



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

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



### DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 015-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ROMIPLOSTIM EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA  
CRÓNICA, RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A  
INMUNOGLOBULINA, CORTICOESTEROIDES E INTOLERANCIA A  
ELTROMBOPAG, NO CANDIDATOS A ESPLENECTOMÍA



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI  
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Marzo, 2022



## EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – equipo técnico evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado – equipo técnico evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

## CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Ninoska Julia Rojas Soto, médica hematóloga, Hospital Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

El consultor en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud.

## CITACIÓN




IETSI- EsSalud. Eficacia y seguridad de romiplostim en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica, respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides e intolerancia a eltrombopag, no candidatos a esplenectomía. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASH	American Society of Hematology
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-I-N	The Guidelines International Network
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Metaanálisis
PICO	Paciente, intervención, comparación, resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
TPI	Trombocitopenia inmunitaria
TPO-RA	Agonistas del receptor de trombopoyetina



## CONTENIDO

	<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
	<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
	A. ANTECEDENTES .....	9
	B. ASPECTOS GENERALES .....	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ROMIPLOSTIM .....	12
	<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>15</b>
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	15
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	16
	<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	18
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	20
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	20
	ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS .....	24
	<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>31</b>
	<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>35</b>
	<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>37</b>
	<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>38</b>
	<b>IX. ANEXO .....</b>	<b>42</b>
	ANEXO N°1. Condiciones de uso .....	42
	<b>X. MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>	<b>43</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La trombocitopenia inmune (TPI), es una enfermedad autoinmune caracterizada por la disminución de plaquetas. La incidencia anual de TPI en pediatría es de 1.9 a 6.4 por cada 100,000 niños. La TPI es primaria cuando no existen causas o desórdenes que puedan estar asociados a la trombocitopenia, y crónica cuando tiene una duración mayor a 12 meses. En Estados Unidos, se ha reportado que el 16 % de los niños con TPI llegan a desarrollar TPI crónica.
- El tratamiento farmacológico inicial de los pacientes con TPI incluye el uso de inmunoglobulina intravenosa, anti-inmunoglobulina D o glucocorticoides; sin embargo, del 38 % al 47 % de los niños con TPI crónica requieren terapias de segunda línea. Este grupo de pacientes suelen recibir agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO-RA, por sus siglas en inglés), como romiplostim y eltrombopag, que actúan estimulando la producción de plaquetas.
- En EsSalud, los pacientes pediátricos con TPI crónica, refractaria, resistente o intolerante a dos líneas de tratamiento (corticoides, inmunosupresores e inmunoglobulina) pueden ser tratados con eltrombopag, aprobado mediante el Dictamen Preliminar N° 050-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. No obstante, algunos pacientes también desarrollan intolerancia a eltrombopag y no son candidatos para el manejo quirúrgico (i.e. esplenectomía). Por ello, algunos especialistas de EsSalud consideran que, para estos pacientes, el uso de romiplostim ayudaría a aumentar el conteo de plaquetas; reduciendo el riesgo de mortalidad por sangrado y mejorando la calidad de vida del paciente.
- Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de romiplostim, comparado con la mejor terapia de soporte (corticoesteroides e inmunoglobulina), en pacientes pediátricos con TPI primaria crónica; respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina y corticoesteroides; intolerancia a eltrombopag, y no candidatos a esplenectomía.
- Luego de la búsqueda de evidencia científica, se incluyeron: una guía de práctica clínica (GPC), elaborada por la American Society of Hematology (ASH) (Neuner et al. 2019), que fue sugerida por los especialistas de EsSalud; un reporte de consenso (Provan et al. 2019), y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, pivotal de romiplostim, que evaluó el uso romiplostim, en comparación con placebo, en 62 pacientes pediátricos con TPI persistente o crónica, que continuaron con la TPI luego de recibir al menos una terapia previa o que fueron ineligibles para recibir otras terapias. (Tarantino et al. 2016).
- Con respecto a los documentos de recomendación, la GPC de la ASH y el reporte de consenso de Provan et al. no brindan recomendaciones para el





tratamiento de los pacientes pediátricos que presentan intolerancia a un TPO-RA. No obstante, se tomó como referencia, la recomendación del reporte de consenso de Provan et al. para el tratamiento de los pacientes que no responden o pierden respuesta a un primer TPO-RA. Así, el reporte de consenso recomienda cambiar a otro TPO-RA y/o considerar combinarlo con inmunosupresores. Esta recomendación es tomada con cautela dado que se sustenta únicamente en la experiencia/opinión de expertos; el cual es considerado como el menor nivel de evidencia.

- Los resultados del ECA de fase III de Tarantino et al. mostraron que, comparado con el placebo, el uso de romiplostim mejora la respuesta plaquetaria; pero no reduce el riesgo de sangrado ni mejora de la calidad de vida. Comparado con el grupo placebo, el grupo romiplostim tuvo mayor proporción de pacientes con respuesta plaquetaria duradera<sup>1</sup> (52 % vs. 10 %, p=0.002) y respuesta plaquetaria general<sup>2</sup> (71 % vs. 20 %, p=0.0002). Aun así, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de episodios de sangrado (83 % vs. 74 %, p=0.489), de sangrado serio (12 % vs. 6 %, p=0.655), y de eventos adversos (EA) serios (24 % vs. 5 %, p=0.148). Tampoco se observaron diferencias en la calidad de vida. Dado que el estudio fue doble ciego y aleatorizado, el riesgo de sesgo de selección, realización y detección fue bajo; no obstante, la empresa farmacéutica fabricante de romiplostim financió y participó del desarrollo del estudio; lo que introduce riesgo de sesgo a favor de romiplostim.



- Con respecto a la respuesta plaquetaria, no existe consenso sobre la definición de este desenlace, y no se ha encontrado evidencia que la respalde. La ASH, define la respuesta duradera como un conteo plaquetario mayor o igual de  $30 \times 10^9/L$  y, al menos, el doble del conteo basal a los seis meses de tratamiento. En contraste, en el ECA de Tarantino et al. la respuesta plaquetaria duradera se define como un conteo plaquetario mayor o igual a  $50 \times 10^9/L$  y sin uso de medicamentos de rescate en las cuatro semanas previas. Ninguno de los documentos cita los estudios que sustentan estas definiciones; por lo tanto, no es posible evaluar si estas definiciones se traducen en mejoras de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente. Esto cobra mayor relevancia dado que en el ECA de Tarantino et al., no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre romiplostim y placebo, en la incidencia de sangrado o la calidad de vida, a pesar del marcado incremento del conteo plaquetario.



<sup>1</sup> Seis o más respuestas plaquetarias semanales (conteo de plaquetas mayor o igual a  $50 \times 10^9/L$  sin medicamentos de rescate en las cuatro semanas anteriores) entre las semanas 18 a 25.

<sup>2</sup> Cuatro o más respuestas plaquetarias semanales (conteo de plaquetas mayor o igual a  $50 \times 10^9/L$  sin medicamentos de rescate en las cuatro semanas anteriores) entre las semanas dos a 25.

- Los especialistas de EsSalud señalan que los pacientes pediátricos con TPI y conteo de plaquetas menores de  $10 \times 10^9/L$  tienen mayor riesgo de sangrado serio (e.g. hemorragia intracraneal). En línea con esto, en la literatura se indica que un conteo de plaquetas menor de  $10 \times 10^9/L$  o de  $20 \times 10^9/L$  es un predictor de sangrado serio. Teniendo en cuenta esto, es importante resaltar que, en el ECA de Tarantino et al., pivotal de romiplostim, la mediana del conteo basal de plaquetas fue  $17.8 \times 10^9/L$ . Esto sugiere que la ausencia de diferencia en la incidencia de sangrado podría deberse al pequeño número de pacientes con mayor riesgo de sangrado serio. Por lo tanto, es plausible que la respuesta plaquetaria producida con el uso de romiplostim sí reduzca el riesgo de sangrado serio en aquellos pacientes cuyo conteo de plaquetas es menor de  $10 \times 10^9/L$  o de  $20 \times 10^9/L$ .
- Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la TPI crónica es una enfermedad infrecuente; por lo tanto, la incidencia esperada de pacientes pediátricos con TPI crónica con falla a los tratamientos de primera línea e intolerancia al tratamiento de segunda línea disponible en EsSalud (i.e. eltrombopag) es muy baja; ii) según lo señalan los especialistas de EsSalud, el riesgo de sangrado serio (e.g. hemorragia intracraneal) en la población objetivo del presente dictamen aumentará si su conteo de plaquetas disminuye por debajo de  $10 \times 10^9/L$  debido a la falla del tratamiento; iii) la guía de la ASH, sugerida por los especialistas de EsSalud, y el reporte de consenso de Provan et al. no brindan recomendaciones para el tratamiento de los pacientes pediátricos con TPI e intolerancia un TPO-RA; iv) no se han encontrado estudios que evalúen si el cambio entre eltrombopag y romiplostim genera beneficio en los pacientes pediátricos con TPI; no obstante, el reporte de consenso de Provan et al. recomienda el uso de otro TPO-RA en pacientes que no responden al tratamiento con un primer TPO-RA (recomendación basada en evidencia de bajo nivel); v) los resultados del ECA pivotal de romiplostim mostraron que, comparado con el placebo, el uso de romiplostim aumenta el conteo plaquetario; pero no reduce el uso de medicamentos de rescate, ni mejora la incidencia de sangrado, EA serios o la calidad de vida en pacientes pediátricos con TPI refractaria a una o más líneas de tratamiento o no elegibles para otros tratamientos; vi) dado que el mayor riesgo de sangrado serio se observa en pacientes con conteo de plaquetas menor de  $10 \times 10^9/L$  o  $20 \times 10^9/L$ , la pequeña cantidad de pacientes de este grupo de riesgo en el ECA pivotal de romiplostim explicaría la ausencia de diferencia en la incidencia de episodios de sangrado; vii) el equipo técnico del IETSI considera que, en los pacientes pediátricos con TPI y conteo plaquetario de  $20 \times 10^9/L$  o más, romiplostim no ha mostrado ser más eficaz que el placebo en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente (i.e. disminución de la incidencia de sangrado, mejora de la calidad de vida); por lo tanto, su uso no puede justificarse técnicamente en esta población. No obstante, en los pacientes con mayor riesgo de sangrado



serio (i.e. conteo plaquetario menor de  $20 \times 10^9/L$ ), a pesar del tratamiento disponible (i.e. vacío terapéutico), resulta factible que el aumento del conteo plaquetario producido por romiplostim sí se traduzca en una reducción del riesgo de sangrado serio.

- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de romiplostim en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica; respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides; intolerancia a eltrombopag; no candidatos a esplenectomía, y conteo de plaquetas menor de  $20 \times 10^9/L$  a pesar del tratamiento, según lo establecido en el Anexo N°1. Debido a la incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio, no se aprueba el uso de romiplostim en los pacientes con conteo de plaquetas mayor o igual a  $20 \times 10^9/L$ . La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.





## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de romiplostim en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica, respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides y eltrombopag, no candidatos a esplenectomía. Esta evaluación se realiza en respuesta a la solicitud de la médica especialista en hematología Ninoska Rojas Soto del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del Petitorio Farmacéutico del producto farmacéutico romiplostim, según la siguiente pregunta PICO inicial:

**Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati**

P	Paciente pediátrico con purpura trombocitopenia inmune crónica resistente a uso de eltrombopag.
I	Uso de romiplostim 1 mcg/kg semanal por vía subcutánea, dosis ajustada a respuesta a largo plazo.
C	Eltrombopag 25 mg vía oral.
O	Incremento de plaquetas mayor o igual a 50 000 por mm <sup>3</sup> .

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en hematología Ninoska Rojas Soto, además de los representantes del equipo técnico del IETSI. En esta reunión, se afinaron los términos de la pregunta PICO original para facilitar la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. De esta manera la versión final de la pregunta PICO fue la siguiente:

**Tabla 2. Pregunta PICO validada con el especialista**

P	Paciente pediátrico* con trombocitopenia inmune primaria crónica* con respuesta inadecuada <sup>§</sup> o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides e intolerancia a eltrombopag, no candidatos a esplenectomía.
I	Romiplostim*
C	Mejor terapia de soporte (corticoesteroides e inmunoglobulina <sup>€</sup> )



O	Conteo de plaquetas mayor de $50 \times 10^9/L$ sostenido por al menos cuatro semanas Episodio de sangrado Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos
---	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\*Con edad mayor o igual a un año.

\* Duración mayor de 12 meses.

§ Definido como presencia de episodios de sangrado o conteo plaquetario menor de  $50 \times 10^9/L$  plaquetas.

¥ 1 µg/kg semanal por vía subcutánea, dosis ajustada a respuesta a largo plazo.

€ Se pueden seguir aplicando estas opciones de tratamiento de acuerdo con criterio médico, a pesar de que se mantiene una respuesta inadecuada.

## B. ASPECTOS GENERALES

La trombocitopenia inmunitaria (TPI), anteriormente conocida como púrpura trombocitopénica idiopática o púrpura trombocitopénica inmunitaria, es una enfermedad autoinmune caracterizada por la disminución de plaquetas (conteo de plaquetas menor de  $100 \times 10^9/L$  con conteo normal de células blancas y hemoglobina) (Bussel 2020). La TPI es considerada primaria cuando no existen causas o desórdenes que puedan estar asociados a la trombocitopenia, y crónica cuando tiene una duración mayor a 12 meses (Bussel 2020). En Estados Unidos, entre el 2011 y el 2016, la TPI crónica en niños menores de 18 años representó el 15.9 % de los casos de TPI (Shaw et al. 2019). En Perú no se han reportado datos epidemiológicos de la TPI en niños.

La TPI es una enfermedad infrecuente cuyas estimaciones más robustas de su incidencia anual están en el rango de 1.9 a 6.4 casos por cada 100,000 niños (Terrell et al. 2010). Dada la poca frecuencia de la enfermedad, los estimados de mortalidad son escasos; pero se señala que la mortalidad en pacientes pediátricos con TPI es muy rara. La mortalidad en los pacientes recién diagnosticados se debe principalmente a las complicaciones del sangrado (e.g. hemorragia intracraneal); pero en los pacientes con TPI crónica puede ocurrir por complicaciones del tratamiento inmunosupresor de largo plazo (Bussel 2022). La incidencia de hemorragia intracraneal también es infrecuente (menor al 1 %); sin embargo, sería ligeramente mayor en los pacientes con TPI crónica (Psaila et al. 2009).

En general, la TPI es un desorden heterogéneo con síntomas clínicos variables (Cines et al. 2009), y con una resolución comúnmente espontánea en la mayoría de los pacientes pediátricos (Chalmers y Tarantino 2015). Los síntomas más comunes de la TPI son la aparición repentina de petequias, moretones y/o sangrado en niños (Bussel 2020). Algunos pacientes con TPI crónica pueden ser asintomáticos, aunque pueden tener episodios intermitentes de trombocitopenia clínicamente significativa debido,

frecuentemente, a una infección (Bussel 2020). El riesgo de sangrado serio en niños con TPI crónica es modesto, y depende del conteo de plaquetas (Bussel 2020).

El diagnóstico de la TPI es por exclusión de otras causas de trombocitopenia (Bussel 2020; Provan et al. 2019; Yong et al. 2010). La evaluación de niños con TPI crónica no es un proceso estandarizado, y las prácticas varían en las pruebas específicas que se realizan (Provan et al. 2019). Así, se pueden realizar pruebas de anticuerpos y pruebas moleculares para enfermedades infecciosas, examen de médula ósea, nivel de inmunoglobulina, pruebas de función de la tiroides, y estudios para detectar desórdenes autoinmunes (Provan et al. 2019).

El manejo de los niños con TPI crónica es el mismo que los pacientes recién diagnosticados con TPI (Provan et al. 2019). El tratamiento farmacológico inicial en pacientes con TPI depende de múltiples factores, como los síntomas de sangrado continuo, factores de riesgo para sangrados, condiciones médicas concomitantes y medicamentos, entre otros (Bussel 2019). El objetivo del tratamiento de la TPI es alcanzar la hemostasia<sup>3</sup>, prevenir los sangrados serios, y minimizar los eventos adversos (Shaw et al. 2019; Provan et al. 2019). El tratamiento farmacológico inicial de pacientes con TPI incluye el uso de inmunoglobulina intravenosa, anti-inmunoglobulina D o glucocorticoides (Bussel 2019; Zhang et al. 2017). A pesar de que estos medicamentos son efectivos para la mayoría de los pacientes, generan varias reacciones adversas; por lo que se debe evitar su uso prolongado (Cindy Neunert et al. 2011; Cooper 2009).

Entre el 38 % y el 47 % de los niños con TPI crónica requieren de terapias de segunda línea (Schifferli et al. 2018). Dentro de estas terapias se pueden emplear los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA por sus siglas en inglés) y la esplenectomía<sup>4</sup> (Bussel 2019). La elección de una de estas opciones es compleja y depende en gran medida de las características y preferencias del paciente (Bussel 2019). Los TPO-RA, como romiplostim o eltrombopag, actúan estimulando la producción de plaquetas (Bussel et al. 2011; Zhang et al. 2017). Por otro lado, la esplenectomía es raramente indicada en la TPI en niños, y debe ser considerada solo si el paciente ha fallado a todas las terapias disponibles, tiene sangrados relacionados a la trombocitopenia, su vida está en riesgo o su calidad de vida se ve seriamente afectada.

En el contexto de EsSalud, se dispone de inmunoglobulina humana, inmunosupresores (azatioprina) y corticoesteroides (dexametasona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona) para el tratamiento de pacientes con TPI (EsSalud 2022). Adicionalmente, en el Dictamen Preliminar N° 050-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 se aprobó el uso de eltrombopag para pacientes pediátricos con TPI crónica, refractaria, resistente o

<sup>3</sup> Fenómeno fisiológico que detiene el sangrado.

<sup>4</sup> Procedimiento quirúrgico que elimina parcial o totalmente el bazo dañado o enfermo.

intolerante a dos líneas de tratamiento (corticoides, inmunoglobulina) (IETSI 2018). No obstante, existen pacientes que tienen una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento con inmunoglobulina, corticoesteroides e intolerancia a eltrombopag. En este grupo de pacientes, algunos especialistas de EsSalud consideran que, el uso de otro medicamento, como romiplostim, podría mejorar el conteo de plaquetas a largo plazo y de manera sostenida, mejorando la calidad de vida del paciente y reduciendo el riesgo de mortalidad por sangrado.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de romiplostim en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica, respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides e intolerancia a eltrombopag, no candidatos a esplenectomía.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ROMIPLOSTIM

Romiplostim (NPLATE<sup>®</sup>, AMGEN) es un TPO-RA que pertenece a la clase de agonistas miméticos (FDA 2020). Romiplostim es una proteína de fusión que media y activa las vías de transcripción intracelular a través del receptor de TPO para aumentar la producción de plaquetas (Tecnofarma 2020). Este medicamento se obtiene por tecnología de ácido desoxirribonucleico recombinante en *E. coli* (Tecnofarma 2020).

La terapia con romiplostim está indicada, en Perú, para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes de 1 año de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) crónica que no hayan sido esplenectomizados y hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a los corticosteroides y a las inmunoglobulinas (Tecnofarma 2020). Romiplostim fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2018, para su uso en el tratamiento de pacientes pediátricos con TPI, un año de edad o mayor, con respuesta insuficiente a corticoesteroides, inmunoglobulinas, o esplenectomía (FDA 2020). Asimismo, la European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso de romiplostim en el 2017, para el tratamiento de TPI primaria crónica en pacientes pediátricos con un año de edad o mayor, refractarios a otros tratamientos (p.ej. corticoesteroides, inmunoglobulinas) (EMA 2021).

Romiplostim debe administrarse una vez a la semana como una inyección subcutánea, con ajustes de dosis basados en la respuesta del conteo de plaquetas. La dosis inicial recomendada de romiplostim es de 1 microgramo por kilogramo ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) de peso corporal actual (Tecnofarma 2020). En pacientes pediátricos, los ajustes a las dosis posteriores deben basarse en los cambios en el conteo de plaquetas y en el peso corporal. La reevaluación del peso corporal se recomienda cada 12 semanas (EMA 2021). En relación con los ajustes de las dosis, la dosis semanal de romiplostim debe realizarse con incrementos de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  hasta que el paciente alcance un conteo de plaquetas mayor igual a  $50 \times 10^9/\text{L}$  (EMA 2021); pero menor o igual a  $200 \times 10^9/\text{L}$  (Tecnofarma 2020). El

conteo de plaquetas debe realizarse semanalmente hasta que la cantidad de plaquetas sea estable ( $50 \times 10^9/L$  por al menos cuatro semanas sin ajuste de dosis) (Tecnofarma 2020). Luego, el conteo de plaquetas debe evaluarse mensualmente y deben realizarse apropiados ajustes a la dosis de acuerdo con la tabla 3 (Tecnofarma 2020). La dosis semanal máxima no debe exceder los  $10 \mu g/kg$  (Tecnofarma 2020).

**Tabla 3. Guía para el ajuste de la dosis pediátrico basado en el conteo de plaquetas**

Conteo de plaquetas ( $\times 10^9/L$ )	Acción
Menor de 50	Aumentar la dosis semanal en $1 \mu g/kg$
De 50 a 200	La dosis permanece constante,
Entre 200 y 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis semanal en $1 \mu g/kg$
Mayor o igual a 400	No administrar. Reiniciar la terapia cuando el conteo de plaquetas es mayor de $200 \times 10^9/L$ . – Considere reducir la dosis en $1 \mu g/kg$ el próximo día de dosificación programado. – Considere mantener la dosis de Nplate si el aumento del conteo de plaquetas se debió al inicio o al aumento de la dosis de un medicamento para la PTI administrado simultáneamente.

La discontinuación del tratamiento con romiplostim debe darse si el conteo de plaquetas no incrementa a un nivel suficiente para evitar el sangrado clínicamente relevante, luego de cuatro semanas, con la terapia con la dosis más alta por semana de  $10 \mu g/kg$  (EMA 2021).

En la ficha técnica de romiplostim, se indica que las reacciones adversas con incidencia mayor igual a 25 % reportadas en estudios de pacientes pediátricos con TPI tratados con romiplostim fueron: contusiones, infecciones respiratorias superiores, y dolor orofaríngeo (FDA 2020). Adicionalmente, las reacciones adversas comúnmente reportadas (incidencia mayor o igual a 5 %) fueron: infecciones de oído, gastroenteritis, sinusitis, diarrea, dolor abdominal superior, sarpullido, purpura, urticaria, pirexia, e hinchazón periférica (FDA 2020). Además, se indica que la seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos menores de un año con TPI no ha sido establecida (FDA 2020; EMA 2021).

Romiplostim cuenta con autorización de comercialización de la EMA desde el 2009 (EMA 2021), y de la FDA desde el 2008 (FDA 2020). En el contexto local, romiplostim  $250 \mu g$  en polvo para solución inyectable cuenta con autorización de comercialización de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID)



(DIGEMID 2021). El número de registro sanitario de romiplostim es BE00964, el titular del registro es la empresa Tecnofarma S.A., con validez hasta el 19 de diciembre del 2019 y con solicitud de prórroga<sup>5</sup>, y la condición de venta es con receta médica. Romiplostim no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) (MINSa 2018).

El Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú de DIGEMID reporta un precio unitario de referencia de un vial de romiplostim 250 µg de S/ 3,540 (fecha de actualización 31/01/2022). De esta manera, el costo de la terapia con romiplostim para un paciente de 40 kg por tres meses, con una dosis semanal de entre 1 µg/kg y 10 µg/kg, sería de S/ 42,480.00 por paciente.



<sup>5</sup> La vigencia del Registro Sanitario de este producto se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada (Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA).

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de la literatura se realizó con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de romiplostim, comparado con la mejor terapia de soporte (corticoesteroides e inmunoglobulina), en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica, respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides e intolerancia a eltrombopag, no candidatos a esplenectomía.

La búsqueda de la evidencia se realizó en las bases de datos bibliográficas: PubMed, LILACS y The Cochrane Library. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, American Society of Hematology (ASH), y Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y el repositorio institucional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Asimismo, se colectó información sobre el medicamento de interés del presente dictamen en las páginas web de la European Medicines Agency (EMA), y Food and Drug Administration (FDA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados a la población y la intervención de interés.

La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos empleadas (Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario). Con la estrategia



de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 19 de enero del 2022.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. La selección de documentos se realizó en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados. Luego, se importaron al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos fue realizada por dos evaluadores del equipo técnico de IETSI de manera independiente. Primero, se revisaron los títulos y resúmenes de los registros importados al aplicativo web Rayyan para preseleccionar los estudios a incluir. Luego, los estudios preseleccionados fueron revisados a texto completo y se seleccionó la evidencia a incluirse en el presente dictamen.

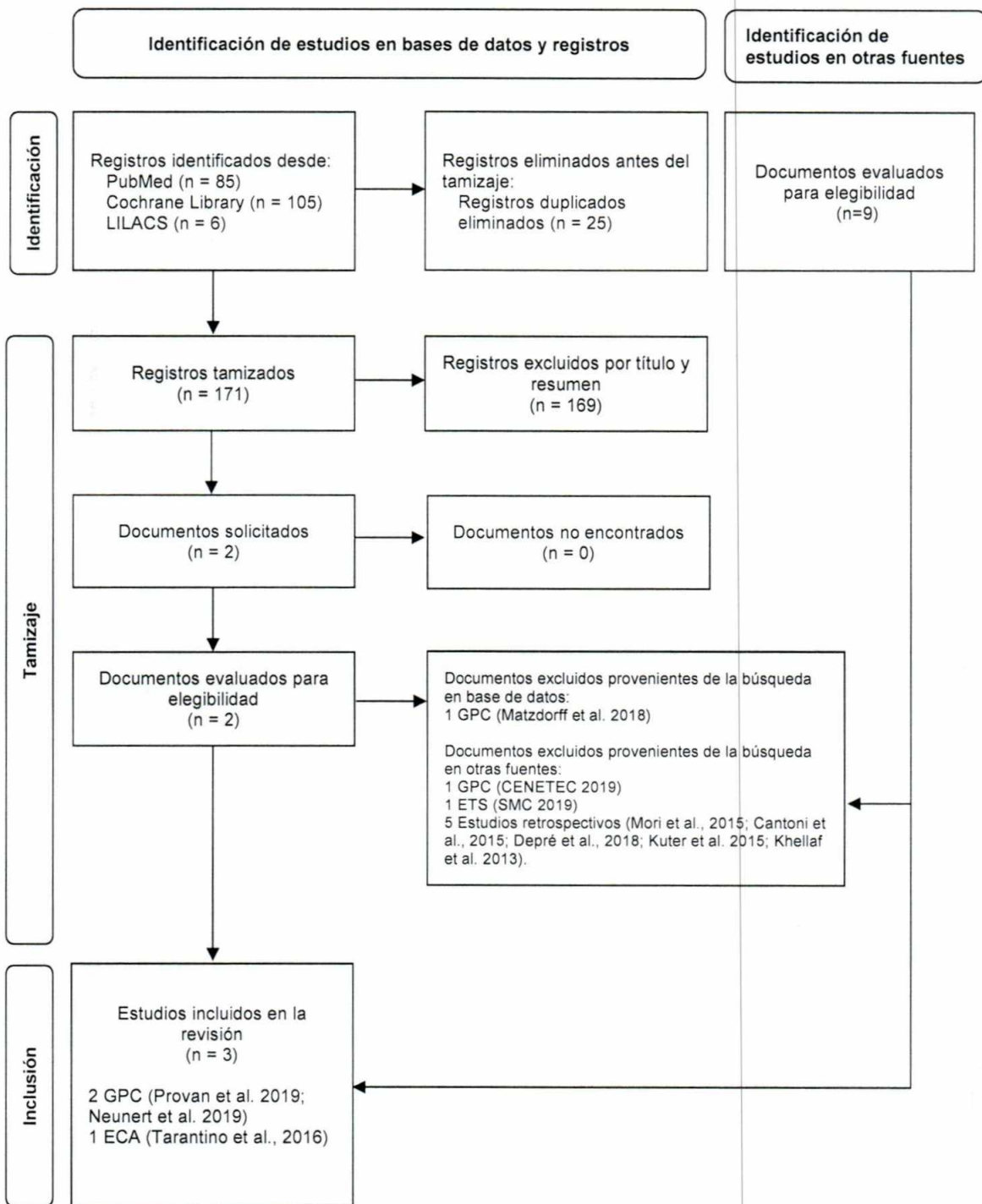
La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).





#### IV. RESULTADOS

**Figura 1:** Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico aleatorizado

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica (GPC)

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Neunert et al., 2021. "American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia" (Cindy Neunert et al. 2019).
- Provan et al., 2019. "Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia" (Provan et al. 2019).

#### Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente GPC no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque no brinda recomendaciones para la población objetivo del presente dictamen (pacientes con intolerancia a un primer TPO-RA y no candidatos a esplenectomía).

- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). "Diagnóstico y Tratamiento de Trombocitopenia Inmune Primaria" (CENETEC 2019).

La siguiente GPC no fue incluida en la evidencia del presente dictamen porque los autores no realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia para formular sus recomendaciones.

- Matzdorff et al., 2018. "Immune Thrombocytopenia – Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI" (Matzdorff et al. 2018).

La siguiente GPC no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque se encuentra disponible una versión más actualizada de la guía.

- Neunert et al., 2011. "The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia" (Cindy Neunert et al. 2011).

## Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

### Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente ETS, que evaluó una solicitud de tipo abreviada<sup>6</sup> de romiplostim, no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque no describe el desarrollo de la ETS, ni la evidencia analizada. Los autores solo indican que, la extensión de la licencia de romiplostim a niños con un año de edad o mayores se basó en datos brindados por la empresa fabricante hasta el 2018.

- Scottish Medicines Consortium (SMC). "Romiplostim 125 micrograms, 250 micrograms, 500 micrograms powder for solution for injection (Nplate®) SMC2126" (SMC 2019).

### Revisiones Sistemáticas (RS)

No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO formulada en el presente dictamen.

### Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Tarantino et al., 2016. "Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study" (Tarantino et al. 2016).

### Estudios retrospectivos

#### Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación:

La siguiente publicación no fue incluida dentro de la evidencia del presente dictamen porque reporta el caso de una niña con TPI refractaria a esplenectomía, a diferencia de la población objetivo del presente dictamen que no son candidatos a esplenectomía.

- Mori et al., 2015. "Successful switching from eltrombopag to romiplostim in a pediatric patient with refractory chronic ITP" (Mori et al. 2015).

Los siguientes estudios no fueron incluidos dentro de la evidencia porque no evaluaron el cambio entre TPO-RA en niños, sino en adultos.

<sup>6</sup> Una solicitud abreviada puede realizarse para medicamentos nuevos cuando la empresa considera que la solicitud completa no es requerida debido al bajo impacto presupuestario neto.



- Cantoni et al., 2015. "Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey from Italian" (Cantoni et al. 2018).
- Depré et al., 2018. "Bidirectional inefficacy or intolerability of thrombopoietin receptor agonists: new data and a concise review" (Depré et al. 2018).
- Kuter et al., 2015. "Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim" (Kuter et al. 2015).
- Khellaf et al., 2013. "A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia" (Khellaf et al. 2013).

### Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Neunert et al., 2021. "American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia"** (Cindy Neunert et al. 2019)

La presente GPC fue elaborada y financiada por la ASH en Estados Unidos, y representa una actualización de la guía de la ASH del 2011 (Cindy Neunert et al. 2011). El objetivo de la guía fue brindar recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la TPI en niños y adultos. La guía fue elaborada por un panel de expertos de acuerdo con las mejores prácticas recomendadas por el Instituto de Medicina y G-I-N. Los autores de la guía realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia de estudios publicados hasta mayo del 2017, y emplearon la metodología GRADE para evaluar la evidencia y formular sus recomendaciones.

La gradación de la calidad de la evidencia se realizó en los siguientes niveles (información disponible en otra publicación): alta calidad, cuando es muy poco probable que investigaciones posteriores cambien la confianza en el efecto estimado; moderada calidad, cuando es probable que investigaciones posteriores tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y puede que cambie el estimado; baja calidad, cuando es muy probable que investigaciones posteriores tengan un impacto



importante en la confianza del efecto estimado y es probable que el estimado cambie; muy baja calidad, cuando cualquier efecto estimado es muy incierto (Guyatt et al. 2008). Adicionalmente, el panel empleó un sistema de gradación de las recomendaciones: fuertes, cuando la mayoría de los individuos debía seguir la recomendación del curso de acción y es probable que no se requiera de ayuda para que el paciente tome la decisión de acuerdo con los valores y las preferencias de los pacientes; y condicional, cuando se reconoce que diferentes opciones serían apropiadas para cada paciente y que se debe ayudar al paciente a tomar una decisión de acuerdo con los valores y preferencias del paciente. Además, los autores indican que emplearon las palabras “el panel recomienda” para las recomendaciones fuertes, y “el panel sugiere” para recomendaciones condicionales.

### Recomendaciones

Entre las recomendaciones para el manejo de niños con TPI que no responden a la primera línea de tratamiento brindadas por esta guía se establece que:

- En niños con TPI que tienen sangrado mucoso<sup>7</sup> que no ponen en riesgo su vida y/o baja calidad de vida y no responden al tratamiento de primera línea, se sugiere el uso de TPO-RA en lugar de rituximab (recomendación condicional basada en una certeza muy baja en la evidencia de los efectos).



Esta recomendación se basó en evidencia proveniente de estudios que analizaron el uso de TPO-RA y rituximab por separado, esto debido a que los autores de la guía no encontraron ECA que compararan el uso de estos medicamentos. Los autores analizaron los resultados de cinco ECA que evaluaron el uso de TPO-RA en comparación con placebo en niños con TPI que no respondieron a la primera línea de tratamiento, de los cuales tres analizaron el uso de romiplostim (Bussel et al. 2011; Elalfy, Abdelmaksoud, y Eltonbary 2011; Tarantino et al. 2016). Luego del análisis de la evidencia, los autores establecieron que existía un beneficio moderado de los TPO-RA sobre rituximab en términos de la respuesta al tratamiento, remisión y episodios de sangrado; y consideraron que los riesgos asociados a los TPO-RA fueron bajos.


### Análisis crítico

La presente GPC sugerida por los especialistas de EsSalud, no brinda recomendaciones para pacientes que han recibido un TPO-AR previamente, característica de la población de interés del presente dictamen. Adicionalmente, se observó que los autores no indicaron el nivel de calidad de la evidencia que sustentó la recomendación.

En relación con la calidad metodológica de la GPC de la ASH, se observó que los autores realizaron una RS de la evidencia. Aunque los criterios de selección de la

<sup>7</sup> Sangrado nasal o epistaxis.






evidencia no fueron detallados en la guía, permitieron que la recomendación analizada se sustentara en estudios de tipo ECA, la cual es considerada evidencia de alta calidad metodológica. Además, se observó que no existe una relación explícita entre la recomendación analizada y la evidencia que sustentó la recomendación. Esto debido a que la recomendación, a pesar de que sugiere el uso de TPO-RA en lugar de rituximab, se basó en estudios que analizaron de manera individual estos tratamientos, es decir que los estudios no compararon la eficacia y seguridad de TPO-RA versus rituximab. Por otro lado, la guía fue revisada por expertos externos antes de ser publicada, es decir que, además de los autores, otros especialistas verificaron, entre otros aspectos, la veracidad de las recomendaciones y de la evidencia analizada.

Sobre el conflicto de interés, 12 de los 17 autores declararon haber trabajado como consultores, realizado presentaciones o haber recibido fondos de investigación de diferentes empresas farmacéuticas, dentro de ellas se menciona a la empresa Amgen, fabricante de romiplostim. Esto puede incrementar el riesgo de sesgo de dar recomendaciones a favor de romiplostim; considerando que existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).



**Provan et al., 2019. “Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia”, 2019 (Provan et al. 2019)**

El presente documento fue elaborado por un panel de expertos internacional (22 miembros de Australia, China y Japón) y es una actualización del documento publicado en el 2010 (Provan et al. 2010). El objetivo de este reporte de consenso fue brindar recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la TPI en adultos, durante el embarazo y en niños; así como consideraciones de la calidad de vida. Los autores realizaron una búsqueda sistemática de artículos publicados entre enero del 2009 y julio del 2018. Además, se debe mencionar que fue financiada con fondos educacionales de las empresas farmacéuticas Amgen, Novartis y Rigel.



El sistema de gradación de la evidencia se basó en los siguientes niveles: Ia, cuando la evidencia se obtuvo de MA de ECA; Ib, cuando la evidencia se obtuvo de uno o varios ECA; IIa, cuando la evidencia se obtuvo de uno o varios estudios controlados sin aleatorización bien diseñados; IIb, cuando la evidencia se obtuvo de uno o más estudios cuasiexperimentales bien diseñados de otros tipos; III, cuando la evidencia se obtuvo de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios correlacionados, y estudios de casos; y IV, cuando la evidencia se obtuvo de reportes del comité de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de las autoridades.



Por otro lado, el sistema de gradación de las recomendaciones se realizó de acuerdo con los siguientes niveles: A, cuando la evidencia provenía de uno o más ECA de buena calidad y se enfocada específicamente en la recomendación; B, cuando la evidencia provenía de estudios clínicos bien diseñados, pero no aleatorizados en el tema de la recomendación; C, cuando la evidencia provenía de reportes de comité de expertos u opiniones y/o experiencias clínicas de las autoridades, indica ausencia de estudios clínicos de buena calidad aplicables.

### Recomendaciones

Para el manejo de niños con TPI crónica o persistente, los autores recomiendan:

- Si no hay respuesta a un TPO-RA o se pierde la respuesta, cambiar a un TPO-RA alternativo y/o considerar combinarlo con micofenolato de mofetilo u otro inmunosupresor (grado de la evidencia: IV, grado de la recomendación: C).

La presente recomendación se basó en la opinión/experiencia de los autores de la guía. Además, en el documento se indica que el 95 % de los autores estuvo de acuerdo con la recomendación.



### Análisis crítico

Este reporte de consenso recomienda el cambio a otro TPO-RA, o combinarlos con inmunosupresores, en pacientes con TPI que no responden a un TPO-RA; sin embargo, la recomendación se sustentó en la experiencia y/u opinión del grupo de expertos que elaboraron el documento. Esto fue calificado con el nivel más bajo de evidencia, según el sistema de gradación de la evidencia empleado por los autores. Esto quiere decir que la recomendación no se sustentó en evidencia proveniente de estudios, de alta o baja calidad, que analicen un grupo representativo de pacientes, que controlen los factores de confusión u otros sesgos que afecten los resultados, o que evalúen el efecto de los diferentes tratamientos propuestos en pacientes que han fallado a un TPO-RA. Por esta razón, el efecto observado por los expertos en un grupo particular de pacientes puede no ser el mismo en todos los pacientes. A esto se suma que, la opinión de los expertos generalmente esta sesgada por su experiencia. Todo esto tiene un impacto negativo en la confiabilidad de la recomendación.



En la evaluación de la calidad metodológica, se observó que los autores realizaron una búsqueda sistemática de la evidencia, y limitaron la selección de la evidencia a ensayos clínicos y estudios observacionales. Los autores no detallaron si la guía pasó por una revisión de expertos externos a la institución antes de ser publicada. En relación con el conflicto de interés, los 22 autores declararon haber trabajado como consultores o haber recibido fondos de investigación de diferentes empresas farmacéuticas; entre ellas se menciona a la empresa farmacéutica Amgen, fabricante de romiplostim. Además, la elaboración del documento fue financiado en su totalidad por empresas farmacéuticas,

entre ellas, la empresa Amgen. Todo esto introduce riesgo de sesgo a favor de romiplostim en las recomendaciones brindadas.

## ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

**Tarantino et al., 2016. “Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study”** (Tarantino et al. 2016)

**ClinicalTrials.gov number: NCT01444417**

La presente publicación muestra los resultados del estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, placebo controlado, y pivotal de romiplostim en población pediátrica con TPI. En el estudio se analizaron pacientes mayores de un año y menores de 18 años con diagnóstico de TPI primaria durante seis meses o más, de acuerdo con la GPC de la ASH (George et al. 1996), que continuaron con la TPI luego de recibir al menos una terapia previa o que fueron inelegibles para recibir otras terapias. En la publicación se detalla que la empresa Amgen financió, diseñó y condujo el estudio, y realizó el análisis de los datos. Además, se señala que no se realizaron modificaciones al protocolo del estudio.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: tener un conteo de plaquetas promedio de  $30 \times 10^9/L$  o menos (promedio de dos medidas durante el periodo de selección) con ningún conteo mayor de  $35 \times 10^9/L$ , concentración de hemoglobina mayor de 10 g/dL, creatinina en suero y bilirrubina 1.5 veces o menos que el rango normal, y aspartato aminotransferasa y alanina transaminasa tres veces o menos que el rango normal. Por otro lado, los pacientes fueron excluidos si presentaban antecedentes conocidos de trastornos de células madre de la médula ósea, cáncer activo o previo, trombocitopenia congénita, tromboembolismo venoso, o eventos trombóticos. Adicionalmente, los pacientes que habían recibido rituximab durante 14 semanas o menos antes del periodo de selección o que se habían sometido a una esplenectomía cuatro semanas o menos antes del periodo de selección, también fueron excluidos.

El estudio tuvo una duración de 24 semanas, desde enero del 2012 hasta febrero del 2015. La aleatorización se realizó con un sistema de respuesta por voz interactivo (razón 2:1) en dos brazos de estudio: romiplostim o placebo, estratificado por edad (de uno a seis años, de seis a 12 años y de 12 a 18 años). Romiplostim fue dado en un vial de un solo uso de 5 ml, reconstituido con agua estéril, para inyección, y el placebo fue dado en un vial de un solo uso de 5 ml (indistinguible de romiplostim).

Los participantes del estudio recibieron romiplostim, inicialmente a una dosis de  $1 \mu g/kg$ , luego, esta dosis se fue incrementado semanalmente en  $1 \mu g/kg$  hasta una dosis máxima de  $10 \mu g/kg$  o hasta que el paciente alcanzara un conteo de plaquetas de  $50 \times$






10<sup>9</sup>/L o mayor. Si el conteo de plaquetas se mantenía entre los 200 x 10<sup>9</sup>/L y 400 x 10<sup>9</sup>/L por dos semanas consecutivas, la siguiente dosis de romiplostim era reducida en 1 µg/kg en el siguiente día programado. Si el conteo de plaquetas era 400 x 10<sup>9</sup>/L o mayor, la dosificación se detenía hasta que el conteo de plaquetas estuviera por debajo de 200 x 10<sup>9</sup>/L, luego, la dosis era reducida en 1 µg/kg en el siguiente día programado. Si la dosis del paciente era de 1 µg/kg y se requería una reducción de la dosis, se detenía la dosificación hasta que el conteo de plaquetas fuera mayor a 50 x 10<sup>9</sup>/L, luego se continuaba con la dosis de 1 µg/kg.

En el estudio se permitió el uso de medicamentos de rescate (cualquier medicamento orientado a incrementar el conteo de plaquetas o prevenir el sangrado) cuando el conteo de plaquetas era menor de 20 x 10<sup>9</sup>/L, sangrado o púrpura húmeda o cuando era necesario el incremento del conteo de plaquetas para tratar o prevenir el sangrado. Además, los pacientes que entraron al estudio pudieron usar la misma terapia, dosis, y esquema de cuidado estándar, que recibieron cuando se realizó la medición del conteo de plaquetas; cualquier incremento de la dosis o frecuencia o terapia adicional se consideró como medicamento de rescate.

El desenlace primario del estudio fue la incidencia de una respuesta plaquetaria duradera, definida como el alcance de una respuesta plaquetaria semanal (conteo de plaquetas mayor o igual a 50 x 10<sup>9</sup>/L sin medicamentos de rescate en las cuatro semanas anteriores) en seis o más de las 8 semanas finales del estudio (semanas 18 a 25). Los desenlaces secundarios fueron la respuesta plaquetaria general (alcance de cuatro o más respuestas plaquetarias semanales durante las semanas dos a 25), el número total de respuestas plaquetarias semanales durante las semanas dos a 25, el uso de medicamentos de rescate, episodios compuestos de sangrado (episodios de sangrado de grado mayor o igual a dos de acuerdo con *The Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 3.0, o uso de medicamentos de rescate o ambos), y el perfil de seguridad de romiplostim. Los desenlaces exploratorios fueron la incidencia de episodios de sangrado y cambios en la calidad de vida (evaluada con la herramienta *Kid's immune thrombocytopenia* (KIT)<sup>8</sup>). Además, realizaron análisis *post-hoc* de los sangrados cutáneos versus no cutáneos, las tasas de episodios de sangrado ajustadas por duración, y análisis por subgrupos de edad.

El cálculo del tamaño de muestra de 60 pacientes fue elegido para tener un poder del 99 %, usando la prueba de dos colas de Mantel-Haenszel con un nivel de significancia de 0.05, y detectar diferencias en la tasa de respuesta plaquetaria duradera entre romiplostim y placebo, basado en las probabilidades estimadas de alcanzar una

<sup>8</sup> Herramienta que evalúa la calidad de vida del paciente pediátrico con TPI y el impacto de la enfermedad en los padres. Esta herramienta consiste en tres cuestionarios, de 26 preguntas cada uno: uno para el niño (*child self-report*), otro para que completen los padres en representación del niño (*parent proxy report*) y otro para que los padres completen sobre sí mismos (*parent impact report*). El puntaje de esta herramienta puede ir de 0 hasta 100, y mientras más alto el puntaje, mejor será la calidad de vida.




respuesta plaquetaria duradera de 60 % y 5 %, respectivamente. El análisis de los desenlaces de eficacia se realizó en todos los pacientes aleatorizados, y el análisis de seguridad se realizó en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de romiplostim o placebo. La incidencia de la respuesta plaquetaria duradera entre los tratamientos de estudio y la diferencia entre los odds ratio crudos se analizó con la prueba de Mantel-Haenszel estratificada por la edad basal de los participantes. La incidencia de la respuesta plaquetaria general y el uso de medicamentos de rescate fueron analizados de manera similar a la respuesta plaquetaria duradera (no se brinda más información).

El número de respuestas plaquetarias semanales durante las semanas dos a 25 se comparó con el modelo de análisis de varianza que consideró las categorías de tratamiento y la edad basal. El tiempo a la primera respuesta plaquetaria fue analizado con Kaplan-Meier. Los autores indican que los desenlaces se analizaron en el siguiente orden: 1) respuesta plaquetaria duradera, 2) respuesta plaquetaria general, 3) semanas de respuesta plaquetaria, 4) uso de medicamentos de rescate, y 5) episodios de sangrado compuesto. La calidad de vida fue analizada con un modelo de efectos mixtos de mediciones repetidas basado en un modelo lineal general, controlado por variables como la evaluación basal, edad, origen étnico, y sexo del niño.



## Resultados



Desde enero del 2012 hasta septiembre del 2014, un total de 66 pacientes fueron evaluados y 62 fueron aleatorizados: 42 en el grupo de romiplostim y 20 en el grupo de placebo. Del total de pacientes enrolados, cuatro fueron excluidos: dos no cumplieron con el conteo de plaquetas considerado como criterio de inclusión, y dos pacientes retiraron su consentimiento (uno no podía cumplir con las visitas del estudio y el segundo decidió no participar del estudio). Dentro de las características basales de los participantes del estudio se describen que el 43 % y 45 % de los pacientes fueron hombres, y la mediana y el rango intercuartílico de la edad fueron 10.0 (6.0 a 14.0) y 7.5 (6.5 a 13.5) años, en el grupo de romiplostim y placebo, respectivamente. La mediana y el rango intercuartílico del conteo basal de plaquetas ( $\times 10^9/L$ ) fue de 17.8 (7.5 a 24.5) y 17.7 (9.8 a 24.1), y el tiempo con el diagnóstico de TPI (años) fue de 1.9 (1.0 a 4.2) y 2.2 (1.5 a 3.7) en el grupo de romiplostim y placebo, respectivamente. El 2 % y 5 % de los pacientes habían sido sometidos a una esplenectomía previamente en cada grupo de estudio. En relación con los tratamientos recibidos previamente, el 21 % del total de pacientes había recibido más de tres tratamientos previos para la TPI, y 15 % recibió tratamiento concomitante al inicio del estudio. Adicionalmente, se describe que el 76 % y 75 % había recibido previamente corticoesteroides, el 29 % y 35 % inmunoglobulina anti-D, el 83 % y 80 % inmunoglobulina intravenosa, el 26 % y el 35 % rituximab, el 2 % y 0 % vincristina/vinblastina, y el 21 % y 30 % recibió otros tratamientos, en el grupo de romiplostim y placebo, respectivamente. Los autores señalan que las características basales estuvieron balanceadas entre los grupos de estudio.

Adicionalmente, los autores indican que el análisis de seguridad se realizó en 19 pacientes en el grupo placebo, porque un paciente retiró su consentimiento antes de recibir alguna dosis de placebo. A continuación, se describen los resultados de los desenlaces de interés para el presente dictamen.



### **Respuesta plaquetaria duradera**

La incidencia de una respuesta plaquetaria duradera fue estadísticamente mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo (52 % [22/42] versus 10 % [2/20];  $p=0.002$ ). Además, los autores estimaron que la probabilidad de que un paciente tratado con romiplostim alcance una respuesta plaquetaria duradera es nueve veces mayor que la de un paciente tratado con placebo (OR 9.1 IC95 %: 1.9 a 43.2). En el análisis por subgrupos de edad, se observó que en el grupo de pacientes de entre uno a seis años que recibió romiplostim, el 38 % [3/8] alcanzó una respuesta plaquetaria duradera; mientras que en el grupo placebo lo hizo el 25 % [1/4]. En los grupos de seis a 11 años y de 12 a 18 años, el 56 % [10/18] y el 56 % [9/16] alcanzó una respuesta plaquetaria duradera con romiplostim, y el 11 % [1/9] y 0 % [0/7] lo hizo en el grupo placebo, respectivamente. Adicionalmente, en los pacientes que presentaron episodios de sangrados al inicio del estudio y recibieron romiplostim la respuesta plaquetaria duradera se alcanzó en el 56 % [9/16] y en aquellos que recibieron placebo el 0 % [0/7] alcanzó una respuesta plaquetaria duradera.


### **Respuesta plaquetaria general**

La incidencia de respuesta plaquetaria general fue estadísticamente mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo (71 % [30/42] versus 20 % [4/20];  $p = 0.002$ ). Además, los autores estimaron que la probabilidad de que un paciente tratado con romiplostim alcance una respuesta plaquetaria general es nueve veces mayor que la de un paciente tratado con placebo (OR 9.00; IC95 %: 2.5 a 32.3). En los análisis por subgrupos se observó que, en el grupo de uno a seis años, el 63 % [5/8] y 50 % [2/4] de los pacientes tratados con romiplostim y placebo, respectivamente, alcanzaron la respuesta plaquetaria general. En los grupos de seis a 11 años y de 12 a 18 años que recibieron romiplostim el 83 % [15/18] y el 63 % [10/16] alcanzaron una respuesta plaquetaria general, y en aquellos que recibieron placebo el 11 % [1/9] y 14 % [1/7] alcanzó esta respuesta, respectivamente. Adicionalmente, en los pacientes que presentaron sangrado al inicio del estudio y recibieron romiplostim, la respuesta plaquetaria duradera se alcanzó en el 77 % [24/31]; y en aquellos que recibieron placebo, el 29 % [4/14] alcanzó este tipo de respuesta.

### **Episodios de sangrado**

La incidencia de episodios de sangrado fue de 83 % [35/42] en el grupo de romiplostim y 74 % [14/19] en el grupo placebo (no se reporta valor  $p$  de la comparación). La incidencia de episodios de sangrado serios fue de 11.9 % [5/42] en el grupo de romiplostim y del 5.26 % [1/19] en el grupo placebo (no se reporta valor  $p$  de la






comparación). Además, los autores señalaron que la mayoría de los episodios de sangrado fueron de grado CTCAE uno y no se reportaron episodios de grado CTCAE tres o cuatro. La incidencia de episodios de sangrado no cutáneos fue 76 % [32/42] en el grupo romiplostim y 68 % [13/19] en el grupo placebo (no se reporta valor p de la comparación).

### Uso de medicamentos de rescate

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de uso de medicamentos de rescate, dentro de las semanas dos y 25, entre el grupo de romiplostim y placebo (41 % [17/42] versus 45 % [9/20];  $p=0.7103$ ).


### Calidad de vida

Los autores señalan que, en el total de pacientes analizados, la magnitud de la mejora promedio en la calidad de vida, medida como un incremento en los puntajes de la herramienta KIT (tres cuestionarios: *child self-report*, *parent proxy report* y *parent impact report*) desde el inicio hasta el final del estudio, no fue diferente entre los grupos de tratamiento. No se brindan los valores puntuales hallados para este desenlace.



Con respecto al análisis de cada uno de los cuestionarios de la herramienta KIT, los autores indican que, en el total de pacientes del estudio, se observó que el puntaje del cuestionario de *parent impact report* fue significativamente mejor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo ( $p = 0.036$ ). No obstante, en el puntaje del cuestionario de *child self-report*, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudios (no se brinda valor p de la comparación). No se brinda información sobre los puntajes del cuestionario *parent proxy report* en el total de pacientes del estudio. Adicionalmente, los autores mencionan que, en el grupo de niños menores de siete años, no pudieron analizar el puntaje del cuestionario *parent proxy report*, porque el tamaño de muestra fue muy pequeño (romiplostim  $n=9$  y placebo  $n=3$ ). No se brinda información sobre los puntajes de los cuestionarios de *parent impact report* y *child self-report* en el grupo de niños menores de siete años.

### Eventos adversos



La incidencia de eventos adversos (EA) serios fue del 23.8 % [10/42] en el grupo de romiplostim y del 5.3 % [1/19] en el grupo placebo (no se reporta valor p de la comparación). Adicionalmente, los autores del estudio señalaron que los EA serios del grupo de romiplostim fueron considerados relacionados con el tratamiento en un solo paciente, que presentó dolor de cabeza y trombocitosis, luego del incremento de la dosis de romiplostim a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . El dolor de cabeza fue resuelto con aspirina y la trombocitosis se resolvió al detener el tratamiento por unas semanas. Luego de retomar el tratamiento, el paciente no reportó ningún EA serio. En el grupo de romiplostim los EA serios reportados fueron: epistaxis (4.8 %), dolor de cabeza (4.8 %), contusión (4.8 %), bronquiolitis (2.4 %), náusea (2.4 %), síndrome nefrótico (2.4 %), petequias (2.4 %),

pirexia (2.4 %), trombocitosis (2.4 %), infección del tracto urinario (2.4 %), y vomito (2.4 %). Por otro lado, en el grupo placebo un paciente reportó hematuria (5.3 %) y mordedura de un animal (5.3 %). En relación con la incidencia de EA no serios<sup>9</sup>, la incidencia fue de 97.6 % [41/42] en el grupo de romiplostim y del 100 % [19/19] en el grupo placebo. Además, los autores indican que ningún paciente falleció y ninguno abandonó el estudio debido a EA.

### Análisis Crítico


El presente ECA de fase III y pivotal de romiplostim, se considera la evidencia principal para ayudar a responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Ante la ausencia de evidencia que evalúe el uso de romiplostim versus corticoides o inmunoglobulinas en pacientes pediátricos con TPI crónica, respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides e intolerancia a eltrombopag, no candidatos a esplenectomía; se incluyó el ECA que sustentó la aprobación de uso de romiplostim en pacientes pediátricos (pivotal), por la FDA y la EMA, en la evidencia del presente dictamen. Debe tenerse en cuenta que, el estudio analizó pacientes con diagnóstico de TPI de más de seis meses, grupo que consideraría a aquellos con TPI crónica, de interés para el presente dictamen. Adicionalmente, el 21 % del total de participantes había recibido más de tres tratamientos previos para la ITP, más del 80 % había recibido corticoesteroides e inmunoglobulina intravenosa previamente, y el 96 % de los pacientes no había sido sometido a una esplenectomía antes del estudio; todas ellas características de la población objetivo del presente dictamen.

Los resultados del presente ECA, sugieren que romiplostim, generaría un incremento del conteo de plaquetas en los pacientes con TPI; pero que los episodios de sangrado y sangrado serio podrían ser mayores o similares en los pacientes que reciben romiplostim en comparación con placebo. Esto último debido a que, a pesar de que los autores no realizaron pruebas estadísticas para determinar si las diferencias en la incidencia de episodios de sangrado fueron estadísticamente significativas, se observó una mayor incidencia de episodios de sangrado (83 % versus 74 %) y de sangrado serio (11.9 % versus 5.26 %) en el grupo de romiplostim en comparación con placebo. De igual forma, se observó un mayor reporte de EA serios en el grupo de romiplostim versus placebo; sin embargo, los autores tampoco realizaron pruebas estadísticas para determinar si estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Por otro lado, los resultados del presente ECA mostraron que romiplostim no generaría beneficio en términos de la calidad de vida (analizada con la herramienta KIT), ni en el uso de medicamentos de rescate en pacientes pediátricos con TPI. En relación con el análisis de la calidad de vida, si bien los autores señalan que se encontraron diferencias


<sup>9</sup> Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01444417?term=romiplostim&cond=immune+thrombocytopenia&age=0&draw=2&rank=2&view=results>




estadísticamente significativas a favor de romiplostim en uno de los tres cuestionarios que conforman la herramienta KIT, *parent impact report*, se debe tener en cuenta que este tipo de herramientas se valida en su totalidad. En otras palabras, una mejora en uno de los cuestionarios de la herramienta KIT, no necesariamente indicaría una mejora en la calidad de vida del paciente. En ese sentido, los resultados de cada uno de los cuestionarios que conforman la herramienta KIT solo pueden ser considerados exploratorios.

En el análisis de la validez interna del presente ECA, se observa que los pacientes fueron aleatorizados empleando un sistema de respuesta por voz interactivo y códigos para pacientes. Además, las características basales de los grupos estuvieron balanceadas, lo que reduce el riesgo de sesgo de selección. Asimismo, el diseño del estudio fue doble-ciego, lo cual reduce el riesgo de que los evaluadores hayan tenido cuidados o evaluaciones diferenciadas (sesgo de realización y detección). De igual forma, con el doble ciego, se redujo el riesgo de que los participantes hayan reportado resultados a favor de la intervención de interés en especial en desenlaces de autoreporte como la calidad de vida, o que hayan decidido tomar medicamentos adicionales al asignado (sesgo de realización y detección).



Adicionalmente, se observó que los análisis por subgrupos de estado de sangrado al inicio del estudio, tanto para el desenlace de respuesta plaquetaria duradera y respuesta plaquetaria general, no fueron descritos en la sección de métodos del estudio, y tampoco pudo accederse al protocolo del estudio para verificar si estos formaron parte del plan de análisis.

Finalmente, se tomó en cuenta que la empresa farmacéutica Amgen Inc, fabricante de romiplostim, participó del diseño, desarrollo, y análisis de los datos. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al. 2017).



En conclusión, los resultados brindados por el ECA de Tarantino et al., sugieren que la incidencia de una respuesta plaquetaria duradera y respuesta plaquetaria general es estadísticamente mayor en los pacientes tratados con romiplostim, en comparación con placebo. Además, a pesar de que no se determinó si las diferencias fueron estadísticamente significativas, se observó una mayor incidencia de episodios de sangrado, de sangrado serio y de EA serios en el grupo de romiplostim. La calidad de vida y el uso de medicamentos de rescate fueron similares entre los grupos de romiplostim y placebo.

## V. DISCUSIÓN


El presente dictamen recoge la mejor evidencia científica disponible hasta enero del 2022 sobre la eficacia y seguridad de romiplostim, comparado con la mejor terapia de soporte (corticoesteroides e inmunoglobulina), en pacientes pediátricos con TPI primaria crónica; respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina y corticoesteroides; intolerancia a eltrombopag, y no candidatos a esplenectomía. Los desenlaces de interés incluidos en la pregunta PICO fueron: conteo de plaquetas mayor de  $50 \times 10^9/L$  sostenido por al menos cuatro semanas, episodio de sangrado, sobrevida global, calidad de vida, y EA.

Luego de la búsqueda de evidencia científica, se incluyeron: una GPC, elaborada por la American Society of Hematology (ASH) (Neunert et al. 2019), que fue sugerida por los especialistas de EsSalud; un reporte de consenso (Provan et al. 2019), y un ECA de fase III, pivotal de romiplostim, que evaluó el uso romiplostim, en comparación con placebo, en 62 pacientes pediátricos con TPI persistente o crónica, que continuaron con la TPI luego de recibir al menos una terapia previa o que fueron inelegibles para recibir otras terapias. (Tarantino et al. 2016).


Con respecto a los documentos de recomendación, ninguno de los documentos incluidos (i.e. la GPC de la ASH y el reporte de consenso de Provan et al.) brindan recomendaciones para el tratamiento de pacientes que pertenezcan a la población objetivo del presente dictamen (i.e. pacientes pediátricos con TPI e intolerancia a un TPO-RA). No obstante, el reporte de consenso de Provan et al. brinda una recomendación para el tratamiento de pacientes que no responden o pierden respuesta a un primer TPO-RA. Esta recomendación se tomó como referencia para el presente dictamen ya que es una recomendación para pacientes en quienes el primer TPO-RA utilizado dejaría de ser la mejor alternativa para el paciente. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esta recomendación se sustenta únicamente en la experiencia/opinión de expertos; la cual es considerada como el menor nivel de evidencia. Esto genera dudas sobre la generalización de la recomendación, porque el efecto observado por los expertos en un grupo reducido de pacientes puede no ser el mismo para todos los pacientes con TPI, y resta confianza en la recomendación. Por lo tanto, la recomendación de cambiar de TPO-RA debe tomarse con cautela y teniendo en cuenta los resultados de otros documentos con mayor nivel de evidencia.

Los resultados del ECA de fase III de Tarantino et al. (pivotal de romiplostim) mostraron que, comparado con el placebo, el uso de romiplostim mejora la respuesta plaquetaria; pero no reduce el riesgo de sangrado ni mejora de la calidad de vida. Los resultados de este ECA mostraron que la incidencia de respuesta plaquetaria duradera y repuesta plaquetaria general fue estadísticamente mayor en el grupo de romiplostim, en comparación con placebo. Sin embargo, las estimaciones puntuales de la incidencia de episodios de sangrado (83 % versus 74 %), sangrado serio (11.9 % versus 5.26 %) y






EA serios (23.8 % versus 5.3 %) fueron mayores en el grupo de romiplostim. Dado que los autores no reportaron los valores p de estas comparaciones, el equipo técnico del IETSI realizó los cálculos y estos no fueron estadísticamente significativos ( $p=0.489$ ,  $p=0.655$  y  $p=0.148$ , respectivamente). Esto quiere decir que; a pesar del marcado incremento en el conteo plaquetario en el grupo que recibió romiplostim, este no se tradujo en la reducción de los episodios de sangrado. Además, debe tenerse presente que el tamaño de muestra fue pequeño (62 personas); por lo tanto, la falta de significancia estadística podría deberse al poco poder estadístico. En consecuencia, la incertidumbre sobre el perfil de seguridad de romiplostim debe tenerse en cuenta al momento de evaluar su posible uso.



En relación con el desenlace de respuesta plaquetaria, no existe consenso sobre la definición de este desenlace, y no se ha encontrado evidencia que respalde las definiciones disponibles en la literatura. En la GPC de la ASH del 2019, recomendada por los especialistas de EsSalud y analizada en el presente dictamen, se define respuesta duradera como un conteo plaquetario mayor o igual de  $30 \times 10^9/L$  y al menos el doble del conteo basal a los seis meses (Cindy Neunert et al. 2019). En contraste, en la definición del ECA de Tarantino et al. se considera un punto de corte mayor o igual a  $50 \times 10^9/L$  y sin uso de medicamentos de rescate en las cuatro semanas anteriores (Tarantino et al. 2016). Ninguno de estos documentos cita los estudios que expliquen las razones para establecer estos puntos de corte de la definición de respuesta plaquetaria duradera. Además de la incertidumbre producida por la falta de consenso en la forma como medir la respuesta plaquetaria, no es posible evaluar cómo se estableció el punto de corte de  $50 \times 10^9/L$  en el ECA de Tarantino et al. En el mismo sentido, tampoco es posible evaluar si estas definiciones se traducen en mejoras de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente. Esto cobra mayor relevancia dado que en el ECA de Tarantino et al., no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre romiplostim y placebo, en la incidencia de sangrado o la calidad de vida, a pesar del marcado incremento del conteo plaquetario.



En la literatura tampoco se encontraron estudios que evaluaran el cambio o "switch" entre TPO-RA (i.e de eltrombopag a romiplostim) en pacientes pediátricos con TPI crónica, no esplenectomizados. Existen estudios de baja calidad metodológica (i.e observacionales, retrospectivos) (Depré et al. 2018; Kuter et al. 2015; Tsukamoto et al. 2013), que han analizado el efecto del cambio entre TPO-RA en pacientes adultos con TPI. Sin embargo, hasta el momento de elaboración del presente dictamen, no se ha encontrado evidencia que analice este escenario en niños con TPI no esplenectomizados. Los estudios que analizaron el cambio entre TPO-RA en adultos con TPI, sugieren que el uso de otro TPO-RA, sea romiplostim o eltrombopag, generan beneficios para el paciente adulto que no responde a un TPO-RA, y plantean que esto podría deberse a ciertas diferencias que existen entre romiplostim y eltrombopag (Depré et al. 2018; Kuter et al. 2015; Tsukamoto et al. 2013). No obstante, a pesar de que romiplostim y eltrombopag son diferentes a nivel de su estructura molecular y



farmacocinética (Khellaf et al. 2013; Ghanima et al. 2019), pertenecen a la misma clase de TPO-RA, y no existen estudios farmacocinéticos que analicen los efectos de estas diferencias (Khellaf et al. 2013). De esta manera, no se puede asegurar que en niños con TPI crónica que no responden a un TPO-RA, como eltrombopag, el cambio a otro TPO-RA, como romiplostim pueda generar un beneficio.

Los especialistas de EsSalud señalan que los pacientes pediátricos con TPI y conteo de plaquetas menores de  $10 \times 10^9/L$  tienen mayor riesgo de sangrado serio (e.g. hemorragias intracraneales). En línea con lo señalado por los especialistas de EsSalud, en la literatura se indica que un conteo plaquetas menor de  $10 \times 10^9/L$  (Buchanan y Adix 2002) o  $20 \times 10^9/L$  (Rosthøj et al. 2012), es un predictor de sangrado serio (C. Neunert et al. 2015). Teniendo en cuenta esto, es importante resaltar que, en el ECA de Tarantino et al., la mediana del conteo basal de plaquetas fue de  $17.8 \times 10^9/L$ ; es decir, solo la mitad de los participantes que participaron del estudio tuvieron conteos plaquetarios predictores de sangrado serio. Por lo tanto, no es posible conocer el efecto de romiplostim en pacientes con un conteo de plaquetas muy bajos. Esto sugiere que la ausencia de diferencia en la incidencia de sangrado podría deberse al pequeño número de pacientes con mayor riesgo de sangrado serio. Por lo tanto, es plausible que la respuesta plaquetaria producida con el uso de romiplostim sí reduzca el riesgo de sangrado serio en aquellos pacientes cuyo conteo de plaquetas es menor de  $10 \times 10^9/L$  o de  $20 \times 10^9/L$ .

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la TPI crónica es una enfermedad infrecuente; por lo tanto, la incidencia esperada de pacientes pediátricos con TPI crónica con falla a los tratamientos de primera línea e intolerancia al tratamiento de segunda línea disponible en EsSalud (i.e. eltrombopag) es muy baja; ii) según lo señalan los especialistas de EsSalud, el riesgo de sangrado serio (e.g. hemorragia intracraneal) en la población objetivo del presente dictamen aumentará si su conteo de plaquetas disminuye por debajo de  $10 \times 10^9/L$  debido a la falla del tratamiento; iii) la guía de la ASH, sugerida por los especialistas de EsSalud, y el reporte de consenso de Provan et al. no brindan recomendaciones para el tratamiento de los pacientes pediátricos con TPI e intolerancia un TPO-RA; iv) no se han encontrado estudios que evalúen si el cambio entre eltrombopag y romiplostim genera beneficio en los pacientes pediátricos con TPI; no obstante, el reporte de consenso de Provan et al. recomienda el uso de otro TPO-RA en pacientes que no responden al tratamiento con un primer TPO-RA (recomendación basada en evidencia de bajo nivel); v) los resultados del ECA pivotal de romiplostim mostraron que, comparado con el placebo, el uso de romiplostim aumenta el conteo plaquetario; pero no reduce el uso de medicamentos de rescate, ni mejora la incidencia de sangrado, EA serios o la calidad de vida en pacientes pediátricos con TPI refractaria a una o más líneas de tratamiento o no elegibles para otros tratamientos; vi) dado que el mayor riesgo de sangrado serio se observa en pacientes con conteo de plaquetas menor de  $10 \times 10^9/L$  o  $20 \times 10^9/L$ , la pequeña cantidad de pacientes de este grupo de riesgo en el ECA pivotal de romiplostim



explicaría la ausencia de diferencia en la incidencia de episodios de sangrado; vii) el equipo técnico del IETSI considera que, en los pacientes pediátricos con TPI y conteo plaquetario de  $20 \times 10^9/L$  o más, romiplostim no ha mostrado ser más eficaz que el placebo en desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente (i.e. disminución de la incidencia de sangrado, mejora de la calidad de vida); por lo tanto, su uso no puede justificarse técnicamente en esta población. No obstante, en los pacientes con mayor riesgo de sangrado serio (i.e. conteo plaquetario menor de  $20 \times 10^9/L$ ), a pesar del tratamiento disponible (i.e. vacío terapéutico), resulta factible que el aumento del conteo plaquetario producido por romiplostim sí se traduzca en una reducción del riesgo de sangrado serio.



## VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen, se evaluó la mejor evidencia científica, disponible hasta la actualidad, en relación con la eficacia y seguridad de romiplostim en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica, respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides e intolerancia a eltrombopag, no candidatos a esplenectomía.
- La búsqueda sistemática de la evidencia culminó con la selección de una GPC (Provan et al. 2019). También, se analizó la GPC de la ASH, que fue sugerida por los especialistas de EsSalud (Cindy Neunert et al. 2019). Además, debido a que no se encontraron estudios que evaluaran el uso de romiplostim versus corticoesteroides o inmunoglobulina, se analizaron los resultados del ECA de fase III, pivotal de romiplostim (Tarantino et al. 2016).
- La GPC de la ASH no brinda recomendaciones para pacientes que hayan recibido previamente un TPO-RA, característica de la población de interés para el presente dictamen. El reporte de consenso de Provan et al. recomienda, basada en la experiencia/opinión de expertos, cambiar a un TPO-RA alternativo y/o considerar combinarlo con inmunosupresores, en pacientes en los que no hay respuesta a un TPO-RA o se pierde la respuesta.
- El ECA de Tarantino et al., pivotal de romiplostim, que compara el uso de romiplostim versus placebo, muestra que romiplostim generaría un beneficio en términos de la respuesta plaquetaria duradera y respuesta plaquetaria general. No se observaron diferencias en la incidencia de episodios de sangrado serio y EA serios, calidad de vida y el uso de medicamentos de rescate.
- Los especialistas de EsSalud señalan que los pacientes pediátricos con TPI y conteo de plaquetas menores de  $10 \times 10^9/L$  tienen un mayor riesgo de sangrado serio (i.e hemorragias intracraneales). En línea con esto, en la literatura se indica que un conteo plaquetas menor de  $10 \times 10^9/L$  o  $20 \times 10^9/L$  es un predictor de sangrado serio.
- En el ECA de Tarantino et al., pivotal de romiplostim, la mitad de los participantes que recibieron romiplostim tuvieron un conteo basal de plaquetas menor de  $20 \times 10^9/L$ ; por lo que es plausible que la respuesta plaquetaria producida con el uso de romiplostim sí reduzca el riesgo de sangrado serio en aquellos pacientes cuyo conteo de plaquetas es menor de  $10 \times 10^9/L$  o de  $20 \times 10^9/L$ .
- Por todo lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de romiplostim en pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica; respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides; intolerancia a eltrombopag;



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 015-DETS-IETSI-2022  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ROMIPLOSTIM EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CRÓNICA,  
RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A INMUNOGLOBULINA, CORTICOESTEROIDES E INTOLERANCIA A ELTROMBOPAG, NO  
CANDIDATOS A ESPLENECTOMÍA

no candidatos a esplenectomía, y conteo de plaquetas menor de  $20 \times 10^9/L$  a pesar del tratamiento, según lo establecido en el Anexo N°1. Debido a la incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio, no se aprueba el uso de romiplostim en los pacientes con conteo de plaquetas mayor o igual a  $20 \times 10^9/L$ . La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## VII. RECOMENDACIONES

Los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI-EsSalud, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Los desenlaces clínicos que reportar por paciente (según Anexo N° 1) son:

- Eficacia evaluada mediante conteo de plaquetas cada mes.
- Episodios de sangrado serio
- Uso de terapia de rescate.
- Reporte de farmacovigilancia en caso de sospecha de reacción adversa.
- Enzimas hepáticas mensual.
- Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia, de corresponder.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Buchanan, George R., y Leah Adix. 2002. «Grading of Hemorrhage in Children with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura». *The Journal of Pediatrics* 141 (5): 683-88. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.128547>.

Bussel, James B. 2019. «Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Management of chronic disease -UpToDate».

———. 2020. «Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Clinical features and diagnosis -UpToDate».

———. 2022. «Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Initial management -UpToDate».

Bussel, James B., George R. Buchanan, Diane J. Nugent, David J. Gnarra, Lisa R. Bomgaars, Victor S. Blanchette, Yow-Ming Wang, Kun Nie, y Susie Jun. 2011. «A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia». *Blood* 118 (1): 28-36. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-313908>.

Cantoni, Silvia, Monica Carpenedo, Maria Gabriella Mazzucconi, Valerio De Stefano, Valentina Carrai, Marco Ruggeri, Giorgina Specchia, et al. 2018. «Alternate Use of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adult Primary Immune Thrombocytopenia Patients: A Retrospective Collaborative Survey from Italian Hematology Centers». *American Journal of Hematology* 93 (1): 58-64. <https://doi.org/10.1002/ajh.24935>.

CENETEC, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. 2019. «Diagnóstico y tratamiento de trombocitopenia inmune primaria». <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-143-19/ER.pdf>.

Chalmers, Sarah, y Michael D Tarantino. 2015. «Romiplostim as a treatment for immune thrombocytopenia: a review». *Journal of Blood Medicine* 6 (enero): 37-44. <https://doi.org/10.2147/JBM.S47240>.

Cines, Douglas B., James B. Bussel, Howard A. Liebman, y Eline T. Luning Prak. 2009. «The ITP Syndrome: Pathogenic and Clinical Diversity». *Blood* 113 (26): 6511-21. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-129155>.

Cooper, Nichola. 2009. «Intravenous Immunoglobulin and Anti-RhD Therapy in the Management of Immune Thrombocytopenia». *Hematology/Oncology Clinics of North America* 23 (6): 1317-27. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.09.002>.

Depré, Fabian, Nasra Aboud, Beate Mayer, y Abdulgabar Salama. 2018. «Bidirectional inefficacy or intolerability of thrombopoietin receptor agonists: new data and a concise review». *Blood Transfusion* 16 (3): 307-12. <https://doi.org/10.2450/2017.0258-16>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2021. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2021. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Elalfy, Mohsen Saleh, Abeer Ahmed Abdelmaksoud, y Khadiga Yehia Eltonbary. 2011. «Romiplostim in Children with Chronic Refractory ITP: Randomized Placebo Controlled Study». *Annals of Hematology* 90 (11): 1341-44. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1172-9>.

EMA, European Medicines Agency. 2021. «SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Avastin». [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf).

EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 10-IETSI-ESSALUD-2022». [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval\\_prod\\_farm\\_otros\\_normatv.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html).



FDA, Food and Drug Administration. 2020. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: Avastin». [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125085s337lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s337lbl.pdf).

George, J. N., S. H. Woolf, G. E. Raskob, J. S. Wasser, L. M. Aledort, P. J. Ballem, V. S. Blanchette, et al. 1996. «Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for the American Society of Hematology». *Blood* 88 (1): 3-40.

Ghanima, Waleed, Nichola Cooper, Francesco Rodeghiero, Bertrand Godeau, y James B. Bussel. 2019. «Thrombopoietin receptor agonists: ten years later». *Haematologica* 104 (6): 1112-23. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845>.

Guyatt, Gordon H, Andrew D Oxman, Gunn E Vist, Regina Kunz, Yngve Falck-Ytter, Pablo Alonso-Coello, y Holger J Schünemann. 2008. «GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations». *BMJ: British Medical Journal* 336 (7650): 924-26. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.

IETSI. 2018. «Eficacia y seguridad de eltrombopag para el tratamiento de pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica inmune crónico, refractario, resistente o intolerante a dos líneas de tratamiento». Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria. Perú.

Khellaf, Mehdi, Jean-François Viillard, Mohamed Hamidou, Stéphane Cheze, Françoise Roudot-Thoraval, François Lefrere, Olivier Fain, et al. 2013. «A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia». *Haematologica* 98 (6): 881-87. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.074633>.

Kuter, David J., Cynthia Macahilig, Kelly M. Grotzinger, Sara A. Poston, Peter Feng Wang, Katie L. Dawson, y Melea Ward. 2015. «Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) Switched to Eltrombopag or Romiplostim». *International Journal of Hematology* 101 (3): 255-63. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1731-7>.

Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.

Marczin, Nandor, Paola Carmona, Steffen Rex, y E. C. de Waal Eric. 2020. «Inotropes, Vasopressors and Vasodilators». En *Cardiac Surgery*, 69-79.

Matzdorff, Axel, Oliver Meyer, Helmut Ostermann, Volker Kiefel, Wolfgang Eberl, Thomas Kühne, Ingrid Pabinger, y Matthias Rummel. 2018. «Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI». *Oncology Research and Treatment* 41 Suppl 5: 1-30. <https://doi.org/10.1159/000492187>.

MINSA, Ministerio de salud de Perú. 2018. «Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud».

Mori, Makiko, Motohiro Kato, Katsuyoshi Koh, y Ryoji Hanada. 2015. «Successful switching from eltrombopag to romiplostim in a pediatric patient with refractory chronic ITP». [*Rinsho ketsueki*] *The Japanese journal of clinical hematology* 56 (5): 511-13. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.56.511>.

Neunert, C., N. Noroozi, G. Norman, G. R. Buchanan, J. Goy, I. Nazi, J. G. Kelton, y D. M. Arnold. 2015. «Severe Bleeding Events in Adults and Children with Primary Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 13 (3): 457-64. <https://doi.org/10.1111/jth.12813>.

Neunert, Cindy, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, y Mark A. Crowther. 2011. «The American Society of Hematology 2011 Evidence-Based Practice



Guideline for Immune Thrombocytopenia». *Blood* 117 (16): 4190-4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>.

Neunert, Cindy, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, et al. 2019. «American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia». *Blood Advances* 3 (23): 3829-66. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>.

Provan, Drew, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, et al. 2019. «Updated International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia». *Blood Advances* 3 (22): 3780-3817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>.

Provan, Drew, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, et al. 2010. «International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia». *Blood* 115 (2): 168-86. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225565>.

Psaila, Bethan, Aleksandra Petrovic, Lemke K. Page, Jill Menell, Matthew Schonholz, y James B. Bussel. 2009. «Intracranial Hemorrhage (ICH) in Children with Immune Thrombocytopenia (ITP): Study of 40 Cases». *Blood* 114 (23): 4777-83. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-215525>.

Rosthøj, Steen, Jukka Rajantie, Iris Treutiger, Bernward Zeller, Ulf Tedgård, Jan-Inge Henter, y NOPHO ITP Working Group. 2012. «Duration and Morbidity of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura in Children: Five-Year Follow-up of a Nordic Cohort». *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 101 (7): 761-66. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02671.x>.

Schifferli, Alexandra, Andreas Holbro, Meera Chitlur, Michael Coslovsky, Paul Imbach, Hugo Donato, Mohsen Elalfy, et al. 2018. «A Comparative Prospective Observational Study of Children and Adults with Immune Thrombocytopenia: 2-Year Follow-Up». *American Journal of Hematology* 93 (6): 751-59. <https://doi.org/10.1002/ajh.25086>.

Shaw, Jaime, Karynsa Kilpatrick, Melissa Eisen, y Michael Tarantino. 2019. «The Incidence and Clinical Burden of Immune Thrombocytopenia in Pediatric Patients in the United States». *Platelets* 31 (3): 307-14. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1635687>.

SMC, Scottish Medicines Consortium. 2019. «Romiplostim 125 micrograms, 250 micrograms, 500 micrograms powder for solution for injection (Nplate®)». <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4131/romiplostim-nplate-abb-final-jan-2019-for-website.pdf>.

Tarantino, Michael D., James B. Bussel, Victor S. Blanchette, Jenny Despotovic, Carolyn Bennett, Ashok Raj, Bronwyn Williams, et al. 2016. «Romiplostim in Children with Immune Thrombocytopenia: A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study». *Lancet (London, England)* 388 (10039): 45-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00279-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00279-8).

Tecnofarma. 2020. «Información del producto - Nplate® (romiplostim)».

Terrell, Deirdra R., Laura A. Beebe, Sara K. Vesely, Barbara R. Neas, Jodi B. Segal, y James N. George. 2010. «The Incidence of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children and Adults: A Critical Review of Published Reports». *American Journal of Hematology* 85 (3): 174-80. <https://doi.org/10.1002/ajh.21616>.

Tsukamoto, Shokichi, Chiaki Nakaseko, Masahiro Takeuchi, Kyoya Kumagai, Tsunehiko Komatsu, Hiroaki Tanaka, Satoru Hara, et al. 2013. «Safety and Efficacy of Romiplostim in Patients with Eltrombopag-Resistant or -Intolerant Immune Thrombocytopenia». *British Journal of Haematology* 163 (2): 286-89. <https://doi.org/10.1111/bjh.12483>.

Yong, Mellissa, Wilma Marieke Schoonen, Lin Li, Gena Kanas, Jenna Coalson, Fiona





Mowat, Jon Fryzek, y James A. Kaye. 2010. «Epidemiology of Paediatric Immune Thrombocytopenia in the General Practice Research Database». *British Journal of Haematology* 149 (6): 855-64. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x>.

Zhang, Jiaying, Yi Liang, Yuan Ai, Juan Xie, Youping Li, y Wenyi Zheng. 2017. «Thrombopoietin-Receptor Agonists for Children with Immune Thrombocytopenia: A Systematic Review». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 18 (15): 1543-51. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1373091>.



## IX. ANEXO

### ANEXO N°1. Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir el esquema de romiplostim, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

<b>Diagnostico/ condición de salud</b>	Pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune primaria crónica, con conteo de plaquetas menor de $20 \times 10^9/L$ , respuesta inadecuada o intolerancia a inmunoglobulina, corticoesteroides e intolerancia a eltrombopag, no candidatos a esplenectomía.
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	Nueve meses.
<b>Grupo etario</b>	Pacientes con edad igual o mayor a un año
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento*</b>	El médico tratante debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico confirmado de TPI crónica (duración mayor de 12 meses).</li> <li>- Conteo de plaquetas menor de <math>20 \times 10^9/L</math>, a pesar del tratamiento.</li> <li>- Estar recibiendo tratamiento o presentar intolerancia a inmunoglobulina y corticoesteroides.</li> <li>- Presentar intolerancia a eltrombopag**</li> <li>- No ser candidatos a esplenectomía</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento* y al seguimiento con el Anexo N° 07</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia evaluada mediante conteo de plaquetas cada mes.</li> <li>- Episodios de sangrado serio</li> <li>- Uso de terapia de rescate.</li> <li>- Reporte de farmacovigilancia en caso de sospecha de reacción adversa.</li> <li>- Enzimas hepáticas mensual.</li> <li>- Informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia***, de corresponder.</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No incremento del conteo de plaquetas por encima de <math>20 \times 10^9/L</math>, luego de ocho semanas de tratamiento.</li> <li>- Intolerancia o sospecha de reacción adversa seria al producto.</li> <li>- Otros, según evaluación clínica del médico tratante.</li> </ul>

\*El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

\*\*Presentar informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia, dicho informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla); todo lo señalado se encuentra establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" ([http://www.essalud.gob.pe/hetsi/pdfs/farmacoyteco/RS\\_002-1ETS1-2019.pdf](http://www.essalud.gob.pe/hetsi/pdfs/farmacoyteco/RS_002-1ETS1-2019.pdf)).

**Nota:** El médico solicitante debe ser un médico especialista en hematología de los establecimientos de salud, a partir del nivel III-1, con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA



Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> ) Fecha de búsqueda: 19 de enero del 2022	Resultado
Estrategia #1	(Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic[Mesh] OR Idiopathic Thrombocytopeni*[tiab] OR Thrombocytopenic Purpura[tiab] OR Idiopathic Purpura[tiab] OR Werlhof[tiab] OR Immune Thrombocytopenic[tiab] OR Immune Purpura[tiab] OR Immune Thrombocytopeni*[tiab] OR Autoimmune Thrombocytopeni*[tiab] OR Autoimmune Purpura[tiab]) AND (Romiplostim[Supplementary Concept] OR Romiplostim[tiab] OR Nplate[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[tij]))	85

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS ( <a href="https://lilacs.bvsalud.org/es/">https://lilacs.bvsalud.org/es/</a> ) Fecha de búsqueda: 19 de enero del 2022	Resultado
Estrategia #1	Romiplostim OR Nplate [Words]	6

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library ( <a href="https://www.cochranelibrary.com/">https://www.cochranelibrary.com/</a> ) Fecha de búsqueda: 19 de enero del 2022	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees	302
#2	(Idiopathic NEAR/3 Thrombocytopeni*):ti,ab,kw	795
#3	(Thrombocytopenic NEAR/3 Purpura):ti,ab,kw	1174
#4	(Idiopathic NEAR/3 Purpura):ti,ab,kw	791
#5	Werlhof:ti,ab,kw	0

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 015-DETS-IETSI-2022  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ROMIPLSTIM EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CRÓNICA,  
 RESPUESTA INADECUADA O INTOLERANCIA A INMUNOGLOBULINA, CORTICOESTEROIDES E INTOLERANCIA A ELTROMBOPAG, NO  
 CANDIDATOS A ESPLENECTOMÍA



<b>Estrategia</b>	#6	(Immune NEAR/3 Thrombocytopenic):ti,ab,kw	183
	#7	(Immune NEAR/3 Purpura):ti,ab,kw	195
	#8	(Immune NEAR/3 Thrombocytopeni*):ti,ab,kw	675
	#9	(Autoimmune NEAR/3 Thrombocytopeni*):ti,ab,kw	67
	#10	(Autoimmune NEAR/3 Purpura):ti,ab,kw	20
	#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1330
	#12	Romiplostim:ti,ab,kw	177
	#13	Nplate:ti,ab,kw	12
	#14	#12 OR #13	177
	#15	#11 AND #14	105

