de la literatura. Una vez recogida la información, ésta fue ordenada en tablas de evidencia desarrolladas para cada pregunta. Las

¹ De acuerdo con el sistema de graduación GRADE, la evidencia de grado B se refiere a ECAs con importantes limitaciones o evidencia fuerte de estudios observacionales.

tablas dieron lugar a las recomendaciones, las cuales fueron graduadas utilizando el sistema GRADE desarrollado por Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation Working Group. Cada una de las recomendaciones se encontró acompañada de párrafos referenciados que explicitan los artículos empleados en el desarrollo de las mismas. Los miembros del panel encargado del desarrollo de esta GPC fueron especialistas sin conflictos de interés relevantes, definidos bajo la Normativa de Conflictos de Interés de la ASH.

Consenso de expertos españoles bajo el auspicio de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Diagnostico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. 2012. (19)

El consenso de expertos españoles recomienda el uso de agentes trombotropoyéticos (ej. romiplostim o eltrombopag) para el tratamiento de PTI en adultos en quienes la esplenectomía está contraindicada o han recaído a pesar de dicha cirugía. El documento no explicita los estudios sobre los cuales se basaron para emitir esta recomendación. Los estudios mencionados relacionados a los agentes trombotropoyéticos fueron el estudio de seguimiento de Bussel et al del 2009 (20) donde se evalúan los efectos a largo plazo del uso de romiplostim en un solo grupo de pacientes, y un estudio de Kuter et al del 2010 (21) donde se compara el uso de romiplostim con la mejor terapia de soporte en pacientes no esplenectomizados. Dadas las características de los estudios, estos no constituyen evidencia directa y de buena calidad que respalde la recomendación emitida en el consenso. Cabe resalta que existe evidencia de mayor calidad que podría haber sido utilizada en el documento de consenso de los expertos españoles para respaldar la recomendación mencionada.

Las recomendaciones de la guía responden a la pregunta PICO de interés de la presente revisión en la medida en la que recomienda el uso de agentes trombotropoyéticos para el tratamiento de PTI refractaria a las primeras dos líneas de tratamiento en pacientes adultos.

Este consenso fue elaborado por expertos españoles auspiciados por la Sociedad española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). El financiamiento para la elaboración de esta guía se obtuvo de una beca educacional no restringida por parte de Amgen S.A. Dado que Amgen es la empresa desarrolladora de romiplostim, es evidente un potencial conflicto de interés por parte de los expertos que lo recomiendan en la guía. Es importante notar también que la calidad de la guía es baja, sin ningún sistema de graduación ni referenciación adecuada de las recomendaciones.

C. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA DE ROMIPILOSTIM

National Institute for Health and Care Excellence. Romiplostim for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura. 2011 (22)

De acuerdo con la ETS de NICE, romiplostim está recomendado como una opción de tratamiento de PTI crónica en adultos en quienes la esplenectomía no ha tenido efecto o en quienes ésta está contraindicada, y que son refractarios a las terapias de primera línea. Esta recomendación es válida solo si la condición es refractaria a tratamientos estándar y terapias de rescate, o el paciente presenta enfermedad severa y alto riesgo de sangrado que requiere de terapias de rescate con frecuencia. Asimismo, la ETS menciona que en la práctica clínica los tributarios a recibir romiplostim deben haber recibido rituximab o presentar una contraindicación para el uso del mismo. Finalmente, en el Reino Unido, es necesario que la empresa comercializadora del medicamento ofrezca un descuento para que el tratamiento con romiplostim sea costo-efectivo.



Las conclusiones de la ETS de NICE se basaron en dos ECA de fase III publicados en un mismo artículo por Kuter et al en el 2008, el cual se describe en detalle en la sección "resultados" del presente dictamen preliminar. Brevemente, se trata de dos ECA paralelos, doble-ciego, controlados por placebo que evalúan el uso de romiplostim + mejor terapia de soporte vs mejor terapia de soporte sola. Uno de estos ECA es en pacientes esplenectomizados, y el otro en pacientes no esplenectomizados. Con respecto a estos estudios, NICE reconoce que presentan ciertas limitaciones; sin embargo, considera que constituyen evidencia suficiente para probar la eficacia y seguridad de romiplostim en la población mencionada.

La ETS de NICE están directamente relacionada a la pregunta PICO de interés del presente dictamen ya que concluye con respecto a la eficacia y seguridad del uso de romiplostim en pacientes con PTI refractarios a primera y segunda línea de tratamiento, o en quienes la esplenectomía (segunda línea) está contraindicada.



D. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA DE ELTROMBOPAG

National Institute for Health and Care Excellence. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. 2013.

De acuerdo con la ETS de NICE, eltrombopag está recomendado como una opción de tratamiento de PTI crónica en adultos en quienes la esplenectomía no ha surgido efecto o en quienes ésta está contraindicada, y que son refractarios a las terapias de primera línea. Esta recomendación es válida solo si la condición es refractaria a tratamientos estándar y terapias de rescate, o el paciente presenta enfermedad severa y alto riesgo de sangrado que requiere de terapias de rescate con frecuencia. Asimismo, la ETS menciona que en la práctica clínica los tributarios a recibir romiplostim deben haber recibido rituximab o presentar una contraindicación para el uso del mismo.



La ETS menciona que en el Reino Unido, para la condición mencionada (la misma que para la cual NICE recomienda romiplostim), eltrombopag puede ser considerado costo-efectivo en este país. Dado que la evidencia de costo-efectividad no es robusta, eltrombopag no debe ser utilizado en pacientes que no tengan enfermedad severa y no se encuentren en alto riesgo de sangrado (la misma condición dada para el uso de romiplostim).



Adicionalmente, la ETS reporta los resultados de comparaciones indirectas de eficacia entre eltrombopag y romiplostim, una realizada por NICE y otra por la empresa desarrolladora de eltrombopag. En ambas comparaciones se obtuvieron estimados que indican una mayor eficacia de romiplostim, aunque solamente la comparación realizada por NICE fue estadísticamente significativa. Dados estos resultados relativamente contrapuestos, y las limitaciones propias de las comparaciones indirectas, no es posible determinar que fármaco es más eficaz en el tratamiento de PTI refractaria. En línea con esto, la opinión de los expertos en el Reino Unido (y en Perú) es que romiplostim y eltrombopag son tratamientos que pueden ser empleados indistintamente, ya que tanto su efectividad como su perfil de seguridad son similares.

Las conclusiones de la ETS de NICE con respecto al uso de eltrombopag se basan principalmente en el estudio RAISE publicado por Cheng et al en el 2011, el cual es descrito al detalle en la sección "resultados" del presente dictamen preliminar. Estas conclusiones responden directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

E. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE ROMIPILOSTIM

Kuter DJ et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. 2008 (17)

Este artículo comprende los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en paralelo. Estos fueron ECAs de fase III, controlados con placebo, doble-ciego, multicéntricos e internacionales con una duración de 6 meses. Los protocolos de ambos ECAs fueron idénticos excepto que en uno se estudiaron pacientes esplenectomizados y en el otro no esplenectomizados (no necesariamente porque la esplenectomía estuviera contraindicada). Así, se enrolaron 63 pacientes esplenectomizados y 62 pacientes no esplenectomizados en cada uno de los ECAs, respectivamente. Los pacientes fueron adultos (>18 años) con PTI y una media de tres recuentos plaquetarios de $30 \times 10^9/L$ o menos. El uso de terapias concomitantes con corticoides, azatioprina o danazol estuvo permitido siempre y cuando estas fueran recibidas a dosis constantes. Otras terapias con inmunoglobulinas intravenosas, agentes alquilantes o rituximab debieron haber sido dejadas entre 2 y 14 semanas antes, dependiendo de la terapia. Los participantes fueron asignados de forma aleatoria en proporción 2:1 a recibir inyecciones subcutáneas de romiplostim ($n=42$ en el estudio en esplenectomizados y $n=41$ en el estudio en no esplenectomizados) o placebo ($n=21$ en cada estudio) cada semana por 24 semanas. Las dosis del fármaco en estudio pudieron ser ajustadas para mantener los recuentos de plaquetas entre $50 \times 10^9/L$ y $200 \times 10^9/L$. Los desenlaces principales de interés fueron la eficacia evaluada como respuesta plaquetaria duradera (recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante 6 o más de las últimas 8 semanas de tratamiento) y la seguridad del tratamiento. El cálculo del tamaño muestral se llevó a cabo para encontrar una diferencia de 40% entre los brazos de estudio con un poder de 87%. El análisis fue por protocolo.

Respuesta plaquetaria ($> 50 \times 10^9/L$) duradera

Entre las semanas 18 y 25 (tiempo de medición de respuesta duradera), la mediana del recuento de plaquetas semanales para los pacientes que recibieron romiplostim estuvo en un rango entre $56 \times 10^9/L$ y $85 \times 10^9/L$ en pacientes esplenectomizados y de $63 \times 10^9/L$ a $96 \times 10^9/L$ en pacientes no esplenectomizados. En contraste, en el grupo placebo, la mediana del recuento de plaquetas en este mismo periodo se encontró entre $13 \times 10^9/L$ y $21 \times 10^9/L$ en pacientes esplenectomizados y entre $29 \times 10^9/L$ y $38 \times 10^9/L$ en pacientes no esplenectomizados. No se muestran valores p de la comparación entre los grupos que recibieron romiplostim y sus respectivos grupos placebo. La gráfica de presentación de estos resultados indica que la data incluye a todos los participantes del estudio, incluidos aquellos que recibieron terapia de rescate.

La tasa de respuesta duradera (por lo menos 6 semanas con conteo de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ o más dentro de las últimas 8 semanas) en los pacientes que recibieron romiplostim fue mayor que en el grupo placebo, tanto en el estudio de pacientes esplenectomizados (diferencia: 38%; IC95%:23.4-52.8; $p=0.0013$) como en el estudio de pacientes no esplenectomizados (diferencia: 56%; IC95%:38.7-73.7; $p<0.0001$). En el análisis de esta variable los pacientes que recibieron terapia de rescate no fueron considerados como respondedores. Sin embargo, es importante resaltar que, de los grupos que recibieron romiplostim, solo 13 (31%) del grupo de esplenectomizados y 21 (51% del grupo de no esplenectomizados) mantuvieron dosis constantes de romiplostim durante las últimas 8 semanas, mientras que el resto de pacientes requirió aumentos de dosis para mantener la respuesta plaquetaria.

Adicionalmente, un análisis multivariado mostró que el no haber pasado por esplenectomía se encuentra asociado a una mayor tasa de respuesta duradera ($p=0.0306$). Mientras que no se observó asociación entre el uso de terapia previa o concomitante y la tasa de respuesta duradera.



Episodios de sangrado mayor

Los episodios de sangrado mayor fueron reportados como eventos adversos.

Sobrevida global

No se reportaron resultados de sobrevida global.



Uso de corticoides

El estudio no reporta de manera específica la frecuencia en la disminución del uso de corticoides. Sin embargo, reporta la proporción de pacientes que discontinuaron las terapias concomitantes (sin especificar cuáles eran) en ambos grupos. Así, se observa que durante las primeras 12 semanas del estudio (de acuerdo a lo pre-especificado en el protocolo) 52% de los pacientes que recibieron romiplostim y se encontraban recibiendo terapia de base (8/12 esplenectomizados y 4/11 no esplenectomizados) discontinuaron dicha terapia, en comparación con 19% en el grupo placebo (0/6 esplenectomizados y 3/10 no esplenectomizados). No se reportaron intervalos de confianza ni valores p . De cualquier forma esta comparación no cuenta con suficiente poder, ya que se trataría de un sub-análisis en la población que recibía terapia concomitante.

Eventos adversos

El análisis de los estudios individuales no mostró diferencias en el perfil de seguridad entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados que recibieron romiplostim, por lo que se

presenta la data conjunta en cuanto a las variables de seguridad (los brazos con romiplostim de ambos estudios juntos y lo mismo para los grupos placebo). Se reportaron eventos adversos en 39 de 41 (95%) pacientes que recibieron placebo y en 83 (100%) pacientes que recibieron romiplostim. Casi todos los eventos adversos fueron calificados como leves o moderados. Eventos hemorrágicos significativos (aquellos calificados como graves, potencialmente mortales, o fatales) fueron reportado en 5 de 41 (12%) pacientes del grupo de placebo y en 6 de 84 (7%) de los pacientes en el grupo que recibió romiplostim. Todos los eventos hemorrágicos ocurrieron en pacientes con menos de $20 \times 10^9/L$ plaquetas.

Dos eventos adversos serios fueron considerados como relacionados al tratamiento con romiplostim. Uno se dio en un paciente esplenectomizado que no respondió al tratamiento con romiplostim, quien presentó niveles elevados de reticulina al inicio del estudio las cuales se elevaron aún más hacia la semana 7 de tratamiento, pero regresó a niveles pre-tratamiento luego de haberlo discontinuado por 14 semanas. El segundo fue un paciente de 82 años con enfermedad vascular periférica, fibrilación atrial y que había pasado por una tromboembolectomía de la arterial radial 8 meses antes del inicio del estudio. Este paciente presentó trombosis de la arteria poplítea derecha cuando su conteo plaquetario se encontraba en $11 \times 10^9/L$, pero esto se superó con una embolectomía y tratamiento con anticoagulantes, y pudo continuar en el estudio.

En el grupo placebo murieron dos pacientes durante el estudio, uno de hemorragia cerebral y el otro de embolia pulmonar. Cinco semanas luego de acabado el estudio, murió otro paciente del grupo placebo de neumonía atípica (luego de una hemorragia intracraneal ocasionada por un golpe). En el grupo que recibió romiplostim murió un paciente de hemorragia intracraneal un día después de completado el estudio, y luego de haber iniciado el uso de aspirina para tratar la trombosis y haber dejado romiplostim.

Calidad de vida

No se reportaron resultados de calidad de vida.

Evaluación crítica:

Una limitación de los estudios está relacionada a que se llevó a cabo un análisis por protocolo, es decir, se evaluó los desenlaces de interés únicamente en la población que culminó el estudio, lo cual introduce sesgo en los estimados. Asimismo, en la discusión se refuerza esta aproximación en el análisis al mencionar que, de acuerdo al protocolo, los pacientes que recibieron terapia de rescate debieron ser excluidos del análisis del desenlace principal de interés y sus datos de las siguientes 8 semanas debieron ser retirados del análisis de cualquier otra variable de respuesta plaquetaria. A pesar de esto, los resultados han sido reportados en

base a la población total de pacientes aleatorizados, lo cual resulta confuso y genera incertidumbre con respecto a la presentación de los resultados y el análisis realizado.

Otra limitación está dada por un tamaño muestral reducido, lo cual limita la potencia de los análisis estadísticos. Esto podría estar relacionado a que solo 5-10% de los pacientes con PTI son pacientes crónicos refractarios a terapias convencionales. En relación a esto, el cálculo del tamaño muestral tuvo como meta alcanzar un poder de 87%, lo cual es inusual. La redacción de esta sección deja la idea de que se eligió el tamaño muestral primero y luego se calculó el poder en base a dicho tamaño muestral, lo cual concuerda con el valor extraño del poder, pero no es lo correcto. Con respecto al análisis estadístico, dada la naturaleza de los datos, el análisis más apropiado habría sido una regresión empleando GEE. Sin embargo, el artículo solo menciona modelos de análisis de varianza sin más especificaciones. Adicionalmente, no se reportaron todos los valores p de las pruebas realizadas, lo cual denota falta de transparencia en la presentación de los resultados.

Una observación importante es que el artículo no especifica si los resultados reportados de las medianas de conteo plaquetario en las últimas 8 semanas se obtuvieron a partir de data de todos los participantes del estudio o solo de aquellos que llegaron a la última semana, o si se incluyeron a aquellos que mantuvieron la respuesta sin necesidad de terapia de rescate. La gráfica de presentación de estos resultados indica que la data incluye a todos los participantes del estudio (para cada ECA), incluidos aquellos que recibieron terapia de rescate, lo cual sugiere que todos fueron tomados como un mismo grupo a pesar de que no todas las respuestas pueden ser atribuidas al uso de romiplostim.

Finalmente, la empresa comercializadora del medicamento fue la financiadora de los estudios y la responsable del diseño del estudio y de su desarrollo, y del análisis de la data y publicación de resultados, lo cual evidencia un fuerte conflicto de interés. En estos casos se suele explicitar los métodos empleados para controlar esta potencial limitación y asegurar la transparencia del proceso; sin embargo, este no ha sido el caso en el estudio en cuestión donde meramente se han descrito los conflictos de interés.

A pesar de las limitaciones, los estudios presentan ciertas fortalezas como el reconocer las potenciales diferencias en la respuesta al tratamiento entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados, y por lo tanto haber llevado a cabo dos ECA paralelos, uno para cada una de estas sub-poblaciones de pacientes con PTI. Adicionalmente, estos ECA tuvieron doble-ciego y fueron controlados por placebo. Asimismo, en estos estudios se mide la respuesta plaquetaria duradera y no únicamente de un punto del tiempo, lo cual le da robustez a los resultados y sugiere que romiplostim es un agente eficaz de manera sostenida en el tratamiento de PTI. De manera similar, el que el estudio haya tenido una duración de 6 meses permite contar con información sobre la seguridad del medicamento en un periodo relativamente extenso de tiempo. Los ECA sugieren entonces que romiplostim es eficaz y



seguro en el tratamiento de PTI refractaria en pacientes con alto riesgo de sangrado; sin embargo, dadas las limitaciones, es necesario tomar esta información con cautela.

F. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE ELTROMBOPAG

Cheng et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. 2011 (23)

RAISE es un ECA fase III multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de eltrombopag más terapia estándar en comparación con placebo más terapia estándar en adultos con PTI con un recuento de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$ a pesar de haber recibido uno o más tratamientos. Este fue un estudio de 6 meses que siguió a los pacientes hasta 4 semanas después del tratamiento y los evaluó también a los 3 y 6 meses. Los 197 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir eltrombopag ($n = 135$) o placebo ($n = 62$). La aleatorización fue estratificada por el recuento de plaquetas al inicio del estudio ($\leq 15 \times 10^9$ o $> 15 \times 10^9$ por litro), si habían tenido o no una esplenectomía, y si estaban tomando medicación para el tratamiento de PTI al inicio del estudio. Aproximadamente el 30% de los pacientes tenían PTI refractaria a la esplenectomía o habían recaído después de dicha cirugía. Los pacientes asignados al azar a los grupos de tratamiento recibieron la terapia estándar (tratamiento con corticoides, inmunosupresores no selectivos y terapia de rescate), según fuese necesario, o bien 50 mg de eltrombopag o placebo. Las dosis de eltrombopag fueron ajustadas por los investigadores basándose en el conteo plaquetario de cada participante. Durante los 6 meses de estudio, la dosis media de eltrombopag fue de 54,7 mg por persona por día. Al final del estudio, 69% de los pacientes asignados al azar para el grupo placebo y 55% de los asignados al azar al grupo de eltrombopag habían recibido medicación concomitante ITP. El desenlace primario en el ensayo RAISE fue el odds de lograr un conteo plaquetario de $50-400 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el período de estudio (6 meses). Los resultados secundarios incluyeron el uso de tratamiento de rescate (que se define como un medicamento recetado recientemente, un aumento de la dosis de la medicación concomitante, una transfusión de plaquetas o una esplenectomía), la incidencia y la gravedad de sangrado, y la calidad de vida relacionada a la salud. Se evaluó la calidad de vida con los cuestionarios SF-36 v2 y FACT-Th6.

Respuesta plaquetaria ($> 50 \times 10^9/L$)

El odds ratio de respuesta plaquetaria durante el período de estudio de 6 meses (desenlace primario) fue de 8,2 (IC99%: 3,59 - 18,73; $p < 0,001$). Al final del estudio, 52% de los pacientes que recibieron eltrombopag y 17 % de los que recibieron placebo tuvieron recuentos de plaquetas de $50-400 \times 10^9/L$. Una vez que se detuvo el tratamiento, la proporción de pacientes con respuesta plaquetaria en los grupos de eltrombopag y placebo convergieron, alcanzando el

20 % en el caso eltrombopag y el 14% para el placebo después de 4 semanas sin tratamiento. El análisis multivariado en el estudio muestra que la respuesta a eltrombopag no dependía de si el paciente había tenido o no una esplenectomía (valor p de interacción = 0,562).

Respuesta plaquetaria (> 50 x 10⁹/L) duradera

Se llevó a cabo un análisis post-hoc de los pacientes que completaron las 26 semanas de tratamiento para evaluar la proporción de pacientes que presentaron una respuesta duradera, definida como lograr una respuesta plaquetaria en al menos 6 de las últimas 8 semanas de tratamiento, sin haber recibido terapia de rescate. Se encontró que el 60% (57/95) de los pacientes que recibieron eltrombopag alcanzaron una respuesta plaquetaria duradera, en comparación con 10% (4/39) en el grupo placebo. Sin embargo, este análisis no fue en la población por intención a tratar, y no se reportan los valores p.

Episodios de sangrado mayor

En el grupo con eltrombopag, 79% (106/135) de los participantes experimentaron algún grado de sangrado (grados 1-4 en la escala de la OMS) por lo menos una vez entre el día 8 y el final del tratamiento, en comparación con 93% (56/61) en el grupo placebo. Se reportó sangrado clínicamente significativo (grados 2-4 en la escala de la OMS) en 33% (44/135) de los pacientes en el grupo con eltrombopag, en comparación con 53% (32/61) en el grupo placebo. No se reportan valores p.

El odds de cualquier sangrado y de sangrado clínicamente significativo durante los 6 meses de tratamiento fue 76% y 65% menos, respectivamente, en los pacientes que recibieron eltrombopag, en comparación con los del grupo placebo (OR: 0.24, IC95%: 0.16-0.38; p<0.0001 y OR: 0.35, IC95%: 0.19-0.64; p=0.0008).

Sobrevida global

No se reportaron resultados de sobrevida global.

Uso de corticoides

En el grupo que recibió eltrombopag, 59% (37/63) de los pacientes redujo o discontinuó los tratamientos concomitantes, en comparación con 32% (10/31) en el grupo placebo (OR: 3.10; IC95%:1.24-7.75; p=0.02). Los corticoides fueron el tratamiento reducido o discontinuado con mayor frecuencia, esto ocurrió en 84% de los 37 pacientes con eltrombopag y 90% de los 10 pacientes que recibieron placebo.

Eventos adversos

Se observó que las reacciones adversas relacionadas al tratamiento se dieron en 48 pacientes (36%) del grupo de eltrombopag y 18 pacientes (30%) del grupo placebo. La mayoría de las reacciones adversas comunes experimentados por los pacientes que recibieron eltrombopag fueron dolor de cabeza (30%), diarrea (13%), náuseas (12%), nasofaringitis (10%), infección del tracto respiratorio superior (10%) y fatiga (10%). También ocurrieron dos eventos tromboembólicos en el grupo de eltrombopag y ninguno en el grupo de placebo. Un análisis post hoc de los pacientes con tratamiento concomitante mostró una reducción en las reacciones adversas relacionadas con corticoides (Incluyendo dispepsia, edema periférico e hiperglucemia) en el grupo de eltrombopag.

Calidad de vida

Se observaron mejoras significativas al final del tratamiento en el grupo que recibió eltrombopag, en comparación con el grupo placebo para: rol físico (diferencia: 5.4; IC95%: 0.5-10.3; p=0.03), vitalidad (diferencia: 3.9; IC95%: 0.1-7.7; p=0.045), rol emocional (diferencia: 5.4; IC95%:0.8-10.1; p=0.02) y el componente de salud mental de la escala SF-36 v2 (diferencia: 2.1; IC95%:0.2-4.0; p=0.03) y de la escala FACT-Th6 (diferencia: 1.5; IC95%: 0.5-2.5; p=0.004).

Evaluación crítica:

Una limitación de este estudio está relacionada a que la población empleada no es únicamente de pacientes que han fracasado a primera y segunda línea de tratamiento (esplenectomía), sino más bien a una población heterogénea de pacientes que han sido esplenectomizados y no esplenectomizados. Así, solo alrededor del 35% de los participantes del estudio había pasado por esplenectomía, por lo que el estudio no contó con poder suficiente para una comparación certera de la eficacia de eltrombopag entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados. Para ajustar la estimación del efecto de eltrombopag por la variable esplenectomía (si/no), el estudio utilizó un modelo de regresión (GEE) donde se incluyeron todas las variables empleadas en la estratificación durante la aleatorización (el recuento de plaquetas al inicio del estudio, presencia o ausencia de esplenectomía, y medicación para el tratamiento de PTI al inicio del estudio). El estudio reporta que el haber sido esplenectomizado no es un factor predictor de la respuesta al uso de eltrombopag.

Otra limitación del estudio está relacionada a que el desenlace principal de interés fue el odds de respuesta a eltrombopag vs placebo; donde la respuesta estuvo definida como un conteo plaquetario entre $50-400 \times 10^9/L$. La limitación está en que la respuesta es puntual y no duradera, es decir, no se conoce si el paciente logró una respuesta sostenida o se trató de una



respuesta transitoria. Para tratar de contrarrestar ésta limitación, el estudio realizó un análisis post-hoc para evaluar la proporción de pacientes que lograron una respuesta duradera, definida como respuesta plaquetaria durante al menos 6 semanas dentro de las últimas 8 semanas de tratamiento sin recibir terapia de rescate, y se observó que una mayor proporción de pacientes presento respuesta plaquetaria duradera en el grupo con eltrombopag, en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, éste análisis se llevó a cabo únicamente en los pacientes que completaron las 26 semanas de tratamiento (95 en el grupo que recibió eltrombopag y 39 en el grupo que recibió placebo). Al no tratarse de la población aleatorizada en su totalidad, dicho análisis está afectado sesgos introducidos por la presencia de confusores. Principalmente, los pacientes que culminaron el estudio son los respondedores, y serán más en el grupo tratado con eltrombopag que en el grupo placebo. En cuanto a los desenlaces secundarios, en el análisis de la media del conteo de plaquetas se incluyeron todos los valores de conteo obtenidos a lo largo del estudio, independientemente de si los pacientes habían recibido terapia de rescate o no. Esto quiere decir que los valores de conteo de plaquetas no pueden ser atribuidos únicamente al efecto de eltrombopag.



Este ECA fue auspiciado por GlaxoSmithKline, la farmacéutica desarrolladora del medicamento, y la mayoría de los autores son trabajadores a tiempo completo en dicha farmacéutica y han reportado tener participación accionaria de la compañía, lo cual evidencia un fuerte conflicto de interés. Si bien esto puede ser contrarrestado con el diseño del estudio, no se han considerado otras medidas como tercerizar el análisis de datos.

A pesar de las limitaciones mencionadas, se trata de un ECA de fase III, multicéntrico, doble-ciego, controlado por placebo, con un buen tamaño muestral considerando la baja frecuencia de la enfermedad refractaria. Asimismo, se empleó un análisis estadístico sólido en la población por intención a tratar, tomando como no respondedores a aquellos que no alcanzaron la respuesta plaquetaria o que requirieron terapia de rescate. Por lo tanto, los resultados sugieren que eltrombopag es eficaz y seguro en el tratamiento de PTI refractaria a terapias de primera línea en una población mixta de pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados.



frecuencia. Asimismo, la ETS menciona que en la práctica clínica los tributarios a recibir romiplostim deben haber recibido rituximab o presentar una contraindicación para el uso del mismo.

El primer artículo encontrado describe los resultados de dos ECA paralelos que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de romiplostim en el tratamiento de PTI en pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados de manera independiente. El estudio muestra que el conteo de plaquetas aumentó en las primeras dos semanas y se mantuvo durante las 24 semanas de tratamiento, tanto en pacientes esplenectomizados como en pacientes no esplenectomizados. El conteo de plaquetas objetivo se alcanzó dentro de las primeras 2-3 semanas en más de la mitad de los pacientes que recibieron romiplostim. La tasa de respuesta duradera (por lo menos 6 semanas con conteo de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ o más dentro de las últimas 8 semanas) en los pacientes que recibieron romiplostim fue mayor que en el grupo placebo, tanto en el estudio de pacientes esplenectomizados (diferencia: 38%; IC95%: 23.4-52.8; $p=0.0013$) como en el estudio de pacientes no esplenectomizados (diferencia: 56%; IC95%: 38.7-73.7; $p<0.0001$). En cuanto a la reducción de terapias concomitantes en pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados en conjunto, se observa que durante las primeras 12 semanas de tratamiento 52% de los pacientes que recibieron romiplostim y se encontraban recibiendo terapia de base descontinuaron dicha terapia, en comparación con 19% en el grupo placebo, aunque no se reportaron intervalos de confianza ni valores p. Asimismo, ésta comparación no cuenta con suficiente poder estadístico, ya que se trata de un sub-análisis en la fracción de la población de estudio que recibió terapia concomitante. En cuanto a los eventos adversos, estos no se encontraron diferentes entre el brazo que recibió romiplostim y el brazo que recibió placebo. Estos resultados sugieren que el uso de romiplostim supone un beneficio para los pacientes con PTI refractarios a primera y segunda línea de tratamiento, y que presenta un buen perfil de seguridad. Sin embargo, es importante recalcar ciertas limitaciones metodológicas de los estudios presentados en el artículo. Una limitación importante de los estudios está relacionada a que se llevó a cabo un análisis por protocolo, es decir, se evaluaron los desenlaces de interés únicamente en la población que se mantuvo dentro del estudio durante toda su duración (24 semanas). El análisis por protocolo introduce sesgo en los estimados al eliminar el control de factores confusores que brinda la aleatorización. Otra limitación está dada por un tamaño muestral reducido, lo cual limita la potencia de los análisis estadísticos. Esto podría estar relacionado a que solo 5-10% de los pacientes con PTI son pacientes crónicos refractarios a terapias convencionales. Con respecto al análisis estadístico, dada la naturaleza de los datos, el análisis más apropiado habría sido un modelo de regresión empleando GEE. Sin embargo, el artículo solo menciona modelos de análisis de varianza sin mayores especificaciones. Adicionalmente, no se reportaron todos los valores p de las pruebas realizadas, lo cual denota falta de transparencia en la presentación de los resultados. Finalmente, la empresa desarrolladora del medicamento fue la financiadora de los estudios y la responsable del diseño y desarrollo del estudio, así como del análisis de la data y la publicación de resultados, lo cual evidencia un fuerte conflicto de interés. En estos casos se suelen

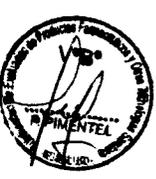


explicitar los métodos empleados para controlar la potencial limitación y asegurar la transparencia del proceso; sin embargo, nada de esto se menciona en el artículo, únicamente se describen los conflictos de interés. A pesar de las limitaciones, los estudios presentan ciertas fortalezas como el reconocer las potenciales diferencias en la respuesta al tratamiento entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados, y por lo tanto haber llevado a cabo dos ECA paralelos, uno para cada una de estas sub-poblaciones de pacientes con PTI. Adicionalmente, estos ECA tuvieron doble-ciego y fueron controlados por placebo. Asimismo, en estos estudios se mide la respuesta plaquetaria duradera y no únicamente la respuesta en un punto del tiempo, lo cual le da robustez a los resultados y sugiere que la eficacia de romiplostim se sostiene en el tiempo. De manera similar, el tiempo de duración del estudio (6 meses) permite contar con información sobre la seguridad del medicamento en un periodo relativamente extenso de tiempo. Los ECA sugieren entonces que romiplostim es eficaz y seguro en el tratamiento de PTI refractaria en pacientes con alto riesgo de sangrado; sin embargo, dadas las limitaciones mencionadas, es necesario tomar esta información con cautela.

El segundo artículo descrito en el presente dictamen es un ECA fase III multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de eltrombopag más terapia estándar en comparación con placebo más terapia estándar en adultos con PTI con un recuento de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$ a pesar de haber recibido uno o más tratamientos, incluyendo esplenectomía. El estudio mostró que el odds de presentar respuesta plaquetaria en cualquier momento del periodo de estudio (6 meses) en el grupo que recibió eltrombopag fue 8.2 veces el odds en el grupo placebo ($p < 0,001$). Adicionalmente, el análisis multivariado mostró que la respuesta plaquetaria observada no depende de si el paciente había tenido o no una esplenectomía (valor p de interacción = 0,562). Para evaluar la respuesta plaquetaria duradera, se llevó a cabo un análisis post-hoc de los pacientes que completaron las 24 semanas de tratamiento. En éste análisis se encontró que el 60% (57/95) de los pacientes que recibieron eltrombopag alcanzaron una respuesta plaquetaria duradera, en comparación con 10% (4/39) en el grupo placebo. Sin embargo, este análisis no fue en la población por intención a tratar, y no se reportan los valores p . El estudio reporta también una comparación en los episodios de sangrado mayor entre los grupos como variable secundaria. Así, 79% (106/135) de los participantes que recibieron eltrombopag experimentaron algún grado de sangrado (grados 1-4 en la escala de la OMS) por lo menos una vez entre el día 8 y el final del tratamiento, en comparación con 93% (56/61) en el grupo placebo. Además, se reportó sangrado clínicamente significativo (grados 2-4 en la escala de la OMS) en 33% (44/135) de los pacientes en el grupo con eltrombopag, en comparación con 53% (32/61) en el grupo placebo, aunque no se reportan valores p . El odds de cualquier sangrado y de sangrado clínicamente significativo durante los 6 meses de tratamiento fue 76% y 65% menor, respectivamente, en los pacientes que recibieron eltrombopag, en comparación con los del grupo placebo (OR: 0.24, IC95%: 0.16-0.38; $p < 0.0001$ y OR: 0.35, IC95%: 0.19-0.64; $p = 0.0008$). El tratamiento con eltrombopag también permitió la reducción o discontinuación de terapias concomitantes. Así, en el grupo que recibió



eltrombopag, 59% (37/63) de los pacientes redujo o discontinuó los tratamientos concomitantes, en comparación con 32% (10/31) en el grupo placebo (OR: 3.10; IC95%:1.24-7.75; $p=0.02$), siendo los corticoides la terapia que se redujo o discontinuó con mayor frecuencia en ambos brazos de estudio. En cuanto al perfil de seguridad, se observó que las reacciones adversas clasificadas como relacionadas al tratamiento se dieron en 48 pacientes (36%) del grupo de eltrombopag y 18 pacientes (30%) del grupo placebo. La mayoría de las reacciones adversas comunes experimentadas por los pacientes que recibieron eltrombopag fueron dolor de cabeza (30%), diarrea (13%), náuseas (12%), nasofaringitis (10%), infección del tracto respiratorio superior (10%) y fatiga (10%). También ocurrieron 2 eventos tromboembólicos en el grupo de eltrombopag y ninguno en el grupo de placebo. Finalmente, se reportaron mejoras significativas en la calidad de vida al final del tratamiento en comparación con el inicio en el grupo que recibió eltrombopag, en comparación con el grupo placebo para: rol físico (diferencia: 5.4; IC95%: 0.5-10.3; $p=0.03$), vitalidad (diferencia: 3.9; IC95%: 0.1-7.7; $p=0.045$), rol emocional (diferencia: 5.4; IC95%:0.8-10.1; $p=0.02$) y el componente de salud mental de la escala SF-36 v2 (diferencia: 2.1; IC95%:0.2-4.0; $p=0.03$) y de la escala FACT-Th6 (diferencia: 1.5; IC95%: 0.5-2.5; $p=0.004$). Estos resultados sugieren que eltrombopag es un agente eficaz y seguro en el tratamiento de PTI refractaria a al menos una línea de tratamiento, así como en pacientes esplenectomizados. Sin embargo, es importante hacer notar algunas limitaciones del estudio de eltrombopag. Una limitación importante está relacionada a que la población empleada es una población heterogénea de pacientes que han sido esplenectomizados y pacientes que no. Así, solo alrededor del 35% de los participantes del estudio había pasado por esplenectomía, por lo que el análisis no contó con poder estadístico suficiente para una comparación certera de la eficacia de eltrombopag entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados. Para contrarrestar esta limitación, se empleó un modelo de múltiples variables para ajustar la estimación del efecto de eltrombopag por la presencia/ausencia de esplenectomía. Además se incluyeron en el modelo las otras variables empleadas en la estratificación durante la aleatorización: recuento de plaquetas al inicio del estudio y medicación para el tratamiento de PTI al inicio del estudio. El resultado de dicho análisis indica que el efecto positivo de eltrombopag es independiente de la esplenectomía. Otra limitación del estudio está relacionada a que el desenlace principal de interés fue el odds de respuesta a eltrombopag vs placebo en cualquier momento del estudio, y no la respuesta duradera. Para tratar de contrarrestar ésta limitación, el estudio realizó un análisis post-hoc donde se evaluó la proporción de pacientes que lograron una respuesta duradera, y se observó que una mayor proporción de pacientes presentó respuesta plaquetaria duradera en el grupo con eltrombopag, en comparación con el grupo placebo (no se reportaron valores p). Sin embargo, éste análisis se llevó a cabo únicamente en los pacientes que completaron las 26 semanas de tratamiento (95 en el grupo que recibió eltrombopag y 39 en el grupo que recibió placebo). Al no tratarse de la población aleatorizada en su totalidad, dicho análisis está afectado por los sesgos introducidos por factores confusores. En cuanto a los desenlaces secundarios, en el análisis de la media del conteo de plaquetas se incluyeron todos los valores de conteo obtenidos a lo largo del estudio, independientemente de si los pacientes habían



recibido terapia de rescate o no. Esto quiere decir que los valores de conteo de plaquetas no pueden ser atribuidos únicamente al efecto de eltrombopag. Finalmente, el ECA fue auspiciado por GlaxoSmithKline, la farmacéutica desarrolladora del medicamento, y la mayoría de los autores son trabajadores a tiempo completo en dicha farmacéutica y han reportado participación accionaria en la compañía, lo cual evidencia un fuerte conflicto de interés. Si bien esto puede ser contrarrestado con el diseño del estudio, no se han considerado otras medidas como tercerizar el análisis de datos. A pesar de las limitaciones mencionadas, se trata de un ECA de fase III, multicéntrico, doble-ciego, controlado por placebo, con un buen tamaño muestral considerando la baja frecuencia de la enfermedad refractaria. Asimismo, se empleó un análisis estadístico sólido en la población por intención a tratar, tomando como no-respondedores a aquellos que no alcanzaron la respuesta plaquetaria o que requirieron terapia de rescate. Por lo tanto, los resultados sugieren que eltrombopag es eficaz y seguro en el tratamiento de PTI refractaria a terapias de primera línea en una población mixta de pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados.

A la fecha no se han realizado estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de romiplostim vs eltrombopag. Ante esta ausencia de información, tanto NICE como la empresa desarrolladora del medicamento llevaron a cabo comparaciones indirectas de manera independiente; sin embargo, dada la inconsistencia en los resultados, NICE concluyó que con la información actual no es posible saber con certeza qué agente trombopoyético es superior. Una apreciación cualitativa de los ECA que evalúan el uso de los agentes trombopoyéticos sugiere que ambos presentan similar eficacia y perfil de seguridad, lo cual concuerda con la opinión de expertos nacionales e internacionales, quienes afirman que en la práctica clínica ambos fármacos puede ser utilizados indistintamente. Frente a un beneficio similar por parte de ambos fármacos, los costos de los mismos ganan relevancia en la toma de decisión de su empleo en un sistema de prestación de servicios de salud como EsSalud. Así, el tratamiento mensual con romiplostim tiene un costo aproximado de S/.12, 000, mientras que el costo del tratamiento mensual con eltrombopag puede variar entre S/.4,404.9 - 8,809.8, dependiendo de la dosis. Con lo que se establece que el costo de eltrombopag es menor al de romiplostim para lograr un mismo beneficio por paciente en cuanto a conteo plaquetario.



VI. CONCLUSIONES

- Las GPC concuerdan en sus recomendaciones sobre el uso de agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) en el tratamiento de PTI crónica en pacientes que han mostrado refractariedad a los tratamiento de primera línea y en quienes la esplenectomía no ha funcionado o está contraindicada.
- Las ETS recomiendan tanto el uso de romiplostim como el de eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica en quienes la esplenectomía no ha surgido efecto o en quienes ésta está contraindicada, y que son refractarios a las terapias de primera línea. Sin embargo, ésta recomendación esta circunscrita a un descuento en el costo del tratamiento por parte de la empresa comercializadora.
- Los ECA muestran la eficacia y seguridad del el uso de romiplostim y eltrombopag, por separado, en el tratamiento de PTI crónica en pacientes refractarios a terapias de primera y segunda línea. Se observa un efecto positivo de ambos medicamentos sobre el conteo plaquetario, y un perfil de seguridad aceptable.
- En ausencia de una comparación head-to-head, no es posible concluir con certeza sobre la eficacia de eltrombopag vs romiplostim. Sin embargo, una apreciación cualitativa de los ECA que evalúan a dichos fármacos por separado sugiere que estos muestran similar beneficio y perfil de seguridad, lo cual concuerda con la opinión de expertos.
- Frente a un beneficio similar por parte de ambos fármacos, los costos de los mismos toman relevancia en la toma de decisión de su empleo en un sistema de prestación de servicios de salud como EsSalud. Así, el tratamiento mensual con romiplostim tiene un costo aproximado de S/.12, 000, mientras que el costo del tratamiento mensual con eltrombopag puede variar entre S/.4,404.9 - 8,809.8, dependiendo de la dosis. Con lo que se establece que el costo de eltrombopag es menor al de romiplostim para lograr un mismo beneficio por paciente en cuanto a conteo plaquetario.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de eltrombopag para el manejo de púrpura trombocitopénica idiopática como tercera línea, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años.



VII. RECOMENDACIONES

Al momento se aprueba el uso de eltrombopag para el tratamiento de PTI como tercera línea por razones de costo del tratamiento, pudiéndose reconsiderar ésta decisión si las condiciones de costo cambian de tal manera que romiplostim compita con eltrombopag en el mercado peruano, o aparezca nueva información proveniente de estudios clínicos de alta calidad metodológica que evidencie diferencias clínicas entre romiplostim y eltrombopag.

Se recomienda complementar la decisión del presente dictamen preliminar con una comparación directa de la eficacia y seguridad entre eltrombopag y romiplostim, así como una evaluación fármaco-económica del uso de eltrombopag en el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. Asimismo, se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con eltrombopag y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (Según Anexo N°1)

1. Eficacia evaluada mediante conteo plaquetario y riesgo de sangrado.
2. Eventos adversos y eventos de sangrado menor o mayor (hojas amarillas)



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol*. 2006 May;133(4):364–74.
2. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*. 2009 Sep;146(6):585–96.
3. Tótl LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol*. 2011 Jan;152(1):52–60.
4. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008 Sep;142(5):819–26.
5. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174–80.
6. Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1630–8.
7. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549–54.
8. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002 Mar 28;346(13):995–1008.
9. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1207–11.
10. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168–86.
11. Arnold DM. Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60 Suppl 1:S19-22.
12. Chouhan JD, Herrington JD. Treatment options for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: focus on romiplostim and eltrombopag. *Pharmacotherapy*. 2010 Jul;30(7):666–83.
13. Hallam S, Provan D, Newland AC. Immune thrombocytopenia -- what are the new treatment options? *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Aug;13(8):1173–85.
14. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther*. 2004 Dec;76(6):628–38.

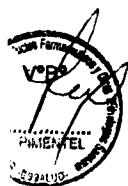
15. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190–207.
16. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009 Feb 21;373(9664):641–8.
17. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Feb 2;371(9610):395–403.
18. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarra DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Jul 7;118(1):28–36.
19. Sanz MÁ, Vicente García V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, et al. [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. *Med Clínica*. 2012 Mar 17;138(6):261.e1-261.e17.
20. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009 Mar 5;113(10):2161–71.
21. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1889–99.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura [Internet]. 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221/resources/romiplostim-for-the-treatment-of-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-82600305088453>
23. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2011 Jan 29;377(9763):393–402.



ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir eltrombopag debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con PTI severa refractaria a primera línea de tratamiento (corticoides), a segunda línea (esplenectomía, inmunosupresores) o no candidatos a esplenectomía.
Grupo etario	Adultos (>18 años)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	9 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>1. Diagnóstico de PTI primario, de acuerdo con los criterios de la ASH*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recuento plaquetario < 100 x10⁹/L • Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante • Ausencia de patología sistémica de base <p>2. Enfermedad severa con alto riesgo de sangrado dado por recuento plaquetario < 30 x10⁹/L.</p> <p>3. Falla al tratamiento** de primera y segunda línea, o contraindicación de esplenectomía.</p> <p>* Presentar documentación de historia clínica que respalde el diagnóstico.</p> <p>** Falla al tratamiento: conteo plaquetario < 30 x10⁹/L a las 4 semanas de tratamiento.</p>



<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conteo plaquetario de los últimos 30 días. 2. Documentación de historia clínica que acredite el uso de tratamiento de primera y segunda línea. 3. Documentación de contraindicación de esplenectomía, si fuese el caso
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eficacia evaluada mediante conteo plaquetario y riesgo de sangrado. 2. Eventos adversos y eventos de sangrado menor o mayor (hojas amarillas)

