



Informe rápido de evaluación de tecnologías sanitarias: Agonistas del receptor de trombopoyetina (Eltrompopag) para la púrpura trombocitopénica idiopática crónica en adultos y niños

Autores: Tortosa F, Prandi, D, Traversa, MJ

Solicitud: Ministerio de Salud de Río Negro

Contenido

- 1- Tecnología evaluada**
- 2- Descripción de la intervención**
- 3- Guías de práctica clínica sobre Púrpura trombocitopénica crónica en uso en Argentina**
- 4- Búsqueda bibliográfica**
- 5- Tipos de Intervenciones y desenlaces**
- 6- Riesgo de sesgo de los estudios incluidos**
- 7- Descripción de estudios incluidos**
- 8- Resultados**
- 9- Costos directos del tratamiento**
- 10- Recomendaciones y juicios**
- 11- Bibliografía**

1-Tecnología evaluada

Fármaco:

Nombre genérico: Eltrombopag

Nombre comercial: Revolade®.

Laboratorio: Novartis Argentina

Grupo terapéutico. Denominación: Otros hemostáticos sistémicos. Código ATC: B02BX05

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Denominacion comun Argentina (DCA): ELTROMBOPAG OLAMINA

Clasificacion ATC: B02BX05

B02BX

Otros hemostáticos sistémicos

B02BX01

etamsilato

B02BX02

carbazocromo

B02BX03

batroxobina

B02BX04

romiplostim

B02BX05

eltrombopag

<http://www.anmat.gov.ar/atc/CodigosATC.asp?letra=B> FC02Ene2020

2- Descripción de la intervención

Eltrombopag (Revolade, GlaxoSmithKline) aumenta la producción de plaquetas activando el receptor de trombopoyetina, estimulando así la producción de plaquetas y reduciendo el sangrado. Eltrombopag tiene una autorización de comercialización de ANMAT para tratamiento de 'púrpura trombocitopénica inmune crónica (idiopática) (PTI) en pacientes de 1 año o más que son refractarios a otros tratamientos (p. ej. corticosteroides, inmunoglobulinas y esplenectomía) ».

Eltrombopag se toma por vía oral. El resumen de las características del producto indica que la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día, pero la mayoría debe comenzar con eltrombopag a una dosis reducida de 25 mg una vez al día.

Se recomienda que los pacientes deben tomar eltrombopag al menos 4 horas antes o después de antiácidos, productos lácteos (u otros productos alimenticios que contienen calcio) o suplementos minerales que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc).

Si, después de la terapia inicial, plaquetas los recuentos están por debajo del nivel objetivo (50×10^9 por litro), la dosis puede ser aumentado a un máximo de 75 mg una vez al día. El tratamiento debe suspenderse si el recuento de plaquetas no aumenta lo suficiente como para evitar un sangrado clínicamente significativo después de 4 semanas de terapia a una dosis de 75 mg una vez al día.

El resumen de las características del producto enumera las siguientes reacciones adversas para Eltrombopag poco común (1 o más pacientes de cada 100 y menos de 1 paciente de cada 10) o muy frecuente (1 o más pacientes de cada 10):

trastornos psiquiátricos (insomnio), trastornos del sistema nervioso (dolor de cabeza y parestesia), trastornos oculares (catarata y ojo seco), trastornos gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal superior), hepatobiliar trastornos (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia, y función hepática anormal), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (erupción cutánea, prurito y alopecia), trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (artralgia, mialgia, espasmo muscular y dolor óseo) y trastornos generales (fatiga y edema periférico). Para detalles completos de reacciones adversas y contraindicaciones, ver el resumen de las características del producto.

Eltrombopag

Inicial: 50 mg/día, oral.

Ajuste 25 mg cada 2 semanas. Tope 75 mg/d
< 50×10^9 /L aumentar 75 mg/día
50- 200×10^9 /L seguir igual
200- 400×10^9 /L reducir a 25 mg/día y luego a 25 mg día por medio
> 400×10^9 /L suspender y dar aspirina. Luego reiniciar a dosis menor. Riesgo de rebote

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	PVP envase	Código Nacional	Costo por unidad
Revolade® 25 mg comprimidos	28	77.276,18 ARS	56102	2759,87
Revolade® 50 mg comprimidos	28	154.553,33 ARS	56102	5519,76

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

Pacientes adultos esplenectomizados con PTI crónica que son refractarios a otros tratamientos (ej: corticoides e inmunoglobulinas).

Se puede considerar como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada.

FDA: noviembre 2008. Está indicado en el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con PTI que han obtenido una respuesta insuficiente a corticoides, inmunoglobulinas o esplenectomía.

Debe ser utilizado solo en pacientes con PTI cuyo grado de trombocitopenia y situación clínica incrementa el riesgo de sangrado.

No debe ser utilizado para normalizar el recuento de plaquetas.

Mecanismo de acción e Indicación.

Eltrombopag es una fenilhidrazona. Actúa como agonista del receptor de trombopoyetina (R-TPO) que interacciona con el dominio transmembrana de este, iniciando un proceso en cascada similar, pero no idéntico, al generado por la trombopoyetina endógena, induciendo así la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y dando lugar al consiguiente incremento en la producción de plaquetas.

Está indicado para:

- Tratamiento de la Trombocitopenia en Pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con Purpura Trombocitopenica Inmune (idiopática)(PTI)
- Tratamiento de PTI Crónica que han presentado una respuesta insuficiente a los corticosteroides, las inmunoglobulinas o la esplenectomía.
- Tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con hepatitis C crónica para permitir el inicio y el tratamiento de la terapia a base del interferón.
- Tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa que han tenido una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora.

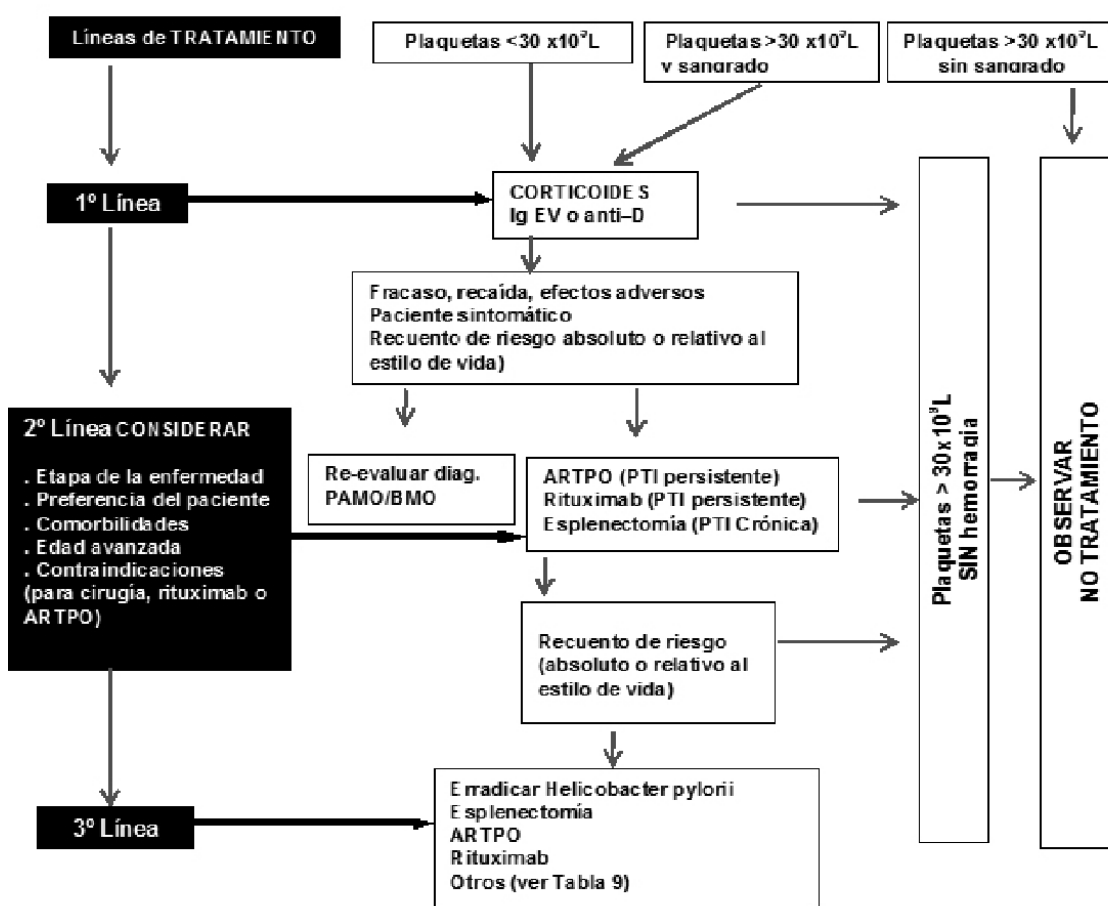
3-Guías de práctica clínica

Sociedad Argentina de Hematología, en sus “Guías de Diagnóstico y Tratamiento • Guías Argentinas para el tratamiento- hemostasia y trombosis trombocitopenia inmune “ 2019

Manejo del paciente adulto que no responde a 1ra. línea, que presenta efectos adversos o que recae durante la disminución o suspensión del corticoide.

“No hay un estándar de tratamiento de segunda línea Para elegir el tratamiento de segunda línea debe considerarse el recuento de plaquetas, la etapa de la enfermedad (persistente o crónica) y la respuesta mostrada al tratamiento inicial. Una recaída tardía luego de una buena respuesta inicial autoriza a repetir el tratamiento inicial (2A). En ocasiones se podrá mantener recuentos seguros con baja dosis de (me) prednisona (<5 mg/d), si bien la toxicidad a largo plazo no está bien establecida y el uso indefinido dosis bajas de esteroides debería consensuarse con el paciente (2A). En cuanto al rituximab, algunos estudios mostraron respuesta más duradera cuando se lo utilizó post esplenectomía y cuando se lo utilizó junto con dexametasona (40 mg/d x 4 días por 1 a 3 ciclos), así como mejores respuestas en mujeres <40 años y en enfermedad < 24 meses. En cuanto a los ARTPO, no hay estudios de comparación directa entre ambos. La elección de uno u otro dependerá de preferencias del paciente y de la presencia de otras condiciones (ej., una historia de hepatopatía o cataratas o la polifarmacia van en contra de eltrombopag.”

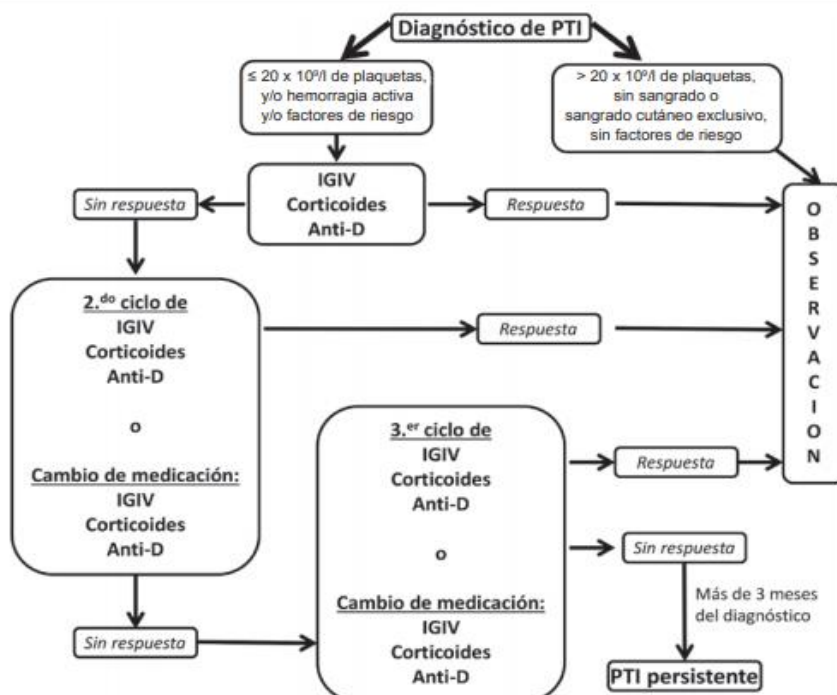
Algoritmo para el tratamiento del paciente



Guía de diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia inmune de la Sociedad Argentina de Pediatría 2019

Según esta guía, en la Trombocitopenia inmune de reciente diagnóstico recibirán tratamiento activo aquellos pacientes que presenten un recuento plaquetario $\leq 20 \times 10^9 / l$ y/o hemorragia activa y/o factores de riesgo (traumatismo craneoencefálico, politraumatismo, uso de antiagregantes en los 7-10 días previos, coagulopatía asociada, vasculitis). Se debe tener en cuenta que el único objetivo es inducir un aumento del recuento plaquetario que disminuya la gravedad del sangrado, ya que no existen, hasta ahora, medicamentos que actúen sobre el mecanismo primario de la enfermedad. La terapéutica será determinada por el médico tratante, dentro de las opciones que se muestran en la Figura 1, se muestra el algoritmo recomendado para la secuencia terapéutica. Trombocitopenia inmune persistente Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9 / l$ o presenten hemorragias graves. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros. En los casos graves o de sangrado intratable, se podrán considerar el uso de agonistas del receptor de trombopoyetina, la utilización de rituximab o la esplenectomía, según lo detallado para la PTI crónica.

FIGURA 1. Algoritmo para el tratamiento de trombocitopenia inmune de reciente diagnóstico

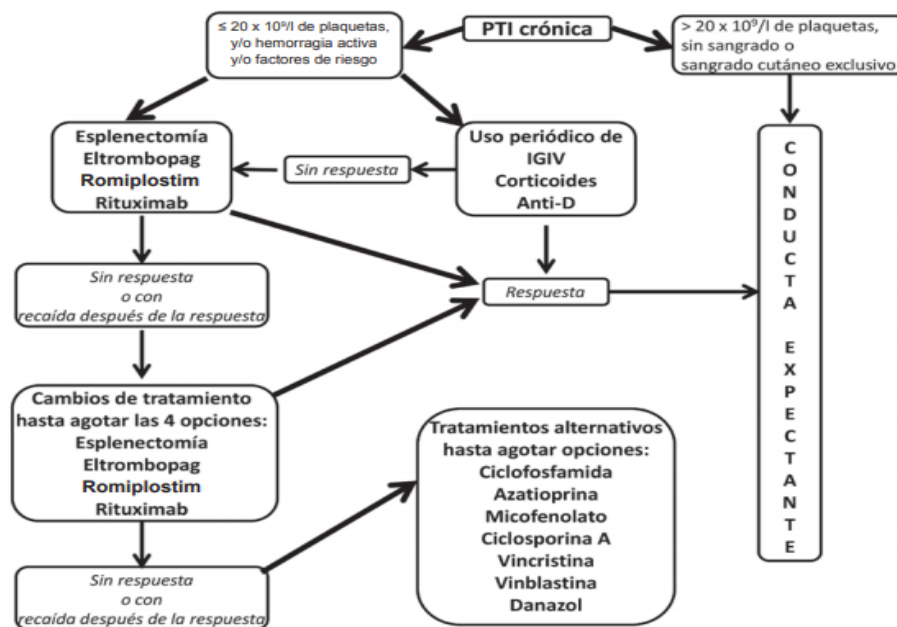


PTI: trombocitopenia inmune; IGIV: inmunoglobulina G intravenosa.
Fuente propia.

Trombocitopenia inmune crónica En los pacientes que mantengan recuentos plaquetarios por encima de $20 \times 10^9 /l$ y que no presenten sangrado activo, se recomienda la conducta expectante. Serán pasibles de tratamiento los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9 /l$ o presenten hemorragias graves. Es recomendable que la conducta terapéutica por seguir sea consensuada entre el paciente, los padres y el médico tratante, luego de evaluar los distintos beneficios y riesgos de los tratamientos disponibles (Figura 2). Los tres factores más importantes que, por lo general, se toman en cuenta son los siguientes:

- Posibilidad de remisión espontánea tardía: Entre el 20 % y el 30 % de los pacientes con enfermedad crónica alcanzan la remisión sin tratamiento hasta varios años después del diagnóstico.
- Riesgo de muerte por la PTI: La incidencia de hemorragia intracraneana, causa casi excluyente de muerte en estos pacientes, oscila entre el 0,1 % y el 0,5 %.
- Limitaciones en la calidad de vida, determinadas y a se a p o r l a e n f e r m e d a d o p o r l a s consecuencias de los tratamientos. Se podrá optar por administrar en forma periódica algunos de los tratamientos para PTI de reciente diagnóstico o por indicar o t r a s t e r a p i a s d e n t r o d e l a s s i g u i e n t e s opciones:

FIGURA 3. Algoritmo para el tratamiento de la trombocitopenia inmune crónica



PTI: trombocitopenia inmune; IGIV: inmunoglobulina G intravenosa.

4-Búsqueda bibliográfica

Pregunta PICO

P: Paciente con purpura trombocitopenica idiopatica (PTI)

I: Agonistas del receptor de trombopoyetina: Eltromopag

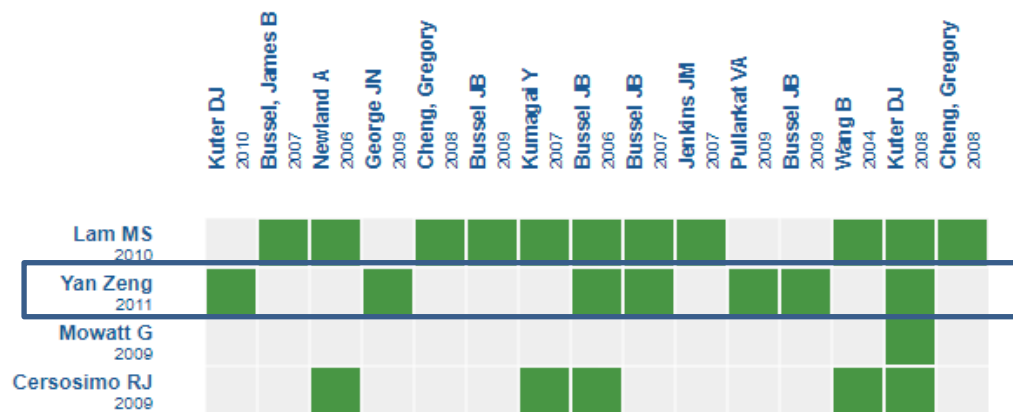
Comparador: corticoides/esplenectomía/Otros

O: Desenlaces: Mortalidad/Sangrado mayor/eventos adversos

Se realizaron búsquedas en MEDLINE (desde 1950 hasta marzo de 2011), EMBASE (desde 1974 hasta marzo de 2019), y en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) (*Cochrane Library* 2011, Número 3), para identificar todos los metaanálisis y ensayos con asignación aleatoria sobre la PTI crónica.

Epistemonikos

15 Referencias (13 Estudios primarios) 80.0%Ensayo controlado aleatorizado (ECA)12 / 15



Terminología MeSH

Benzoates [adverse effects; therapeutic use]; Chronic Disease; Hydrazines [adverse effects; therapeutic use]; Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic [*drug therapy]; Pyrazoles [adverse effects; therapeutic use]; Randomized Controlled Trials as Topic; Receptors, Fc [therapeutic use]; Receptors, Thrombopoietin [* agonists]; Recombinant Fusion Proteins [adverse effects; therapeutic use]; Thrombopoietin [adverse effects; therapeutic use]

Estrategia de búsqueda en Medline

1 exp PURPURA, THROMBOCYTOPENIC/

2 ((purpura\$ or porpor\$) adj5 (thrombocytopenic\$ or thrombocytopaenic\$ or trombocitopenic\$)).tw,kf,ot

3 ((purpura\$ or porpor\$) adj5 (thrombopenic\$ or thrombopaenic\$ or trombopenic\$ or trombotic\$)).tw,kf,ot

4 PURPURA, THROMBOCYTOPENIC, IDIOPATHIC/

5 (autoimmun\$ adj5 (thrombocytopenic\$ or thrombocytopaenic\$ or trombocitopenic\$ or trombopenic\$ or thrombopaenic\$ or trombopenic\$ or trombotic\$)).tw,kf,ot

6 itp.tw,kf,ot.

7 aitp.tw,kf,ot.

8 werlhof\$.tw,kf,ot.

9 or/1-8

10 THROMBOPOIESIS/

11 thrombopoie\$.tw,kf,ot.

12 thrombocytopoie\$.tw,kf,ot.

13 megakaryocytopoies\$.tw,kf,ot.

14 megakaryocyte\$.tw,kf,ot.

15 MEGAKARYOCYTES/ TPO

16 THROMBOPOIETIN RECEPTOR/

17 eltrombopag\$.tw,kf,ot,nm.

18 (romiplastin\$ or romiplostim\$).tw,kf,ot,nm.

19 (amg531 or amg 531 or amg-531).tw,kf,ot,nm.

20 (sb497115 or sb-497115) .tw,kf,ot,nm.

21 tpo.tw,kf,ot.

22 (thrombopoie\$ and agent\$).tw,kf,ot.

23 or/10-22 24 9 and 23

Se incluyo para este análisis el meta-análisis de Yan Zeng y col (2011) evaluado a través de la herramienta AMSTAR 2 (CALIFICACION-Alta) y se realizó posteriormente una búsqueda para el período 2011-2019 utilizando los términos de búsqueda arriba especificados.

5-Tipos de intervenciones y desenlaces

Intervenciones

- Agonistas del receptor de TPO (Eltrombopag) versus cuidado estándar y placebo

Desenlaces

- **Sobrevida (CRITICO)**

- **Incidencia de hemorragias graves (grado III y IV de la OMS) (CRITICO)** según la Organización Mundial de la Salud (sangrado de la OMS

escala):

- grado 0, sin sangrado;
 - grado 1, petequias;
 - grado 2, pérdida de sangre leve;
 - **grado 3, pérdida bruta de sangre;**
 - **grado 4, pérdida de sangre debilitante.**
- Eventos adversos (IMPORTANTE)
 - Función plaquetaria (IMPORTANTE)
 - Duración de la respuesta plaquetaria (IMPORTANTE)

6-Sesgo de estudios incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias): Physician assessed	Blinding (performance bias and detection bias): Patient assessed	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Safety outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bussel 2006	?	?	+	+	+	+	+	-
Bussel 2009a	+	+	+	+	+	+	+	-
Cheng 2011	+	+	+	+	+	+	+	?
Kuter 2008a	+	+	+	+	+	+	+	-
Kuter 2008b	+	+	+	+	+	+	+	-
Kuter 2010	+	+	-	-	+	+	+	-

Otros sesgos: Sesgo de publicación, los estudios estaban patrocinados por la industria farmacéutica.

7-Descripción de estudios incluidos en este análisis

Bussel 2009a

Métodos: Randomizado, doble ciego, controlado por placebo, Fase 3. Estudio multicentrico de 6 semanas (90 centros en 23 países). Estratificación por medicación concomitante para PTI (sí o no), esplenectomía (sí o no), y recuento basal de plaquetas ($> 15,000$ por milímetro cúbico versus $\leq 15,000$ por milímetro cúbico).

Pacientes con PTI crónica, historia de PTI de por lo menos seis meses, $PLT \leq 30 \times 10^9 /l$, uno o primariamente glucocorticoides, debe haber estado estable por lo menos por un mes, edad 18 años, $n = 231$

Intervenciones: Eltrombopag 30 mg, 50 mg o 75 mg oral una vez al día por 6 semanas versus placebo

Resultados Primarios: recuento general de plaquetas. Secundarios: recuento de plaquetas, las probabilidades de respuesta durante las semanas 2 a 6, la proporción de pacientes con recuento de plaquetas $50,000$ por μL o más y por lo menos dos veces de la línea de base, incidencia de síntomas de sangrado, seguridad y tolerancia.

Notas: El ensayo cerró en Mayo de 2009, con un periodo de seguimiento de 12 semanas, fue patrocinado por GSK, y el investigador principal académico fueron conjuntamente responsables por el diseño del estudio y el desarrollo del protocolo. Las decisiones relacionadas con el contenido del reporte fueron realizadas por el investigador principal en consulta con todos los autores. Todos los autores tienen acceso a los datos primarios, asumiendo la responsabilidad de la integridad/ completitud de los datos reportados y han contribuido a la escritura del reporte. JBB ha tenido la decisión final de enviar el reporte final para ser publicado.

Cheng 2011

Métodos: Estudio Randomizado, doble ciego, controlado por placebo. Fase III, estudio de seis semanas multicentrico, (75 centros en 23 países), Estratificación por medicación concomitante para PTI (sí o no), esplenectomía (sí o no), y el recuento basal de plaquetas ($> 15,000$ por milímetro cúbico versus $\leq 15,000$ por milímetro cúbico)

Participants Chronic ITP, a history of ITP for at least 6 months, $PLT \leq 30 \times 10^9 /l$, one or more prior treatments for ITP, the dose of maintenance immunosuppressive regimens, primarily glucocorticoids, must have been stable for at least 1 month, age ≥ 18 years, $n = 197$

Pacientes con PTI crónica, historia de PTI de por lo menos seis meses, $PLT \leq 30 \times 10^9 /l$, uno o más tratamientos ITP, la dosis de mantenimiento de régimen inmunosupresor, glucocorticoides principalmente, deben haber estado estable por al menos un mes, edad ≥ 18 años $n = 197$.

Intervenciones: Eltrombopag 50 mg oral una vez al día por 6 semanas versus placebo

Resultados primarios: porcentaje de respuesta. Secundarios: recuentos medios de plaquetas, la proporción de paciente que respondieron 75% o más a las evaluaciones, semanas de respuesta acumuladas media, máximo de semanas de respuesta continua media, síntomas de sangrado, reducción del tratamiento de base para trombocitopenia inmune y uso de tratamiento de rescate calidad de vida relacionada con la salud- (HRQoL). eventos adversos.

Notas: Los resultados se recibieron por primera vez en Julio 2009, con un período de seguimiento de seis meses patrocinado por GSK,. El protocolo fue desarrollado por el Investigador Principal y empleados del patrocinante,. Los datos fueron analizados por el patrocinante Todos los autores tuvieron acceso a los datos primarios y garantizan la integridad y precisión de los datos y del análisis.

Eficacia y seguridad vs cuidado estándar y placebo (perfiles de evidencia)

Kuter 2008a

Metodo: Ensayo Randomizado doble ciego, controlado por placebo. Fase II. Estudio multicentrico de seis meses (35 centros en Estados Unidos y Europa).

Participantes con PTI crónica, historia de PTI, de al menos seis meses, $PLT \leq 30 \times 10^9/L$, han tenido esplenectomía para el tratamiento de PTI, en un lapso mayor o igual a 24 semanas previas a la entrada en el estudio, la dosis de mantenimiento del régimen inmunosupresor, principalmente glucocorticoides debe haber estado estable por lo menos por un mes. Edad ≥ 18 años, n = 63

Intervenciones: Romiplostin versus placebo. La dosis inicial (romiplostin o placebo) fue de 1 $\mu g/kg$. Para alcanzar el objetivo de recuento de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ to $200 \times 10^9/L$, la dosis podría incrementarse en forma acorde al siguiente algoritmo: 2 $\mu g/kg$ cada semana si el recuento era $10 \times 10^9/L$ o menos y 2 $\mu g/kg$ cada 2 semanas si $11 \times 10^9/L$ a $50 \times 10^9/L$. Una vez alcanzadas las plaquetas de mas de than $50 \times 10^9/L$, se utilizó el algoritmo de mantenimiento: la dosis fue incrementada de 1 $\mu g/kg$ cada semana si $10 \times 10^9/L$ o menos; incrementada por 1 $\mu g/kg$ después de dos semanas si $11 \times 10^9/L$ a $50 \times 10^9/L$; reducida por 1 $\mu g/kg$ después de 2 semanas consecutivas a $201 \times 10^9/L$ a $400 \times 10^9/L$; sostenido si era mayor a $400 \times 10^9/L$ y las dosis subsecuentes reducida de a 1 $\mu g/kg$ y dadas luego que el recuento era menor que $200 \times 10^9/L$. La dosis máxima permitida era de 15 $\mu g/kg$

Resultados: Primarios: respuesta plaquetaria duradera. Objetivos secundarios clave/principales: respuesta plaquetaria general, numero de semanas con respuesta plaquetaria. Proporción de pacientes que requirieron medicación de rescate; incidencia de respuesta plaquetaria duradera con dosis estable. Objetivos secundarios descriptivos: eventos

adversos; proporción de pacientes capaces de reducir o discontinuar las terapias concurrentes para PTI durante las primeras doce semanas de tratamiento, calidad de vida relacionada con la salud- (HRQoL).

Notas: El ensayo cerró en Mayo de 2009 El estudio fue patrocinado por AMGEN, quien diseñó el estudio realizó el análisis estadístico e interpretó los datos que le pertenecían. AMGEN recogió los datos y sus representantes (JLN and DMG) participaron en la escritura del reporte. El autor correspondiente tuvo acceso completo a todos los datos del estudio y tuvo la responsabilidad final en la decisión de enviarlo para publicación. El estudio fue publicado en George 2009 y Pullarkart 2009

Kuter 2008b

Métodos:

Ensayo randomizado doble ciego, controlado con placebo. Fase III. Estudio multicéntrico de seis meses (35 centros en Estado Unidos y Europa)

Participantes: Pacientes con PTI crónica, historia de PTI de por lo menos seis meses, $PLT \leq 30 \times 10^9/L$, no esplenectomizados, uno o más tratamientos previos para TP, la dosis de mantenimiento de régimen inmunosupresor, principalmente glucocorticoides, debe haber estado estable por al menos un mes. Edad ≥ 18 años, $n = 62$.

Intervenciones Romiplostim versus placebo. La dosis inicial de la droga en estudio (romiplostim o placebo) fue de $1 \mu g/kg$. Para alcanzar el objetivo del recuento de plaquetas de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$, las dosis podían incrementarse en forma acorde al siguiente algoritmo: $2 \mu g/kg$ cada semana si el recuento era de $10 \times 10^9/L$ o menos y $2 \mu g/kg$ cada 2 semanas si $11 \times 10^9/L$ a $50 \times 10^9/L$. Una vez alcanzadas las plaquetas de más de $50 \times 10^9/L$, fue usado el algoritmo de mantenimiento: la dosis fue incrementada por $1 \mu g/kg$ cada semana si $10 \times 10^9/L$ o menos; aumentada por $1 \mu g/kg$ luego de dos semanas si $11 \times 10^9/L$ a $50 \times 10^9/L$; reducido por $1 \mu g/kg$ luego de dos semanas consecutivas a $201 \times 10^9/L$ a $400 \times 10^9/L$; sostenido si eran mayor a $400 \times 10^9/L$ y dosis subsecuentes reducidas por $1 \mu g/kg$ y dadas luego que el recuento fue menor a $200 \times 10^9/L$. La dosis máxima permitida fue de $15 \mu g/kg$.

Resultados: Primarios: respuesta plaquetaria duradera. Objetivos secundarios clave/principales: respuesta plaquetaria general, número de semanas con respuesta plaquetaria, proporción de pacientes requiriendo de medicación de rescate; incidencia de respuesta plaquetaria duradera con dosis estable. Objetivos secundarios descriptivos: eventos adversos, proporción de pacientes capaces de reducir o discontinuar las terapias concurrentes para TPI durante las primeras doce semanas de tratamiento; calidad de vida relacionada al estado de salud. (HRQoL)

Notas: El ensayo cerró en mayo 2009, el estudio fue patrocinado por Amgen. Amgen diseñó el estudio, realizó el análisis estadístico e interpretación de los datos que poseía. Amgen recogió

los datos y sus representantes (JLN y DMG) participaron en la escritura del reporte. El autor correspondiente tuvo acceso a todos los datos del estudio y tuvo la responsabilidad final de la decisión de enviarlo para ser publicado. El estudio fue reportado en George 2009 y Pullarkat 2009 (ver Kuter 2008b para referencias)

8-Resultados

Efecto de las intervenciones

Se incluyeron seis ensayos con 808 pacientes. Cinco estudios compararon los agonistas de receptores de TPO con placebo (romiplostim: 100, eltrombopag: 299, placebo: 175); un estudio comparó los agonistas de receptores de TPO con la atención estándar (AE) (romiplostim: 157; AE: 77). La AE incluyó una variedad de tratamientos, como glucocorticoide, inmunoglobulina anti-D, inmunoglobulina intravenosa, rituximab, azatioprina, etcétera. La supervivencia general, una de nuestras medidas de resultado primarias, no fue estudiada por estos ECAs y no fue posible calcular el número necesario a tratar (NNT). Otra medida de resultado primaria, la mejoría en los eventos de hemorragia significativa, no reveló ninguna diferencia significativa entre el grupo de agonistas de receptores de TPO y el grupo de control (placebo o AE) (versus cociente de riesgos [CR] del placebo 0,48, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,20 a 1,15; versus CR de la AE 0,49, IC del 95%: 0,15 a 1,63).

En cuanto a las medidas de resultado secundarias, los agonistas de receptores de TPO mejoraron de forma estadísticamente significativa la respuesta plaquetaria general (versus CR del placebo 4,06, IC del 95%: 2,93 a 5,63; versus CR de la AE 1,81, IC del 95%: 1,37 a 2,37), la respuesta completa (versus CR del placebo 9,29; IC del 95%: 2,32 a 37,15) y la respuesta duradera (versus CR del placebo 14,16; IC del 95%: 2,91 a 69,01). Hubo una reducción significativa en los eventos de hemorragia general (grado 1 a 4 de la OMS) en comparación con el placebo (CR 0,78; IC del 95%: 0,68 a 0,89), pero no en comparación con la AE (CR 0,97; IC del 95%: 0,75 a 1,26).

8.a) Eltrombopag frente a placebo

Supervivencia general (desenlace primario)

Ninguno de los seis estudios incluidos estudió la supervivencia general

Incidencia de eventos hemorrágicos significativos (aquellos clasificados como graves, potencialmente mortales o fatales) (desenlace primario)

Cheng 2011, Kuter 2008a y Kuter 2008b proporcionaron datos sobre la incidencia de eventos hemorrágicos significativos (aquellos clasificados como graves, potencialmente mortales o fatales) e incluyeron 321 pacientes. El tratamiento con agonistas de los receptores de TPO produjo una incidencia similar de eventos hemorrágicos significativos en comparación con el placebo (RR 0,48; IC del 95%: 0,20 a 1,15; $p = 0,10$).

Los datos sobre la respuesta plaquetaria general estaban disponibles en cinco estudios, e incluyeron 561 pacientes (Bussel 2006; Bussel 2009a; Cheng 2011; Kuter 2008a; Kuter 2008b). a 5,63, $P < 0,00001$). Dada la tasa de respuesta plaquetaria general del 17.4% con placebo, dos pacientes deberían haber sido tratados con agonistas del receptor de TPO para lograr una respuesta plaquetaria global adicional (NNT = 1.88, IC 95% 1.24 a 2.98).

Respuesta duradera

Los datos sobre la duración de la respuesta estuvieron disponibles en 2 estudios que incluyeron 125 pacientes (Kuter 2008a; Kuter 2008b). La respuesta duradera fue significativamente más alta con el uso de agonistas del receptor de TPO en comparación con placebo (RR 14.16, IC 95% 2.91 a 69.01, $P = 0.001$). Dada la tasa de respuesta de duración

del 2% con placebo, cuatro pacientes tendrían que ser tratados con agonistas de los receptores de TPO para lograr una respuesta de larga duración (NNT = 3.80, IC 95% 0.735 a 26.18).

Eventos adversos totales

Cuatro ensayos (Bussel 2009a; Cheng 2011; Kuter 2008a; Kuter 2008b) informaron eventos adversos totales. Casi todos los eventos adversos se calificaron como moderados, como mareos, insomnio, mialgia, dolor en las extremidades, dolor abdominal, vómitos y náuseas. Los agonistas de los receptores de TPO y los grupos placebo tuvieron frecuencias similares de eventos adversos totales (RR 1.04, IC 95% 0.95 a 1.15, P = 0.35)

Resumen de los resultados :

Eltrombopag comparado con placebo para Púrpura tromboitopénica idiopática crónica

Paciente o población : Púrpura tromboitopénica idiopática crónica

Configuración:

Intervención : Eltrombopag

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Eltrombopag				
Sangrado severo seguimiento: media 4 meses	66 por 1000	22 por 1000 (5 a 96)	RR 0.34 (0.08 a 1.47)	196 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ₁	⊕⊕○○ BAJA _{a,b}	La intervención podría no disminuir la incidencia de sangrado severo
Respuesta plaquetaria seguimiento: media 4 meses	206 por 1000	838 por 1000 (605 a 1000)	RR 4.06 (2.93 a 5.63)	416 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERADO _a	Eltrombopag probablemente se asocie con una mayor respuesta plaquetaria.

Resumen de los resultados :

Eltrombopag comparado con placebo para Púrpura tromboitopénica idiopática crónica

Paciente o población : Púrpura tromboitopénica idiopática crónica

Configuración:

Intervención : Eltrombopag

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Eltrombopag				
Duración de la respuesta plaquetaria > 12 semanas seguimiento: media 4 meses	24 por 1000	337 por 1000 (69 a 164)	RR 14.16 (2.91 a 6.90)	125 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{3,4}	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	El uso de Eltrombopag podría asociarse con una respuesta duradera (> a 12 semanas) en el recuento plaquetario.
Eventos adversos seguimiento: media 12 semanas	746 por 1000	775 por 1000 (708 a 857)	RR 1.04 (0.95 a 1.15)	552 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BAJA ^{a,c}	El uso de Eltrombopag podría no asociarse con mayor incidencia de eventos adversos

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Resumen de los resultados :

Eltrombopag comparado con placebo para Púrpura tromboitopénica idiopática crónica

Paciente o población : Púrpura tromboitopénica idiopática crónica

Configuración:

Intervención : Eltrombopag

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Eltrombopag				

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Funded by drug company. There is evidence that industry-sponsored trials may overestimate the treatment effect (Bhandari 2004).

b. Los intervalos de confianza son amplios e incluyen no efecto

c. Estudio que evaluó intervención con Romiplostin

Referencias

1. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al.. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. . Lancet ; 2011.
2. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al.. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. . Lancet; 2009.
3. Kuter 2008a George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al.. Improved quality of life for romiplostin-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. . British Journal of Haematology ; 2009.
4. Kuter 2008b {published data only} George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al.. Improved quality of life for romiplostin-treated patients with chronic immune

thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials.. British Journal of Haematology ; 2009.

8.b) Agonistas de receptor de Trombopoyetina frente a tratamiento estandard

Agonistas de receptor de Trombopoyetina comparado con Tratamiento estandard para Púrpura trombocitopénica idiopática

Paciente o población : Púrpura trombocitopénica idiopática

Configuración:

Intervención : Agonistas de receptor de Trombopoyetina

Comparación: Tratamiento estandard

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Tratamiento estandard	Riesgo con Agonistas de receptor de Trombopoyetina				
Sangrado severo (III-IV), que comprometa la vida o fatal seguimiento: media 52 semanas	67 por 1000	33 por 1000 (10 a 109)	RR 0.49 (0.15 a 1.63)	229 (1 ECA (experimento o controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕○○ BAJA 1,a,b,c,d	El uso de Agonistas del receptor de TPO podrían no asociarse a beneficios para prevención de sangrado mayor, severo o letal comparado con el tratamiento estandard.

Agonistas de receptor de Trombopoyetina comparado con Tratamiento estandard para Púrpura trombocitopénica idiopática

Paciente o población : Púrpura trombocitopénica idiopática

Configuración:

Intervención : Agonistas de receptor de Trombopoyetina

Comparación: Tratamiento estandard

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Tratamiento estandard	Riesgo con Agonistas de receptor de Trombopoyetina				
Respuesta plaquetaria seguimiento: media 52 semanas	510 por 1000	923 por 1000 (698 a 1000)	RR 1.81 (1.37 a 2.37)	189 (1 ECA (experimento o controlado aleatorizado)) ¹	⊕○○○ ○ MUY BAJA a,b,d	Existe incertidumbre en cuanto al uso de agonistas de receptor de Trombopoyetina en relación con la respuesta plaquetaria. Podría asociarse con un aumento significativo en la respuesta plaquetaria.
Eventos adversos seguimiento: media 52 semanas	373 por 1000	228 por 1000 (149 a 343)	RR 0.61 (0.40 a 0.92)	229 (1 ECA (experimento o controlado aleatorizado)) ¹	⊕○○○ ○ MUY BAJA a,b,d	Los agonistas del receptor de TPO podrían no asociarse con mayor incidencia de eventos adversos en relación al tratamiento estandard

Agonistas de receptor de Trombopoyetina comparado con Tratamiento estandard para Púrpura trombocitopénica idiopática

Paciente o población : Púrpura trombocitopénica idiopática

Configuración:

Intervención : Agonistas de receptor de Trombopoyetina

Comparación: Tratamiento estandard

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Tratamiento o estandard	Riesgo con Agonistas de receptor de Trombopoyetina				

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Estudio "open label"

b. Funded by drug company. There is evidence that industry-sponsored trials may overestimate the treatment effect (Bhandari 2004)

c. Se usó Romiplastina, otro agonista de receptor de Trombopoyetina

Referencias

1. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al.. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. . New England Journal of Medicine ; 2010 .

9-Costos directos del tratamiento

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	Presentación (en mg)	Precio por día (US\$)*	Gasto total anual por paciente (US\$)	Gasto total anual por paciente (Arg \$)	Gasto total mensual por paciente (Arg \$)
Nuevo fármaco (Intervención)	Eltrombopag 25 mg/VO	25,00	44,000	16.060,00	1.011.780,00	84.315,00
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Eltrombopag 75 mg/VO	75,00	131,000	47.815,00	3.012.345,00	251.028,75

10-Recomendaciones y Juicios

Existen pocos ensayos clínicos que compararan directamente A TP con el tratamiento estándar. Los ensayos clínicos revisados enrolaron pacientes jóvenes mayores de 20 años con PTI de más de 6 meses de duración y un recuento basal de plaquetas de menos de 30,000/mm³ que fueran refractarios a tratamiento estándar previo (ver algoritmo) que estuvieran con medicaciones concomitantes (más de la mitad de los pacientes incluidos en los estudios estaban esplenectomizados o habían recibido tratamientos previos)

Ninguno de los estudios incluyó la supervivencia general, por lo tanto no fue posible confirmar si los agonistas de receptores de TPO ayudan a prolongar la vida. Existen dudas con respecto a si los agonistas de receptores de TPO reducen el riesgo de eventos de hemorragia significativa en la PTI crónica. Esta revisión confirma el aumento en la respuesta plaquetaria mediante el uso de agonistas de receptores de TPO. Los efectos adversos de los agonistas de receptores de TPO fueron similares a los del placebo y la AE.

Actualmente no hay pruebas para apoyar que los agonistas de receptores de TPO son efectivos en la PTI crónica. En comparación con el placebo o la AE, a pesar de un aumento significativo en la respuesta plaquetaria, no hubo pruebas para demostrar que los agonistas de receptores de TPO mejoraron los eventos de hemorragia significativa en la PTI crónica. El efecto sobre la supervivencia general debe analizarse de forma adicional. Aunque no hay disponibilidad de estudios a largo plazo, los datos actuales demostraron que los efectos adversos de los agonistas de receptores de TPO fueron similares a los del placebo y la AE.

Eltrombopag solo se recomienda como una opción para el tratamiento de la trombocitopenia idiopática crónica en adultos si la condición es refractaria a los tratamientos activos y terapias de rescate y se tiene enfermedad severa con un alto riesgo de sangrado que necesita frecuentes terapias de rescate.

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
Decisión	Se sugiere indicar Eltrombopag para el tratamiento de la purpura trombocitopenica idiopática en casos que, a pesar de tratamiento estándar (corticoides, inmunoglobulinas y esplenectomía) persistan con plaquetas menores a 30.000/mm ³ y presenten alto riesgo de sangrado o sangrado activo (Recomendación CONDICIONAL sustentada en muy baja certeza en los efectos de la intervención)				
Justificación	El panel priorizó la posibilidad de potencial beneficio por sobre la incertidumbre en los efectos de la intervención (muy baja certeza en la evidencia), los efectos adversos del tratamiento y la carga del tratamiento en términos de utilización de recursos necesarios para implementar la intervención.				
Subgrupos	Personas mayores de 18 años con purpura trombocitopenica idiopática que hayan recibido tratamiento estándar (corticoides, inmunoglobulinas y esplenectomía) y persistan con plaquetas menores a 30.000/mm ³ y presenten				

	alto riesgo de sangrado o sangrado activo
Implementación	Dosis 25 a 50 mg al día VO por 3 meses y reevaluar persistencia del riesgo de sangrado y plaquetas
Prioridades en la investigación	Se debe evaluar el efecto en la sobrevida

Grado de recomendación	Resumen
¿Debería usarse Eltrombopag en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática crónica?	
Condicional a favor	Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○ a baja ⊕⊕○○

11-Bibliografía

Zeng Y, Duan X, Xu J, NiX. TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. CochraneDatabaseof SystematicReviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD008235. DOI: 10.1002/14651858.CD008235.pub2.

Bussel JB, Kuter DJ, George JN, McMillan R, Aledort LM, Conklin GT, et al. AMG 531, a thrombopoiesisstimulating protein, for chronic ITP. New England Journal of Medicine 2006;355:1672–81.

Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. New England Journal of Medicine 2007;357:2237–47.

Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;373:641–8.

Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet 2011;377:393–402.

Kuter 2008a {published data only} George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostimtreated patients with chronic immune thrombocytopenicpurpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. British Journal of Haematology 2009;144(3):409–15. * Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008;371: 395–403. Pullarkat VA, Gernsheimer TB, Wasser JS, Newland A, Guthrie TH, Joost Th. M. de Wolf, et al. Quantifying the reduction in immunoglobulin (Ig) use over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) receiving romiplostim (AMG531). American Journal of Hematology 2009;84:538–40.

Kuter 2008b {published data only} George JN, Mathias SD, Go RS, Guo M, Henry DH, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostimtreated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. British Journal of Haematology 2009;144(3):409–15. * Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008;371: 395–403. Pullarkat VA, Gernsheimer TB, Wasser JS, Newland A, Guthrie TH, Joost Th. M. de Wolf, et al. Quantifying the reduction in immunoglobulin (Ig) use over time ipatients withchronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) receiving romiplostim (AMG531). American Journal of Hematology 2009;84:538–40.

Kuter 2010 {published data only} Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. New England Journal of Medicine 2010;363:1889–99.

Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2019
FC:02Ene2020 desde: http://www.sah.org.ar/guias_hematolo_2019.asp

Guía de diagnóstico y tratamiento Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Trombocitopenia inmune. Arch Argent Pediatr 2019;117 Supl 6:S243-S254

