



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 019-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD ROMIPLOSTIM EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CON FALTA DE RESPUESTA A CORTICOESTEROIDES, INMUNOGLOBULINA, INMUNOSUPRESORES, ESPLENECTOMÍA Y ELTROMBOPAG

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Dr. Denis Arana Jurado, médico especialista en hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad romiplostim en pacientes adultos con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria con falta de respuesta a corticoesteroides, inmunoglobulina, inmunosupresores, esplenectomía y eltrombopag. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de romiplostim en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Denis Arana Jurado y el Dr. Daniel Del Carpio Jayo, médicos especialistas en hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, respectivamente, remitieron al IETSI las solicitudes de autorización para el uso del producto farmacéutico romiplostim, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según los especialistas, esta tecnología sería de utilidad en el escenario de pacientes que no responden a líneas de tratamiento que incluyen corticoesteroides, esplenectomía (o no candidatos), inmunosupresores y eltrombopag, con el fin de alcanzar niveles de plaquetas que permitan prevenir sangrados clínicamente significativos.

Luego de la revisión del expediente de solicitud, y con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Denis Arana Jurado, médico especialista en hematología, y el equipo técnico del IETSI. Como resultado, se definió la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria con falta de respuesta ¹ a corticoesteroides, inmunoglobulina, inmunosupresores, esplenectomía (o no candidatos) y eltrombopag
I	Romiplostim ^a
C	Mejor terapia de soporte ^b
O	Eficacia Sobrevida global Recuento de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ Episodios de sangrado mayor Uso de corticosteroides ^c

	Seguridad Eventos adversos Calidad de vida
--	---

¹ Definido como un recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ a las 4 semanas o menos de 2 veces el incremento basal de conteo plaquetario o sangrado según el *International Working Group* (IWG 2009)

^a Vía subcutánea en esquema dosis-respuesta (dosis inicio 1mcg/kg y max 10 mcg/kg semanal)

^b Incluye combinación de ciclosporina, micofenolato y danazol

^c Infecciones asociadas a catéter central u otros

II. ASPECTOS GENERALES

La trombocitopenia inmune primaria, anteriormente denominada púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), es un trastorno autoinmune caracterizado por una disminución en el recuento plaquetario, debido principalmente a la destrucción acelerada de plaquetas mediada por anticuerpos y una producción insuficiente (Neunert et al., 2019). Su incidencia anual se estima en 2 a 5 casos por cada 100,000 personas, con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y hombres adultos mayores (Pulanić et al., 2023). Esta condición tiene un impacto significativo en la calidad de vida debido al riesgo de eventos hemorrágicos, que pueden manifestarse en casos leves como petequias, equimosis o epistaxis, o progresar a hemorragias internas graves y potencialmente mortales, como sangrados gastrointestinales o intracraneales (Provan et al., 2019; Pulanić et al., 2023). Además, los pacientes con PTI suelen experimentar fatiga, restricciones en su vida diaria y preocupaciones psicológicas relacionadas con el riesgo de sangrado (Provan et al., 2019). Aunque la mortalidad asociada a la PTI es baja, es mayor en comparación con la población general, particularmente en pacientes con episodios de sangrado severo o múltiples comorbilidades (Provan et al., 2019; Pulanić et al., 2023).

El tratamiento de la PTI busca reducir el riesgo de hemorragias mediante el mantenimiento de un recuento plaquetario seguro, generalmente entre 30 y $50 \times 10^9/L$, sin necesidad de normalizar el conteo plaquetario (Neunert et al., 2019). Las opciones de primera línea incluyen corticosteroides, como prednisona o dexametasona, en ciclos de corta duración, a menudo complementados con inmunoglobulinas intravenosas (IVIg) o anti-D en casos específicos. Aunque estas intervenciones suelen ser eficaces en el manejo inicial, un 20% no logra respuesta y hasta un 0-90% de los pacientes recaen tras la reducción o suspensión de los corticosteroides, lo que subraya la necesidad de terapias adicionales (Provan et al., 2019; Pulanić et al., 2023). Para los pacientes que no responden o recaen tras la primera línea de tratamiento, las opciones de segunda línea incluyen la esplenectomía, rituximab, otros agentes inmunomoduladores y los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO), como eltrombopag y romiplostim (Neunert et al., 2019; Pulanić et al., 2023). Estas terapias de segunda línea buscan mantener niveles plaquetarios seguros a largo plazo y reducir los episodios hemorrágicos. Sin embargo, incluso con estas intervenciones, entre un 20-30% de los

pacientes no logran una respuesta sostenida o pierden respuesta con el tiempo (Provan et al., 2019; Pulanić et al., 2023).

Romiplostim es un agonista del receptor de TPO de segunda generación que actúa mediante la estimulación directa del receptor de TPO en los megacariocitos a través de su dominio extracelular. Este mecanismo activa vías de señalización intracelular, como JAK2/STAT5, PI3K/Akt y MEK/ERK, que promueven la proliferación, maduración y supervivencia de los megacariocitos, incrementando la producción de plaquetas (Bussel et al., 2021; Neunert et al., 2019; Pulanić et al., 2023). A diferencia de eltrombopag, que se une a la porción transmembrana del receptor de TPO, romiplostim imita la acción de la TPO endógena al interactuar directamente con su sitio natural de unión (Bussel et al., 2021). Aunque eltrombopag también estimula las vías JAK/STAT, es un activador mucho más débil de esta cascada y no activa la vía PI3K/Akt (Erhardt et al., 2009; Kuter 2013), clave en la prevención de la apoptosis celular (Kuter 2013). Finalmente, se ha reportado que romiplostim prolonga la supervivencia de las plaquetas mediante la regulación de proteínas anti apoptóticas de la familia Bcl-2, lo que podría traducirse en una mayor eficacia clínica en pacientes con PTI crónica (Mitchell et al., 2014).

Actualmente en EsSalud, se dispone de corticoides e inmunoglobulinas como primera línea para pacientes con PTI, mientras que la esplenectomía se posiciona en una segunda línea junto con inmunosupresores. En una tercera línea en EsSalud se dispone de eltrombopag, un agonista del receptor de trombopoyetina TPO que fue aprobado mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 066-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Sin embargo, en aquellos pacientes que no responden a eltrombopag, el uso de romiplostim, otro agonista del receptor de TPO es un tratamiento que podría permitir alcanzar valores de recuento de plaquetas seguros que prevengan sangrados clínicamente importantes.

En Perú, romiplostim está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización bajo el nombre comercial Nplate®. Según la ficha técnica, romiplostim se encuentra indicado para el tratamiento de trombocitopenia inmune primaria en adultos no esplenectomizados con respuesta inadecuada o intolerancia a los corticosteroides y a las inmunoglobulinas, así como en pacientes esplenectomizados con respuesta inadecuada a la esplenectomía. Respecto a la forma de administración y dosis, romiplostim debe administrarse vía subcutánea a una frecuencia de una vez por semana con ajustes de dosis para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas de $50 \times 10^9/L$, donde la dosis inicial semanal recomendada es de 1 µg/kg y la máxima es de 10 µg/kg. Romiplostim se comercializa en presentación de 250 µg por vial. En la Tabla 2 se presenta el registro sanitario identificado en DIGEMID, así como los costos estimados del producto.

Tabla 2. Registro sanitario en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y costo de romiplostim

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario [¶] (S/)	Costo por dosis ^a (S/)	Costo mensual ^b (S/)
Nplate®	BE00964	Tecnofarma S.A.	Polvo para solución inyectable (vial de 250 mcg)	3869	3869	15476

[¶]Se obtuvo el precio del sistema SAP de EsSalud (fecha de consulta 02 junio 2025)

^aSe utilizó una dosis de 1 ug/kg por semana (según lo indicado en la ficha técnica) y un peso de 70 kg. Se calculó el número de viales (vial abierto completamente utilizado o descartado en caso de que se requiriera una fracción del mismo). Se multiplicó el número de viales por el precio para obtener el costo por dosis.

^bSe obtuvo multiplicando el costo de dosis por cuatro semanas

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de romiplostim en pacientes adultos con PTI que no responden a líneas de tratamiento que incluyen corticoesteroides, esplenectomía (o no candidatos), inmunosupresores y eltrombopag.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de romiplostim en pacientes adultos con PTI y falta de respuesta a corticoesteroides, inmunoglobulina, inmunosupresores, esplenectomía (o no candidatos) y eltrombopag. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *American Society of Hematology* (ASH), *Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas* (SEHOP), *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS), *Austrian Institute for Health Technology Assessment* (AIHTA), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), *Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud* (IETSI), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), *Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas* (BRISA), *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud* (CENETEC), *International Database of GRADE Guidelines* (BIGG), *Organización Mundial de la Salud* (OMS) y *European Medicines Agency* (EMA). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

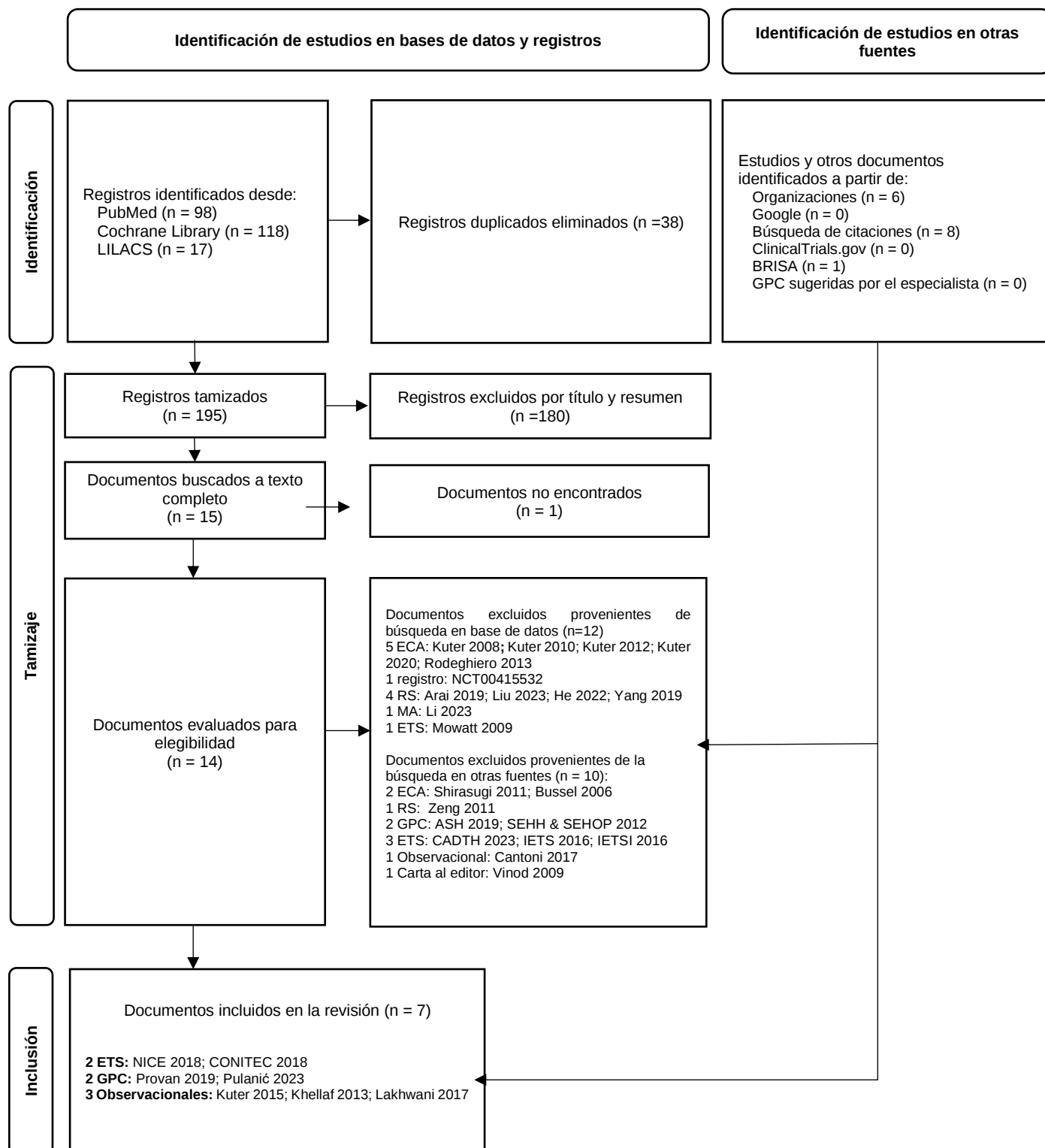
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC para la población objetivo del presente dictamen, esto es, pacientes adultos con falta de respuesta a corticoesteroides, inmunoglobulina, inmunosupresores, esplenectomía (o no candidatos) y eltrombopag, ETS que brinden recomendaciones, toma de decisión, conclusión o análisis crítico del uso de romiplostim para la población de interés del dictamen y revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de romiplostim con la mejor terapia de soporte en pacientes con previa falta de respuesta de líneas de tratamiento previas incluyendo a eltrombopag. Sin embargo, dada la baja frecuencia de la PTI, la condición clínica de la población de interés caracterizada por la falta de respuesta a diversas líneas de tratamiento, no se identificó alguna RS o ECA fase III que respondan a la pregunta PICO. Por tanto, se amplió la selección hacia estudios observacionales que evaluaran pacientes con falta de respuesta a diferentes líneas de tratamiento que incluyeran eltrombopag y que tras la falta de respuesta de este último migraran a tratamiento con romiplostim.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario. Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyó dos GPC, dos ETS y tres estudios observacionales. No se identificaron ECA o RS que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de Provan *et al.*, 2019 se dirige al manejo en PTI y actualiza la versión publicada el año 2010 (Provan *et al.*, 2019). Para su desarrollo, se conformó de un panel de 22 miembros con experiencia en PTI de Norte América, Europa, Australia, China y Japón. Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, restringida al periodo comprendido entre el 1 de enero de 2009 y el 23 de julio de 2018, con el objetivo de actualizar la literatura disponible desde la última GPC. Se incluyeron estudios de ECA de fase 3 y 4, ensayos clínicos no aleatorizados y estudios observacionales. Las búsquedas se limitaron a publicaciones en idioma inglés. La evaluación de evidencia se realizó según el diseño de los estudios, y la gradación de la evidencia se realizó en base a los criterios del *National Guidelines Clearinghouse* (NGC).

La GPC aborda la pregunta PICO de interés respecto a las opciones terapéuticas en adultos con fallas a múltiples terapias y específicamente sugiere que cambiar de un agonista de receptor de TPO por otro ha mostrado efectos positivos sobre la respuesta plaquetaria y eventos adversos. Aunque la GPC no ofrece una recomendación explícita con gradación, señala que el acuerdo del panel alcanzó el 95% de consenso y califica a la evidencia que respalda el cambio de un agonista de receptor de TPO a otros y tras la falta de respuesta, como un nivel de evidencia IIb¹-III². Para sustentar esta sugerencia la GPC utiliza cuatro estudios observacionales de diseño antes-después que evaluaron la respuesta plaquetaria tras la falla de eltrombopag o romiplostim y cambio hacia el agonista de receptor de TPO contrario (Khellaf *et al.*, 2013; Kuter *et al.*, 2015; Lakhwani *et al.*, 2017; González-Porras *et al.*, 2015). De estos estudios observacionales, el de González-Porras *et al.*, 2015 no corresponde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen ya que evaluó el cambio de romiplostim a eltrombopag. Los otros tres estudios observacionales (Khellaf *et al.*, 2013; Kuter *et al.*, 2015; Lakhwani *et al.*, 2017), se evalúan en este dictamen como evidencia primaria en una sección independiente. De forma breve, los tres estudios tuvieron un diseño antes-después y se basaron en la recolección de información de historias clínicas de pacientes con PTI crónica. Además, los tres estudios tuvieron un subgrupo de toda la muestra estudiada que recibió el cambio de eltrombopag a romiplostim que en todos los casos tuvo un tamaño de muestra reducido. Finalmente, en los tres estudios se destaca que, en aquellos pacientes que previamente habían presentado falta de respuesta con eltrombopag y cambiaron a romiplostim, se observó una respuesta plaquetaria entre el 60% al 100%.

¹ Nivel IIb: Evidencia proveniente de al menos 1 estudio cuasi experimental bien diseñado

² Nivel III: Evidencia proveniente de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, de correlación y estudios de casos.

Respecto a la evaluación crítica de la guía, destaca que: i) Aunque la GPC realizó búsqueda de la literatura, esta se encontró restringida a una sola base de datos (PubMed) lo que pudo generar que no se recuperaran estudios relevantes de otras bases de datos; ii) Si bien la GPC utilizó un sistema de gradación de las recomendaciones, las afirmaciones relacionadas a los escenarios de falla a múltiples terapias no tuvieron en todos los casos la gradación de evidencia correspondiente, siendo que solo dos de cuatro afirmaciones contaron con gradación de recomendación; iii) Respecto a la sugerencia de la respuesta generada por el cambio de un agonista de receptor de TPO a otro tras la falta de respuesta del primero, la GPC califica la evidencia de estos estudios como un nivel IIb, para el que se requiere al menos un estudio cuasi experimental bien diseñado. Sin embargo, dado que toda la evidencia utilizada para respaldar la sugerencia es de naturaleza observacional, únicamente correspondería un nivel III que se refiere a estudios de diseños no experimentales; iv) La GPC no reportó haber sido sometida a una evaluación externa por parte de expertos antes de su publicación, por lo que se asume que no se llevó a cabo esta fase del proceso, la cual forma parte del desarrollo estándar de una guía de práctica clínica; v) La GPC no declara las fuentes de financiamiento utilizadas para su elaboración, por lo que se desconoce el grado de implicación que pudo haber tenido algún patrocinador, en caso de haber existido; vi) Un total de 16 (64%) autores declaró tener algún vínculo (financiamiento de investigación, consultorías y juntas de asesoras, y honorarios por conferencias o participación de eventos) con AMGEN, la empresa que manufactura romiplostim. Además, la GPC no declaró cómo se manejaron los conflictos en el proceso de formulación de recomendaciones.

La GPC de Pulanić *et al.*, 2023 estuvo dirigida al uso de receptores de agonistas de TPO en pacientes con PTI. Se conformó un panel de hematólogos expertos de Europa central (Bulgaria, Croacia, República Checa, Hungría, Polonia, Rumania, Rusia y Eslovaquia). Respecto a la evidencia analizada, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y Embase, limitada a los 10 últimos años previos a la fecha de búsqueda (junio de 2020) y a publicaciones en idioma inglés. Se incluyó tanto ECA, estudios piloto, RS, estudios observacionales y opiniones de expertos. Se excluyó a aquellos registros que solo fueran resúmenes, que no estuvieran enfocados en la población RS y MA que no analizaran los tres agonistas TPO aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (romiplostim, eltrombopag y avatrombopag).

La evidencia fue evaluada según la metodología del *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* (CEBM) y la gradación de las recomendaciones se basaron tanto en el nivel de evidencia evaluado como en los resultados de un consenso desarrollado por metodología Delphi modificada. Respecto al consenso, este siguió dos rondas. En una primera ronda el panel revisó y otorgó un puntaje a las recomendaciones con una escala de cinco puntos. Un revisor compiló los puntajes del panel y los devolvió a los miembros a través de correo electrónico para que estos revisaran sus puntajes. Finalmente, el

panel asignó los grados de recomendación basados en el nivel de evidencia y el grado de acuerdo del consenso.

La GPC recomienda que en pacientes con PTI crónica sin respuesta o con pérdida de respuesta, presencia de eventos adversos, fluctuaciones plaquetarias o por inconveniente a uno o dos de agonistas de receptores de TPO previos, se considere cambiar de un agonista de receptor de TPO a otro (nivel de evidencia III, grado de recomendación B³). El nivel de consenso del panel para esta recomendación fue del 100%. Es meritorio señalar que debido a la falta de ECA con comparaciones directas, el panel no generó una recomendación sobre preferencias de algún agonista de receptor de TPO. Para alcanzar esta recomendación, el panel utilizó seis estudios observacionales de diseño antes-después, la GPC de Provan *et al.*, 2019 que se presentó en una sección anterior, y uno consenso de expertos sin gradación de recomendaciones.

Respecto a los estudios observacionales, dos de ellos se enfocaron en el cambio de tratamiento de un agonista del receptor de TPO hacia avatrombopag (Al-Samkari *et al.*, 2022; González-Porras *et al.*, 2015), por lo que no corresponden a la PICO de evaluación del presente dictamen. Los otros cuatro estudios observacionales evaluaron el cambio de eltrombopag a romiplostim o viceversa, en pacientes con PTI crónica (Cantoni *et al.*, 2018; Khellaf *et al.*, 2013; Kuter *et al.*, 2015; Lakhwani *et al.*, 2017). De estos últimos, tres de ellos forman parte de la evaluación de evidencia primaria para este dictamen, mientras que el estudio de Cantoni *et al.*, 2018 si bien evaluó el cambio de eltrombopag a romiplostim en pacientes con PTI crónica, no presentó la caracterización suficiente de la muestra para considerar que responde a la PICO del presente dictamen.

Respecto al consenso de expertos, este se realizó con un panel de Italia y utilizó la metodología Delphi, aunque no presentó gradación de recomendaciones (Carpenedo *et al.*, 2021). Además, el documento no brinda recomendaciones específicas para la PICO de este dictamen ya que se enfocó en el uso de agonistas de receptor de TPO en segunda línea.

Respecto a la evaluación crítica de la GPC, destaca: i) La GPC consideró como criterio de exclusión RS y MA de estudios que no presentaran información de los tres agonistas del receptor de TPO aprobados por la EMA (romiplostim, eltrombopag y avatrombopag). Si bien esto garantiza una comparación exhaustiva y balanceada entre las opciones disponibles, esta restricción también limita la inclusión de estudios potencialmente relevantes que podrían haber proporcionado información sobre el uso clínico de uno o

³ El grado de recomendación B corresponde a estudios consistentes de nivel II (RS o MA de estudios cohorte, ECA de baja calidad, estudios prospectivos) o 3 (RS de estudios caso control, estudios de cohortes retrospectivas) o extrapolaciones de estudios nivel I (RS o MA de ECA, ECA de alta calidad).

dos de estos fármacos. Además, dado que avatrombopag es el más reciente de los agonistas de receptor de TPO aprobados, es probable que la base de evidencia que incluya los tres fármacos sea más reducida, limitando así el alcance de las recomendaciones para contextos clínicos de interés; ii) en el proceso Delphi, la consolidación y envío de puntajes grupales a los expertos entre rondas podría haberse introducido un sesgo de conformidad, incentivando ajustes hacia la mediana grupal. Si bien la participación de un revisor independiente y la anonimización parcial mitigan este riesgo, no se detalla si hubo medidas adicionales para controlar este sesgo. Asimismo, faltan detalles sobre cómo se resolvieron las discrepancias significativas entre los expertos, lo que podría afectar la claridad y robustez del consenso alcanzado; iii) la GPC no reportó si fue evaluada externamente por expertos antes de ser publicada y solo provee información de que durante el proceso de redacción hubo un único revisor independiente; iv) aunque la GPC declara que el patrocinador no tuvo influencia en las recomendaciones, la financiación proporcionada por Sobi™ para la redacción médica, combinada con la recomendación favorable hacia avatrombopag (fabricado por dicha empresa) en la sección en la que recomiendan el cambio de un agonista de receptor de TPO a otro, genera sospechas de un sesgo de patrocinador. Esto se refuerza cuando se considera que la GPC limitó la inclusión de estudios relevantes que no abordaran los tres agonistas de receptor de TPO aprobados por la EMA, lo que pudo haber restringido la diversidad de la base de evidencia analizada.

La ETS de CONITEC 2018 evaluó el uso de romiplostim para pacientes adultos con PTI crónica refractaria, específicamente aquellos esplenectomizados o no esplenectomizados con contraindicación o rechazo a la esplenectomía, y en alto riesgo de sangrado (CONITEC 2018). La evaluación se centró en desenlaces como sobrevida, reducción de la incidencia y gravedad de sangrados, respuesta con aumento de recuento plaquetario, duración de la respuesta, e incidencia de eventos adversos. Los comparadores utilizados incluyeron placebo y tratamientos como azatioprina, ciclofosfamida, vincristina y danazol. La evidencia considerada abarcó ECA de fase III, RS, MA, y estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos.

La ETS incluyó dentro su análisis un ECA fase III, un ECA fase I/II y una RS. El ECA de fase III (Kuter et al., 2008) evaluó a pacientes con PTI con y sin esplenectomía que recibieron romiplostim en dosis ajustadas entre 1 y 15 µg/kg, según la respuesta plaquetaria o placebo durante 24 semanas. El estudio reportó que el 38% de los pacientes esplenectomizados y 61% de los no esplenectomizados alcanzó respuesta plaquetaria duradera (al menos 6 de las últimas 8 semanas del estudio con un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$). Además, el 78.6% y 87.8% alcanzó respuesta plaquetaria global (respuesta duradera o respuesta transitoria) de los grupos esplenectomizados y no esplenectomizados, respectivamente. Respecto al ECA de fase I/II (Bussel et al., 2021), también se observó beneficios en la respuesta plaquetaria al comparar romiplostim con placebo. Por otro lado, la RS evaluada (Zeng et al., 2011) evaluó la eficacia de los agonistas del receptor de TPO (incluyendo romiplostim) en pacientes con

PTI crónica y concluyó que a pesar de que estos fármacos incrementan significativamente la respuesta plaquetaria comparado con placebo o tratamiento estándar, no hay evidencia que demuestre que los agonistas del receptor de TPO mejoren de forma significativa los eventos de sangrado.

Aunque la ETS de CONITEC consideró que los estudios analizados demostraron que romiplostim incrementa significativamente el recuento plaquetario frente a placebo, juzgaron que no se demostró una reducción en eventos clínicamente relevantes como hemorragias graves o mejoras en la sobrevida. Respecto al análisis de costo-efectividad, el modelo de presentado por la empresa fabricante de romiplostim utilizó un análisis de Markov que posicionó a romiplostim como dominante frente al tratamiento estándar (mayor efectividad y menor costo, con una razón de costo-efectividad incremental [RCEI] negativa de -121.213,45 reales por cada año de vida ajustados por calidad [AVAC]). Sin embargo, CONITEC identificó limitaciones importantes en el modelo alcanzado por la empresa. Entre estas se incluye la selección de comparadores como inmunoglobulina intravenosa, que CONITEC consideró, que no reflejan completamente las opciones más utilizadas en el sistema único de salud de Brasil donde existen tratamientos de tercera o cuarta línea (como danazol, ciclofosfamida, azatioprina), y la ausencia de costos indirectos relevantes, como el monitoreo a largo plazo. A pesar de los ahorros presupuestarios proyectados, CONITEC concluyó que la evidencia sobre desenlaces clínicamente relevantes era insuficiente, lo que, junto con las limitaciones del análisis económico, llevó a recomendar no incorporar romiplostim a su sistema de salud. La decisión final priorizó tecnologías con un impacto más claro en la salud de los pacientes y en la sostenibilidad del sistema público.

La ETS de NICE 2018 evaluó el uso de romiplostim en pacientes adultos con PTI crónica (NICE 2018). La ETS de NICE se basó en la evaluación de dos ECA paralelos con placebo como comparador y un estudio de etiqueta abierta de extensión, centrándose en desenlaces como respuesta plaquetaria (duradera y global), eventos de sangrado, calidad de vida relacionada con la salud y eventos adversos.

En el análisis de la evidencia, NICE consideró que romiplostim mostró una mejora significativa en los conteos plaquetarios y una reducción en eventos de sangrado en comparación con placebo. Sin embargo, no se realizaron comparaciones directas con los tratamientos activos listados en el alcance del análisis.

Los análisis de costo-efectividad mostraron que romiplostim es costo-efectivo, con RCEI de £24,800 por AVAC en escenario realista y de £28,300 por AVAC en escenario conservador para pacientes no esplenectomizados, mientras que fue de £4,620 por AVAC y £16,500 por AVAC para pacientes esplenectomizados, en escenario realista y conservador, respectivamente.

Finalmente, romiplostim fue recomendado por NICE como una opción para tratar PTI crónica en adultos, bajo las condiciones de refractariedad a tratamientos activos estándar y terapias de rescate o a la presencia de enfermedad grave con alto riesgo de sangrado, que requiere frecuentes cursos de terapias de rescate. Además, la recomendación estuvo condicionada al esquema de acceso al paciente que incluye un descuento en el precio del medicamento, asegurando su coste-efectividad dentro del sistema de salud del Reino Unido.

Los estudios observacionales incluidos en el presente dictamen comprenden tres estudios de diseño antes-después que evaluaron a pacientes adultos con PTI crónica que tras la falta de respuesta a diferentes líneas de tratamiento incluidos los agonistas de receptor de TPO, recibieron un segundo agonista de receptor de TPO, que podía ser eltrombopag o romiplostim (Khellaf et al., 2013; Kuter et al., 2015; Lakhwani et al., 2017).

El estudio de Kuter *et al.*, 2015 es un estudio observacional de diseño antes-después, basado en revisión de historias clínicas de pacientes adultos (≥ 18 años) con PTI crónica (≥ 12 meses) tratados con eltrombopag o romiplostim tras un cambio de terapia de algún tratamiento previo que incluyera corticosteroides, rituximab o agonista de receptor de TPO. En este último caso, los pacientes debían tener al menos 4 semanas de evolución al momento de su inclusión. Se trabajó con 42 médicos oncólogos de cuatro regiones de Estados Unidos, quienes estuvieron a cargo de la selección de los pacientes y de la extracción de datos de las historias clínicas y registros médicos. La selección de la muestra se realizó de forma probabilística usando el mes de nacimiento del paciente como medida de selección aleatoria y se trabajó con una relación de asignación de 1:1 para conformar la muestra de los que recibían eltrombopag y romiplostim. Además, se estratificó la muestra en una relación 1:1:1 para el tratamiento inmediato anterior, esto es, corticoides, rituximab y agonistas de receptor TPO, respectivamente. La recolección de información se realizó entre enero y junio de 2011.

El desenlace principal fue la razón de cambio al tratamiento con agonistas de receptor de TPO. Asimismo, se evaluó el recuento de plaquetas al inicio del estudio y en el registro de la última visita. Se incluyó un total de 280 pacientes, de los cuales 130 cambiaron de romiplostim a eltrombopag, y 150 de eltrombopag a romiplostim. De estos últimos, destacó que el 13% eran de etnia hispanica, el 44% eran varones y la media de edad fue de 53.9 años. Respecto a los antecedentes médicos de este grupo de pacientes, se destacó que el 12% había recibido esplenectomía (ningún paciente fue esplenectomizado mientras estaba bajo cualquier agonista del receptor de TPO). Además, el 89%, 32% y 29% habían recibido corticoides, rituximab e inmunoglobulina intravenosa en algún momento desde su diagnóstico, respectivamente. Asimismo, 44 pacientes (29 %) habían tenido como tratamiento inmediato previo a eltrombopag otro esquema terapéutico, con una duración media de 15,1 semanas. Dado que este último subgrupo representa a la población de interés de evaluación en este dictamen, se presentan a continuación los resultados para estos 44 pacientes.

Un total de 23 pacientes (52%) fueron cambiados a romiplostim por falta de respuesta y 10 (23%) lo hicieron por falta de sostenimiento de respuesta. Respecto al primer grupo, se encontró que, a la última visita, el promedio de recuento plaquetario superó los $100 \times 10^9/L$ [inicio: $43 \times 10^9/L$ vs. última visita: $138 \times 10^9/L$]. Además, el porcentaje de pacientes con recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$ con eltrombopag fue de 65% y pasó a ser 0% tras la incorporación de romiplostim. Asimismo, la dosis de eltrombopag antes del cambio fue de 67.4 mg y la de romiplostim en la última visita fue de 3.3 ug/kg. En los 10 pacientes que presentaron falta de sostenimiento de respuesta se observó que, a la última visita, el promedio de recuento plaquetario superó los $100 \times 10^9/L$ [inicio: $47 \times 10^9/L$ vs. última visita: $110 \times 10^9/L$], mientras que el porcentaje de pacientes con un recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$ con eltrombopag fue de 60% y pasó a ser 0% tras la incorporación de romiplostim. Finalmente, la dosis de eltrombopag antes del cambio fue de 60mg y la de romiplostim en la última visita fue de 2.8 ug/kg.

En el análisis crítico destaca: i) la fuente de información del estudio provino de historias clínicas, lo que no permite garantizar la calidad de los datos; ii) no existió estandarización para la definición de la “falta de respuesta” y la “falta de sostenimiento de respuesta” y esta fue manejada a criterio del médico tratante por lo que puede existir sesgo de clasificación en los subgrupos analizados; iii) no se presenta información sobre el tiempo que transcurre desde el inicio del cambio hasta la última medición en consultorio, lo que impide conocer si los cambios reportados se generan en corto, mediano o largo plazo; iv) el subgrupo que responde a la PICO de interés estuvo conformado por 44 pacientes, lo que representa un tamaño de muestra pequeño; v) aunque no se presentan las diferencias estimadas de los cambios de recuento plaquetario y proporción de pacientes que superan los $50 \times 10^9/L$, debido al pequeño tamaño de estas submuestras ($n=23$ para los que no alcanzaron respuesta con eltrombopag y $n=10$ para los que no sostuvieron la misma), es esperable que el análisis careciera de la potencia estadística suficiente; vi) el estudio presentó información sobre respuesta al tratamiento únicamente en el subgrupo de pacientes que cambiaron a romiplostim por falta de respuesta o pérdida de respuesta con eltrombopag, por lo que se desconoce lo que ocurrió en aquellos pacientes que recibieron romiplostim por otros motivos tales como intolerancia a eltrombopag.

El estudio de Khellaf *et al.*, 2013 es un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, basado en datos de la red nacional de centros de referencia para PTI en Francia (Khellaf *et al.* 2013). Se incluyeron 46 pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de PTI crónica que habían recibido tratamiento secuencial con romiplostim y eltrombopag, indistintamente del orden, durante al menos 3 meses. Durante el estudio se permitió que los pacientes recibieran terapia concurrente que incluía terapia de rescate. Esta última se definió como cualquier terapia administrada para incrementar el recuento plaquetario de forma transitoria, como inmunoglobulina intravenosa, corticoides, transfusiones y el incremento de dosis de la terapia concurrente respecto a los valores iniciales. Se consideró como respuesta a un conteo plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$.

o duplicación de los valores iniciales y como respuesta completa a un recuento $\geq 100 \times 10^9/L$.

De los 46 pacientes analizados, 65% recibían tratamiento concomitante al inicio del estudio. Un total de 11 pacientes recibió cambio de eltrombopag a romiplostim. Como características de este último subgrupo, se observó una media de edad de 59 años con un 82% de mujeres. El 100%, 91%, 45% y 36% habían recibido corticoides, inmunoglobulina intravenosa, rituximab y esplenectomía, respectivamente, durante el curso de su enfermedad. El 73% tenía terapia concomitante al inicio del estudio (82% con corticoides, 64% con inmunoglobulina intravenosa, 27% con inmunosupresores). Además, la mediana de recuento plaquetario cuando iniciaron y terminaron tratamiento con eltrombopag fue de $5 \times 10^9/L$ (rango: 3 – 20) al inicio vs. $39 \times 10^9/L$ (rango: 2 – 119) antes del cambio a romiplostim y un 91% había alcanzado la dosis máxima de eltrombopag previo al cambio a romiplostim. A continuación, se presentan los resultados para estos 11 pacientes debido a que representan la población de interés para este dictamen.

Un total de 10 pacientes recibió cambio de eltrombopag a romiplostim debido a falta de respuesta de tratamiento con eltrombopag y un paciente cambió de eltrombopag a romiplostim por efectos adversos (dolor óseo e incremento de enzimas hepáticas). En el primer grupo (n=10), la media de edad fue de 57 años, hubo 2 varones y 8 mujeres, y la mediana (rango inter cuartil) de recuento plaquetario fue de $16 \times 10^9/L$ (8 - 27) antes del cambio a romiplostim. Respecto a la respuesta clínica, se observó que tras un periodo de seguimiento de 9 meses (DE: 5), el 50% tuvo respuesta completa, 30% tuvo respuesta y 20% no tuvo respuesta a pesar de estar bajo la dosis máxima de romiplostim de 10 ug/kg/semana. Por otro lado, el paciente que cambió de eltrombopag a romiplostim por efectos adversos tuvo buena tolerancia y respondió a la terapia (no se presentaron valores).

Como limitaciones del estudio destacan: i) la naturaleza del diseño y la fuente de información utilizada introduce potenciales sesgos relacionados con la calidad y consistencia de los datos clínicos recopilados; ii) el tamaño muestral fue reducido, especialmente en el grupo que cambió de eltrombopag a romiplostim (n=11), lo que limita la generalización de los resultados. Además, en el subgrupo que cambió de eltrombopag a romiplostim por falta de respuesta a eltrombopag (n=10), el valor de recuento plaquetario inmediatamente antes del cambio fue $< 20 \times 10^9/L$, umbral que se relaciona con la severidad del cuadro y de las hemorragias. Esto sugiere que el subgrupo en mención presentaba un cuadro severo que podría no representar a todos los pacientes con PTI con falta de respuesta a líneas de tratamiento previas e introduce un potencial sesgo de selección; iii) no se explica cómo se establecieron los criterios de cambio de tratamiento. Aunque la mediana y el rango intercuartil del recuento plaquetario en el subgrupo que cambió de eltrombopag a romiplostim por falta de respuesta a eltrombopag se encuentran por debajo del umbral de respuesta definido en

el estudio ($<30 \times 10^9/L$), no queda claro si los médicos tratantes aplicaron los mismos criterios que los investigadores al tomar decisiones clínicas; iv) aunque cada paciente tuvo al menos 3 meses de tratamiento con cada agonista de receptor de TPO, la duración del seguimiento fue limitada (media de 9 meses para quienes cambian de eltrombopag a romiplostim por falta de respuesta previa).

El estudio de Lakhwani *et al.*, 2017 es un estudio observacional retrospectivo multicéntrico llevado a cabo en cuatro hospitales de Canarias, España entre 2010 y 2015 con el objetivo de evaluar las razones y resultados del cambio entre romiplostim y eltrombopag en pacientes mayores de 16 años con PTI que recibieron tratamiento secuencial con agonistas de receptor de TPO, indistintamente del orden (Lakhwani *et al.*, 2017). Se definió como respuesta a un conteo plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ o duplicación de los valores iniciales en ausencia de sangrado, y como respuesta completa a un recuento $\geq 100 \times 10^9/L$ en ausencia de sangrado. En el caso de la presencia de tratamiento concomitante la respuesta a agonistas de receptor de TPO se evaluó después de 4 semanas de finalizado el tratamiento. Se analizó un total de 26 pacientes de los cuales 17 pacientes iniciaron con romiplostim y cambiaron a eltrombopag, mientras que 9 pacientes iniciaron con eltrombopag y cambiaron a romiplostim. La mediana de seguimiento desde el inicio del cambio de un agonista de receptor de TPO a otro (indistinto del orden de secuencia) fue de 25.2 meses (rango 2.8 a 50.6).

De los 9 pacientes que iniciaron con eltrombopag y cambiaron a romiplostim, 3 fueron varones y 6 mujeres, con una media de edad de 64 años. Además, el promedio de número de líneas de tratamiento previas fue de 1.7 (rango 1 a 3), donde el 100% había recibido corticoides o inmunoglobulina intravenosa, el 22% había sido esplenectomizado y 22% había recibido inmunomodulador (rituximab) durante el curso de su enfermedad. Respecto a los resultados de respuesta clínica se observó que en el subgrupo de pacientes que migró a romiplostim por motivos de falta de respuesta ($n=6$), el 66% (4 de 6 pacientes) alcanzó respuesta plaquetaria (3 pacientes alcanzan respuesta completa y 1 paciente alcanza respuesta). Por otro lado, en el subgrupo de pacientes que migraron a romiplostim por motivos de eventos adversos con eltrombopag ($n=3$), el 100% tuvo respuesta sin eventos adversos significativos reportados (no se especifica si hubo eventos adversos leves).

Como limitaciones del estudio se encuentra: i) la naturaleza del diseño observacional retrospectivo introduce posibles sesgos relacionados con la calidad y consistencia de los datos clínicos recopilados; ii) los criterios para el cambio entre agonistas de receptores de TPO no se explicitan. Si bien en el grupo que cambia de eltrombopag a romiplostim la mediana de recuento plaquetario fue de $23 \times 10^9/L$ antes del cambio, se desconoce si a esto se acompañaba la presencia de sangrado o si el cambio se realiza debido a que se había alcanzado una máxima dosis en este grupo. Este argumento se refuerza cuando se observa que el cambio contrario (romiplostim a eltrombopag) ocurrió con dosis medias de romiplostim. Además, debido a que se extrajeron datos de

pacientes ya tratados no queda claro si el médico tratante utilizó el mismo umbral que los investigadores para definir la presencia o ausencia de respuesta; iii) no se presentaron datos cuantitativos sobre los recuentos plaquetarios en los diferentes puntos de evaluación (antes y después). Si bien el estudio presentó la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta (completa y respuesta), no se informa sobre el tiempo en el que este cambio se alcanzó; iv) el tamaño de muestra fue reducido ($n=26$), especialmente en subgrupos como los pacientes que cambiaron de eltrombopag a romiplostim ($n=9$), lo que limita la extrapolación de los hallazgos; v) no se establecieron criterios claros de exclusión, lo que podría haber permitido la inclusión de pacientes con características heterogéneas o factores de confusión, afectando así la validez interna del estudio.

Es relevante considerar que la población a la que se dirige la evaluación del presente dictamen es muy reducida, dado que la PTI es considerada una enfermedad rara con una incidencia de 2 a 5 casos por cada 100,000 personas (Pulanić et al., 2023), a lo que se suma que entre un 20 a 30% de pacientes no logra respuesta tras esplenectomía o a líneas de tratamiento subsecuente (Provan et al., 2019; Pulanić et al., 2023). Asimismo, aunque la primera línea de tratamiento en la PTI sigue considerando a los corticoides (Neunert et al., 2019; Provan et al., 2019; Pulanić et al., 2023), existe menos concordancia con respecto a las líneas subsecuentes de tratamiento. Si bien la guía de práctica clínica propuesta por la *American Society of Hematology* (ASH) (Neunert et al., 2019) considera tanto a los agonistas de receptor de TPO como a la esplenectomía dentro de las opciones de segunda línea de tratamiento, este esquema no refleja la realidad sanitaria en todos los países. Por ejemplo, en Brasil (CONITEC 2018) y Perú (IETSI-EsSalud 2016), la esplenectomía se posiciona como la segunda línea de tratamiento, seguida de otras alternativas, entre las cuales pueden incluirse los agonistas del receptor de TPO, como eltrombopag y romiplostim. Debido a la baja frecuencia de la enfermedad y a la particularidad del esquema terapéutico propio de Perú, es esperable la escasez o ausencia de evidencia procedente de ECA que evalúen la eficacia y seguridad de la tecnología de interés. Por esta razón, se optó por ampliar los criterios de selección, considerando también estudios observacionales que evaluaran a la población objetivo que recibió la intervención de interés.

El manejo actual en EsSalud de pacientes con PTI que no tienen respuesta a primera línea (corticoides), segunda línea (esplenectomía, inmunosupresores) y tercera línea (eltrombopag), puede incluir un conjunto de fármacos como ciclosporina, danazol y micofenolato mofetilo que en conjunto promueven la inmunosupresión y presentan respuesta plaquetaria variable. Aunque estos fármacos han sido considerados por la ASH como una posible opción de tercera línea, la respuesta plaquetaria en adultos con PTI es variable, y oscila entre 24% y 62% (Neunert et al., 2019). Sumado a esto, no siempre son considerados como fármacos con evidencia robusta para el tratamiento de PTI (Provan et al., 2019). Además, las cifras de respuesta plaquetaria de estos tratamientos se encuentran por debajo o en el límite inferior de las respuestas que se

observaron tras el cambio de eltrombopag a romiplostim en pacientes con PTI crónica y falta de respuesta a líneas previas de tratamiento. Es meritorio también destacar que los estudios utilizados para el reporte de la ASH (Neunert et al., 2019) incluyeron pacientes con características heterogéneas que consideraban desde pacientes con PTI crónica y falla únicamente a corticoides (Kappers-Klunne and Van'T Veer 2001) hasta pacientes con falta de respuesta tras tres o cuatro líneas de tratamiento (Taylor et al., 2015), lo que no correspondería a la población de interés para este dictamen.

Respecto a las ETS analizadas en este dictamen, es importante considerar que existen características propias del sistema de salud para las que cada una de las agencias de evaluación de tecnología sanitaria generan la recomendación. En el caso de la ETS desarrollada por CONITEC, se debe considerar que, si bien los estudios evaluados eran ECA en pacientes con PTI, estos no habían recibido previamente un agonista de receptor de TPO, por lo que la condición de falta de respuesta a esta línea de tratamiento no estaba presente. Asimismo, la RS evaluada por CONITEC tuvo como característica el incluir estudios con pacientes con PTI indistintamente del número de tratamientos y líneas previas recibidas. No menos importante es resaltar que en el esquema de tratamiento de la PTI, Brasil considera a danazol, ciclofosfamida, azatioprina y vincristina como fármacos de tercera línea (CONITEC 2018), a diferencia del contexto de EsSalud donde la tercera línea la ocupa eltrombopag. Por otro lado, la ETS de NICE si bien recomendó la incorporación de romiplostim para tratar PTI crónica en adultos con refractariedad a tratamientos activos estándar y terapias de rescate o con presencia de enfermedad grave con alto riesgo de sangrado, evaluó ECAs donde los pacientes no habían recibido previamente un agonista de receptor de TPO. Todo lo antes mencionado permite contextualizar que la evidencia revisada por CONITEC y NICE, no se ajusta completamente a las características de la población del presente dictamen, así como las características del contexto sanitario para el que estas agencias realizan la evaluación.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) La PTI es una condición infrecuente en la población que afecta significativamente la calidad de vida. Hasta un 80 % de los pacientes alcanza la remisión en los primeros cinco años; sin embargo, entre el 20 % y 30 % no logra una respuesta adecuada a las diferentes líneas de tratamiento, por lo que la población objetivo sería aún más reducida; ii) En el contexto de EsSalud, los pacientes con PTI que no responden a la primera línea (corticoides) ni a la segunda línea de tratamiento (esplenectomía, inmunosupresores, o aquellos no candidatos a esplenectomía) cuentan con la aprobación del uso de eltrombopag como tercera línea, conforme al Dictamen Preliminar N.º 066-DETS-IETSI-2016. En este marco, la presente ETS evalúa a romiplostim como alternativa en cuarta línea de tratamiento; iii) A pesar de que los pacientes de EsSalud tienen acceso a eltrombopag, un agonista del receptor de TPO, existe un porcentaje variable de casos en los que se requiere cambiar a otro agonista debido a falta de respuesta o pérdida de la misma. En este escenario, romiplostim, también agonista del receptor de TPO, representa una opción terapéutica con potencial; iv) La evidencia de estudios primarios se limitó a tres estudios observacionales que, si bien presentan limitaciones metodológicas inherentes a su diseño, aportan información relevante sobre la respuesta plaquetaria en pacientes con PTI con falla a líneas previas de tratamiento, incluyendo eltrombopag. En estos estudios, entre el 60 % y 100 % de los pacientes que cambiaron de eltrombopag a romiplostim (tras falla de eltrombopag) alcanzaron una respuesta plaquetaria. Además, se reportó un perfil de seguridad favorable para romiplostim; v) Aunque existen otros

fármacos como danazol, ciclosporina y micofenolato mofetilo que podrían utilizarse en pacientes con PTI, la respuesta plaquetaria reportada con estos no supera, en el mejor de los casos (62 %), la observada con romiplostim (60 % a 100 %). Asimismo, se consideran actualmente terapias con menor robustez en la evidencia disponible; vi) Existe experiencia de uso de romiplostim en pacientes pediátricos con PTI crónica sin respuesta a corticoides e inmunoglobulina intravenosa, así como en casos de intolerancia a eltrombopag, respaldada por el Dictamen Preliminar N.º 015-DETS-IETSI-2022, lo cual apoya la seguridad de su uso.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de romiplostim en pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria que presentan falta de respuesta a corticoesteroides, inmunoglobulina, inmunosupresores, esplenectomía (o no candidatos) y eltrombopag, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Samkari, Hanny, Debbie Jiang, Terry Gernsheimer, Howard Liebman, Susie Lee, Matthew Wojdyla, Michael Vredenburg, and Adam Cuker. 2022. "Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: A multicentre US study." *British Journal of Haematology* 197 (3): 359-366. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjh.18081>.
<https://doi.org/10.1111/bjh.18081>.
- Bussel, J. B., G. Soff, A. Balduzzi, N. Cooper, T. Lawrence, and J. W. Semple. 2021. "A Review of Romiplostim Mechanism of Action and Clinical Applicability." *Drug Des Devel Ther* 15: 2243-2268. <https://doi.org/10.2147/dddt.S299591>.
- Cantoni, Silvia, Monica Carpenedo, Maria Gabriella Mazzucconi, Valerio De Stefano, Valentina Carrai, Marco Ruggeri, Giorgia Specchia, Nicola Vianelli, Fabrizio Pane, Ugo Consoli, Andrea Artoni, Francesco Zaja, Mariella D'Adda, Andrea Visentin, Felicetto Ferrara, Wilma Barcellini, Domenica Caramazza, Erminia Baldacci, Elena Rossi, Alessandra Ricco, Angela Ciminello, Francesco Rodeghiero, Michele Nichelatti, and Roberto Cairoli. 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/https://doi.org/10.1002/ajh.24935>.
<https://doi.org/10.1002/ajh.24935>.
- Carpenedo, Monica, Erminia Baldacci, Claudia Baratè, Alessandra Borchellini, Francesco Buccisano, Giuseppina Calvaruso, Federico Chiurazzi, Bruno Fattizzo, Gaetano Giuffrida, Elena Rossi, Francesca Palandri, Potito Rosario Scalzulli, Sergio Mario Siragusa, Angelantonio Vitucci, and Francesco Zaja. 2021. "Second-line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi-based consensus recommendations." *Therapeutic Advances in Hematology* 12: 20406207211048361. <https://doi.org/10.1177/20406207211048361>.
<https://doi.org/10.1177/20406207211048361>.

- CONITEC. 2018. Romiplostim para púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) crónica e refratária em alto risco de sangramento. Brasília: MINISTÉRIO DA SAÚDE.
- Erhardt, Joseph A., Connie L. Erickson-Miller, Manuel Aivado, Melanie Abboud, Kodandaram Pillarisetti, and John R. Toomey. 2009. "Comparative analyses of the small molecule thrombopoietin receptor agonist eltrombopag and thrombopoietin on in vitro platelet function." *Experimental Hematology* 37 (9): 1030-1037. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.06.011>. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.06.011>.
- González-Porras, José Ramón, María Eva Mingot-Castellano, Marcio M. Andrade, Rafael Alonso, Isabel Caparrós, María Carmen Arratibel, Fernando Fernández-Fuertes, María José Corti, Cristina Pascual, Blanca Sánchez-González, Silvia Bernat, Miguel Angel Fuertes-Palacio, Juan Andrés Vázquez-Paganini, Pavel E. Olivera, María Teresa Alvarez-Román, Isidro Jarque, Montserrat Cortés, Violeta Martínez-Robles, Francisco Javier Díaz-Gálvez, María Calbacho, Carmen Fernández-Miñano, Javier García-Frade, and Tomás José González-López. 2015. "Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia." *British Journal of Haematology* 169 (1): 111-116. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bjh.13266>. <https://doi.org/10.1111/bjh.13266>.
- IETSI-EsSalud. 2016. Eficacia y seguridad del uso de agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) en el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática primaria refractaria. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°066-SDEPFyOTS-DETSIETSI- 2016. edited by SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS. Lima, Perú.
- Kappers-Klunne, M. C., and M. B. Van'T Veer. 2001. "Cyclosporin A for the treatment of patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to corticosteroids or splenectomy." *British Journal of Haematology* 114 (1): 121-125. <https://doi.org/https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02893.x>. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02893.x>.
- Khellaf, M., J. F. Viallard, M. Hamidou, S. Cheze, F. Roudot-Thoraval, F. Lefrere, O. Fain, S. Audia, J. F. Abgrall, J. M. Michot, C. Dauriac, S. Lefort, E. Gyan, M. Niaux, J. M. Durand, L. Languille, D. Boutboul, P. Bierling, M. Michel, and B. Godeau. 2013. "A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia." *Haematologica* 98 (6): 881-7. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.074633>.
- Kuter, David J. 2013. "The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists." *International Journal of Hematology* 98 (1): 10-23. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1382-0>. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1382-0>.
- Kuter, David J., James B. Bussel, Roger M. Lyons, Vinod Pullarkat, Terry B. Gernsheimer, Francis M. Senecal, Louis M. Aledort, James N. George, Craig M. Kessler, Miguel A. Sanz, Howard A. Liebman, Frank T. Slovic, J. Th M. de Wolf, Emmanuelle Bourgeois, Troy H. Guthrie, Jr., Adrian Newland, Jeffrey S. Wasser, Solomon I. Hamburg, Carlos Grande, François Lefrère, Alan Eli Lichtin, Michael D. Tarantino, Howard R. Terebelo, Jean-François Viallard, Francis J. Cuevas, Ronald S. Go, David H. Henry, Robert L. Redner, Lawrence Rice, Martin R. Schipperus, D. Matthew Guo, and Janet L. Nichol. 2008. "Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial." *The Lancet* 371 (9610): 395-403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2).
- Kuter, David J., Cynthia Macahilig, Kelly M. Grotzinger, Sara A. Poston, Peter Feng Wang, Katie L. Dawson, and 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): 255-263. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1731-7>. <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1731-7>.

- Lakhwani, Sunil, María Perera, Fernando Fernández-Fuertes, Mario A. Ríos de Paz, Melisa Torres, José María Raya, and Miguel T. Hernández. 2017. "Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres." *European Journal of Haematology* 99 (4): 372-377. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ejh.12932>.
<https://doi.org/10.1111/ejh.12932>.
- Mitchell, William Beau, Mariana P. Pinheiro, Nayla Boulad, David Kaplan, Michele N. Edison, Bethan Psaila, Marissa Karpoff, Michael J. White, Emma C. Josefsson, Benjamin T. Kile, and James B. Bussel. 2014. "Effect of thrombopoietin receptor agonists on the apoptotic profile of platelets in patients with chronic immune thrombocytopenia." *American Journal of Hematology* 89 (12): E228-E234. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ajh.23832>. <https://doi.org/10.1002/ajh.23832>.
- Neunert, Cindy, Deirdra R. Terrell, Donald M. Arnold, George Buchanan, Douglas B. Cines, Nichola Cooper, Adam Cuker, Jenny M. Despotovic, James N. George, Rachael F. Grace, Thomas Kühne, David J. Kuter, Wendy Lim, Keith R. McCrae, Barbara Pruitt, Hayley Shimanek, and Sara K. Vesely. 2019. "American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia." *Blood Advances* 3 (23): 3829-3866. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>.
- NICE. 2018. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. UK: Technology appraisal guidance.
- Provan, Drew, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, Nichola Cooper, Terry Gernsheimer, Waleed Ghanima, Bertrand Godeau, Tomás José González-López, John Grainger, Ming Hou, Caroline Kruse, Vickie McDonald, Marc Michel, Adrian C. Newland, Sue Pavord, Francesco Rodeghiero, Marie Scully, Yoshiaki Tomiyama, Raymond S. Wong, Francesco Zaja, and David J. Kuter. 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>.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>.
- Pulanić, Dražen, Angelika Bátorová, Imre Bodó, Libor Červinek, Ioana Ionita, Toshko Lissitchkov, Anahit Melikyan, and Maria Podolak-Dawidziak. 2023. "Use of thrombopoietin receptor agonists in adults with immune thrombocytopenia: a systematic review and Central European expert consensus." *Annals of Hematology* 102 (4): 715-727. <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05114-8>.
<https://doi.org/10.1007/s00277-023-05114-8>.
- Taylor, A., L. Neave, S. Solanki, J. P. Westwood, I. Terrinonive, S. McGuckin, J. Kothari, N. Cooper, R. Stasi, and M. Scully. 2015. "Mycophenolate mofetil therapy for severe immune thrombocytopenia." *Br J Haematol* 171 (4): 625-30. <https://doi.org/10.1111/bjh.13622>.
- Zeng, Y., X. Duan, J. Xu, and X. Ni. 2011. "TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008235.pub2>.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD008235.pub2>.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir 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.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con trombocitopenia inmune primaria con falta de respuesta [¶] a corticoesteroides, inmunoglobulina, inmunosupresores, esplenectomía (o no candidatos) y eltrombopag
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: • Diagnóstico de PTI según los criterios siguientes: 1. Recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$ 2. Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante 3. Ausencia de patología sistémica de base • Falta de respuesta[¶] a primera línea (corticoides, inmunoglobulina), a segunda línea (esplenectomía o no candidatos, inmunosupresores) y a tercera línea (eltrombopag)
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N° 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. • Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[£]) • Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[‡]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	• No incremento del recuento plaquetario por encima de $30 \times 10^9/L$ o duplicación de los valores desde el inicio del tratamiento después de ocho semanas de tratamiento o tras haber alcanzado las dosis máximas (10 µg/kg). • Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. • Otros, según evaluación clínica del médico tratante.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad hematología.

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

¶ Definido como un recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ a las 4 semanas o menos de 2 veces el incremento basal de conteo plaquetario y/o sangrado activo según el *International Working Group* (IWG 2009).

£ Respuesta clínica: recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ o duplicación de los valores desde el inicio del tratamiento, episodios de sangrado mayor, uso de terapia de rescate.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

‡ RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic[Mesh] OR Thrombocytopenic Purpura[tiab] OR Autoimmune Thrombop*enia[tiab] OR Immune Thrombop*enia[tiab] OR Idiopathic Thrombop*enia[tiab] OR Autoimmune Thrombocytopenic[tiab] OR Immune Thrombocytopenic[tiab] OR Idiopathic Thrombocytopenic[tiab] OR Werlhof[tiab] OR ITP[tiab]) AND (Romiplostim[Supplementary Concept] OR Romiplostim[tiab] OR NPlate[tiab] OR Amgen-Megakaryopoiesis Protein*[tiab] OR AMG531[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[ti]))	98

Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic	21
	#2	(Thrombocytopenic NEAR/1 Purpura):ti,ab,kw	1332
	#3	(Autoimmune NEAR/1 Thrombop?nia):ti,ab,kw	0
	#4	(Immune NEAR/1 Thrombop?enia):ti,ab,kw	0
	#5	(Idiopathic NEAR/1 Thrombop?enia):ti,ab,kw	0
	#6	(Autoimmune NEAR/1 Thrombocytopenic):ti,ab,kw	11
	#7	(Immune NEAR/1 Thrombocytopenic):ti,ab,kw	171
	#8	(Idiopathic NEAR/1 Thrombocytopenic):ti,ab,kw	894
	#9	Werlhof:ti,ab,kw	0
	#10	ITP:ti,ab,kw	979
	#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1613
	#12	MH Romiplostim	6
	#13	Romiplostim:ti,ab,kw	199
	#14	NPlate:ti,ab,kw	18
	#15	(Amgen-Megakaryopoiesis NEAR/1 Protein*):ti,ab,kw	1
	#16	AMG53:ti,ab,kw	0
	#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	203
	#18	#11 AND #17	118

Tabla suplementaria 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 16 de septiembre de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((romiplostim) OR (nplate) OR (amgen-megakaryopoiesis protein*) OR (amg531)) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	17