



Apreciación crítica del estudio “efectividad y seguridad de romiplostim comparado con eltrombopag para el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que fallaron a otros tratamientos previos”

Diciembre de 2016

Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas	3
Resumen ejecutivo	4
1. Introducción	6
1.1 Epidemiología de la condición de salud	6
1.2 Estándar vigente de terapia para la condición de salud evaluada	7
1.3 Tecnología nominada	7
1.4 Comparadores	8
1.5 Características de las tecnologías evaluadas	8
2. Metodología	9
2.1. Calidad de la evaluación	9
2.2. Validación de la pregunta	10
2.3. Actualización de la búsqueda de evidencia	10
2.3.1. Criterios de selección	10
2.3.1.1. Criterios de inclusión	10
2.3.2. Búsqueda de evidencia	12
3. Resultados	13
3.1. Calidad de la evaluación:	13
3.1.1. Calidad de la introducción:	13
3.1.2. Calidad pregunta de evaluación y criterios de elegibilidad	13
3.1.3. Calidad de la metodología	13
3.1.4. Calidad discusión y conclusiones	14
3.2. Validación de la pregunta	14
3.3. Actualización de la búsqueda de evidencia	15
3.3.1. Resultados informe de evaluación	15
3.3.2. Resultados Búsqueda grupo evaluador	16
3.4. Efectividad	16
3.5. Seguridad	17
4. Discusión	17
5. Conclusiones	18
Anexo 1 Información provista por actores claves	20
Anexo 2 bitácora de búsqueda	21
Anexo 3 Lista de chequeo con la evaluación de calidad	23
Referencias bibliográficas	28

Lista de abreviaturas y siglas

DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
ETES	Evaluación de tecnologías en salud
GPRD	General Practice Research Database
IC	Intervalo de confianza
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TIP	Trombocitopenia idiopática o púrpura trombocitopénica
TPO	Trombopoyetina endógena

1.1. Resumen ejecutivo

Introducción

La trombocitopenia idiopática (TIP) o púrpura trombocitopénica inmunológica o autoinmune, es un trastorno hemorrágico crónico en el cual existe un aumento de la destrucción de plaquetas y reducción de su producción y supervivencia, llevando a complicaciones hemorrágicas de leves a severas que pueden causar incluso la muerte. El control de la TIP puede lograrse mediante un tratamiento secuencial que va desde el inicio con corticoesteroides, seguido de la esplenectomía, hasta el empleo de inmunosupresores y anticuerpos monoclonales en caso de no respuesta. En Colombia, eltrombopag (Revolade®) está indicado para el tratamiento de TIP crónica a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas, o que han presentado eventos adversos serios con estos. No obstante, AMGEN Biotecnológica S.A.S. ha nominado romiplostim (Nplate®) como medicamento susceptible de incluirse en el plan de beneficios, basado en evidencia favorable derivada de una evaluación indirecta de efectividad y seguridad de romiplostim comparado con eltrombopag para el tratamiento de TIP.

Objetivo

Realizar una apreciación crítica del informe de “Efectividad y seguridad de romiplostim comparado con eltrombopag para el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que fallaron a otros tratamientos previos”.

Metodología

Siguiendo la metodología propuesta por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), inicialmente se realizó una reunión con expertos clínicos y pacientes para exponer los resultados que presenta el informe de evaluación de efectividad y seguridad, a fin de discutir los desenlaces y comparadores utilizados y, eventualmente, identificar en consenso posibles omisiones por parte de los autores de la evaluación. Luego se realizó una réplica del protocolo de búsqueda en las diferentes bases de datos de donde se seleccionaron los artículos para el análisis. El objetivo de esta réplica era actualizar la búsqueda ejecutada por los autores de la evaluación, a fin de corroborar su correspondencia con los estudios reportados en el informe e identificar posibles estudios que hayan sido publicados en fecha posterior al periodo contemplado en la evaluación de efectividad y seguridad, y que aporten evidencia relevante. Finalmente se realizó una discusión amplia de los nuevos estudios identificados, así como de las conclusiones derivadas de la reunión con expertos, a fin de sintetizar la evidencia disponible sobre el tema, considerar las particularidades de la práctica clínica en Colombia.

Resultados

Pese a que los reportes sobre efectividad y seguridad de romiplostim y eltrombopag son escasos, y no se han realizado comparaciones directas entre ambos medicamentos, existen algunos estudios de buena calidad que demuestran su efectividad para el tratamiento de

TIP en adultos. Así mismo, a nivel de seguridad, ambos medicamentos muestran un balance riesgo beneficio favorable. En la evaluación objeto de esta apreciación crítica se utiliza un método potente de comparación indirecta entre romiplostim y eltrombopag. La literatura revisada en dicha evaluación es de alta calidad, de modo que sus resultados se consideran robustos. Los resultados muestran mayor efectividad para romiplostim que para eltrombopag, con un perfil de seguridad relativamente idéntico para los dos medicamentos evaluados. Estos resultados no fueron refutados en el proceso de apreciación crítica. Tras la réplica actualizada del protocolo de búsqueda no se identificó nueva literatura con resultados contrarios a los presentados en el informe de evaluación original. De la reunión con expertos clínicos (hematólogos) y pacientes se determinó que los desenlaces y comparadores utilizados son adecuados y no omiten alternativas relevantes. No obstante, los expertos clínicos refieren que sus pacientes han tenido respuesta positiva al tratamiento de segunda línea tanto con eltrombopag como con romiplostim y que la elección de uno u otro medicamento no obedece a consideraciones de efectividad (pues, en su experiencia, ambas presentan efectividades similares), sino a consideraciones relacionadas con la zona de residencia del paciente y la facilidad de la vía de administración.

Conclusiones

Tanto romiplostim como eltrombopag son medicamentos eficaces para el tratamiento de segunda línea de TIP. Pese a que la evidencia disponible muestra una mejor respuesta plaquetaria global con romiplostim, no existe diferencia significativa en el sostenimiento de esta respuesta. Adicionalmente, en la elección de una u otra alternativa de tratamiento deben primar las características clínicas, sociales y preferencias específicas de cada paciente. Romiplostim puede ser más adecuado en pacientes tolerantes a la administración subcutánea y con fácil acceso a centros de salud con personal entrenado para la toma de pruebas de laboratorio previas a la aplicación, de modo que sea posible llevar estricto control del recuento plaquetario, efectos secundarios y características clínicas del paciente para decidir la continuidad o suspensión del medicamento. Eltrombopag, por su parte, por tratarse de un medicamento que se administra por vía oral es más recomendable en pacientes con tripanofobia o que residen en zonas rurales o cabeceras municipales pequeñas y que, por tanto, no tienen acceso a la supervisión de personal de salud entrenado. Se considera que la evaluación original es una evaluación de alta calidad y sus conclusiones son concordantes con lo encontrado en la revisión sistemática pero deben ser interpretadas con precaución, debido a que las mismas se basaron únicamente en los reportes de la literatura internacional y no se tuvo en cuenta el contexto del país, por ejemplo, no se tuvieron en cuenta las ventajas o desventajas inherentes a la vía de administración de los fármacos. Esta tecnología resultaría en una ampliación de las alternativas de tratamiento de TIP en el país, de modo que ello constituye una mejora en el espectro de opciones para los pacientes y, por tanto, se puede mejorar su calidad de vida.

2. Introducción

1.1 Epidemiología de la condición de salud

La trombocitopenia idiopática (TIP) o púrpura trombocitopénica inmunológica es un trastorno hemorrágico autoinmune adquirido sin inicio obvio o etiología subyacente (1, 2), y puede ser primaria o secundaria a otros trastornos autoinmunes, deficiencias vitamínicas, infecciones, vacunas, trastornos linfoproliferativos, y drogas (3,4). Se caracteriza por un aumento de la destrucción de plaquetas, reducción de la supervivencia de las plaquetas, y la supresión de megacariocitos y el desarrollo de plaquetas, lo que conduce a trombocitopenia aislada, definida como un conteo de plaquetas en sangre periférica menor de $100 \times 10^9 / L$ (1,3,5). Los recuentos bajos de plaquetas disminuyen la capacidad para coagular y, por lo tanto, aumentan el riesgo de sangrado espontáneo y excesivo en pacientes con TIP (1). El riesgo de sangrado se correlaciona con la severidad de la trombocitopenia, pero también está relacionado con otros factores tales como la edad, el estilo de vida, y la uremia (6,7).

Los síntomas de la TIP varían ampliamente, desde la ausencia de síntomas o contusiones de menor importancia en muchos pacientes, a una hemorragia grave en los demás, incluyendo hemorragia gastrointestinal, hemorragia extensa mucocutánea o hemorragia intracraneal (1). Los episodios de sangrado, tales como hemorragia intracraneal o hemorragia gastrointestinal grave, pueden ser potencialmente mortales (5). La TIP en pacientes adultos suele tener un curso crónico que requiere tratamiento de por vida (2).

El diagnóstico de TIP sigue siendo por exclusión, sin un estándar de referencia que permita garantizar el diagnóstico (1,2,4). Un diagnóstico presuntivo de TIP se hace cuando la historia clínica del paciente, el examen físico, el hemograma completo y el frotis de sangre periférica no sugieren otras etiologías de la trombocitopenia (2).

Terrel *et al.* estimaron la incidencia de TIP en adultos en 3,3 por 105 persona/año, a partir de la revisión de registros y datos publicados en estudios europeos (8). Un análisis del General Practice Research Database (GPRD) de Reino Unido estima que la prevalencia no ajustada de TIP en adultos durante un período de 18 años (1 enero 1992 a 31 diciembre 2009) fue de 50,29 por 100.000 (IC 95%: 48,51-52,06), pasando de 16,33 x 100.000 casos en 1992 (IC 95%: 13,70-19,00) a 58,49 x 100.000 en 2009 (IC 95%: 55,80-61,20). La prevalencia ajustada por edad y sexo fue de 50,0 por 100.000 (IC 95%: 49,20-50,90), observándose un incremento con la edad: en adultos de 18 a 49 años la prevalencia fue de 30,09 x 100.000 (IC 95%: 28,27-31,90), en adultos de 50 a 64 años esta cifra fue de 58,22 x 100.000 (IC 95%: 53,88-62,57) y en adultos ≥ 65 años fue de 93,80 x 100.000 (IC 95%: 88,76-98,85). También se observaron diferencias por sexo, existiendo una mayor prevalencia en las mujeres (59,32 x 100.000, IC 95%: 56,63-62,01) que en los hombres (40,66 x 100.000; IC 95%: 38,36-42,96). Este análisis de la práctica general en el Reino Unido ofrece estimaciones robustas de la prevalencia de TIP en adultos, estimando su presencia aproximada en el 0,05% de la población general (9).

La incidencia de TIP en el Reino Unido se estima en 3,9 casos por 100.000 personas/año (IC 95%: 3,7-4,1), con una mayor incidencia en las mujeres (4,4 x 100.000; IC 95%: 4,1-4,7) que en los hombres (3,4 x 100.000; IC 95%: 3,1-3,7). Las mujeres registraron una incidencia casi dos veces mayor que los hombres en el grupo de edad de 18 a 64 años de

edad, mientras que en hombres de 65 a 100 años de edad la incidencia es ligeramente mayor que en mujeres del mismo rango de edad (10).

Actualmente no se cuenta con datos sobre la prevalencia o incidencia de esta enfermedad en población colombiana. Partiendo de la incidencia estimada para el Reino Unido en población adulta de 3,9 por 100.000 adultos/año, y de una prevalencia ajustada por edad y sexo de 50,0 por 100.000, así como de las cifras poblacionales proyectadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) para el año 2014, se calculó una incidencia anual de 1.357 casos y una existencia de cerca de 17.394 casos prevalentes en una población de 34.789.198 habitantes. Si se estima que el 10% del total de todos los casos no responden a los tratamientos convencionales de la TIP, el número de casos refractarios al tratamiento estaría cercano a los 1.750 pacientes refractarios en población adulta.

1.2 Estándar vigente de terapia para la condición de salud evaluada

El control de la enfermedad se puede lograr mediante un tratamiento secuencial que va desde el inicio con corticoesteroides, seguido de la esplenectomía, hasta el empleo de inmunosupresores y anticuerpos monoclonales en caso de no respuesta. Infortunadamente, cerca del 70% de los pacientes que reciben corticoides presentan efectos adversos, que incluyen nerviosismo y/o ansiedad (19%) y aumento de peso (17%) (11). Las consecuencias a largo plazo del uso de corticoides son graves, con un incremento a un año en el riesgo de diabetes mellitus, obesidad y sangrados gastrointestinales del doble y un riesgo tres veces más alto de sufrir un infarto (12), por lo que su uso debe limitarse a corto plazo (2).

De igual modo, el uso de inmonoglobulinas hiperinmunes (IVIg) y anti-D es efectivo, con un aumento rápido en la cuenta plaquetaria, por lo que son usadas generalmente como terapias de rescate ante la presencia de sangrado o elevado riesgo de presentarlo (2, 13, 14). Sin embargo, no sostienen la cuenta plaquetaria por más de un mes (15) y se asocian a eventos adversos graves (falla renal aguda, nefrosis osmótica y muerte) (14).

Por su parte, rituximab reduce la producción de auto-anticuerpos plaquetarios por depleción de células B (16), pero no se encuentra indicado en pacientes con TIP, debido -posiblemente- a la falta de evidencia robusta sobre su efectividad (17). En Colombia, el INVIMA ha emitido dos alertas de seguridad sobre su uso: la primera en 2011, referente a reacciones de hipersensibilidad; y la segunda en el 2013, respecto a la presencia de reacciones dermatológicas raras, graves y potencialmente letales, tales como el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica (18).

1.3 Tecnología nominada

El romiplostim es una proteína de fusión Fc-peptido (cuerpo peptídico) que aumenta la producción de plaquetas al señalar y activar las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la TPO. La molécula del cuerpo peptídico está formada por un dominio Fc de la inmunoglobulina humana IgG1, con cada subunidad de cadena simple unida mediante enlace covalente en el extremo C a una cadena peptídica que contiene dos dominios de unión del receptor de la TPO.

Romiplostim (Nplate®) está indicado como tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune crónica, que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada, o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas, o que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la misma.

1.4 Comparadores

Eltrombopag (Revolade®) interactúa con el dominio transmembrana del R-TPO humano e inicia las cascadas de señalización similares, pero no idénticas a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea.

Revolade® está indicado para el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas, o que han presentado eventos adversos serios con estos. Una segunda indicación es en pacientes con hepatitis crónica por infección viral C que cursen con trombocitopenia, para permitir el inicio de la terapia basada en interferón, y para optimizar la terapia basada en interferón.

1.5 Características de las tecnologías evaluadas

A continuación se presentan las características clínicas y técnicas más relevantes de las tecnologías evaluadas.

Tabla 1. Características de las tecnologías bajo comparación

	Romiplostim	Eltrombopag
Mecanismo de acción	Romiplostim es una proteína de fusión Fc-peptido (cuerpo peptídico) que aumenta la producción de plaquetas al señalar y activar las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la TPO. La molécula del cuerpo peptídico está formada por un dominio Fc de la inmunoglobulina humana IgG1, con cada subunidad de cadena simple unida mediante enlace covalente en el extremo C a una cadena peptídica que contiene dos dominios de unión del receptor de la TPO.	Eltrombopag interactúa con el dominio transmembrana del R-TPO humano e inicia las cascadas de señalización similares pero no idénticas a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde las células progenitoras de la médula ósea.
Indicación	Tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) crónica que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada, o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas, o que fueron sometidos a una esplenectomía y	Para el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias en pacientes que han tenido una respuesta insuficiente al tratamiento con corticoides o inmunoglobulinas o que han presentado eventos adversos serios con estos.

	tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.	
Dosis recomendada	Se administra una vez por semana en inyección subcutánea. La dosis inicial recomendada es de 1 µg/kg de peso corporal real.	La dosis inicial recomendada de eltrombopag es 50 mg una vez al día (comprimidos recubiertos con película), excepto para pacientes con ascendencia del este asiático, cuyo tratamiento debe iniciarse a una dosis reducida de 25 mg una vez al día.
Vía de administración	Subcutánea.	Oral.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a las proteínas derivadas de Escherichia Coli.	Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia. No se recomienda en niños menores de 18 años por no contar con suficientes datos de seguridad y eficacia.
Eventos adversos serios	Son potenciales efectos de clase, basados en el mecanismo de acción farmacológica de los estimuladores del receptor de la trombopoyetina: <ul style="list-style-type: none"> - Reparación de trombocitopenia y hemorragia tras la finalización del tratamiento. - Aumento de la reticulina en la médula ósea. - Complicaciones tromboticas o tromboembolicas. - Progresión de neoplasias hematopoyéticas existentes o síndrome mielodisplásico. - Pérdida de respuesta a romiplostim. - Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos. 	La administración de este medicamento puede ocasionar anomalías hepatobiliares de laboratorio.
Registros sanitarios INVIMA	INVIMA 2012M-0013223 INVIMA 2012M-0013068	INVIMA 2011M-0011934 INVIMA 2011M-0011934

3. Metodología

3.1. Calidad de la evaluación

La calidad de la evaluación de la tecnología en salud nominada fue realizada a partir de la lista de chequeo del IETS aplicada por un experto en metodología; con esta lista se evaluó cada uno de los elementos propuestos en el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud.

3.2. Validación de la pregunta

Una vez que la revisión inicial de la calidad del reporte fue establecida por parte del IETS, se procedió a realizar una reunión con expertos clínicos (hematólogos) y representantes de los pacientes, así como la publicación en la página web del IETS. Este proceso de participación tuvo por objetivo la discusión con actores interesados a fin de recibir retroalimentación.

3.3. Actualización de la búsqueda de evidencia

Posteriormente se procedió a replicar el protocolo de la búsqueda realizada por los autores del informe de evaluación de efectividad y seguridad. Con ello se pretendía actualizar la búsqueda para incluir posibles estudios omitidos o publicados en fecha posterior al periodo contemplado en la evaluación.

3.3.1. Criterios de selección

3.3.1.1. Criterios de inclusión

- Revisiones sobre la efectividad de romiplostim comparado con eltrombopag para el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática en adultos.
- Revisiones sistemáticas de literatura que sinteticen resultados de ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria.
- Revisiones con o sin metanálisis o con análisis mediante comparaciones indirectas.
- Revisiones publicadas en cualquier idioma o fecha.

	Informe de evaluación	Observaciones realizadas por expertos clínicos	Observaciones de pacientes	Observaciones página web
Población	Hombres y mujeres adultos con púrpura trombocitopénica inmune (TIP) que no responde a tratamiento de primera línea (inmunoglobulinas o corticoides).	Sin observaciones.	Sin observaciones.	Sin observaciones.
Intervención	Romiplostim (Nplate®).	Refieren que ellos no han encontrado comparaciones directas de los medicamentos.	Refieren que la facilidad/dificultad en el acceso a ambos medicamentos es similar.	Se recibió observación de un laboratorio (Novartis) distinto al laboratorio postulante, en la que se indicaba que, de acuerdo con los resultados de efectividad de la evaluación, y teniendo en cuenta la inexistencia de estudios disponibles de comparación

Comparadores	Eltrombopag (Revolade®).			directa entre la terapia con la nueva tecnología y la terapia con la tecnología de comparación, la evidencia aportada no muestra diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad de los dos tratamientos en estudio.
Desenlaces	<p>Incidencia de sangrado severo (Grado III o IV de acuerdo a OMS).</p> <p>Eventos fatales: trombosis, tromboembólicos.</p> <p>Respuesta plaquetaria global (aumento importante y sostenido).</p> <p>Incremento de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$ (respuesta completa).</p> <p>Respuesta parcial entre ≥ 50 y $150 \times 10^9/L$.</p> <p>Respuesta sostenida $\geq 50 \times 10^9/L$ durante 6 o más de 8 semanas del tratamiento.</p> <p>Tiempo para incremento de las plaquetas ($>50 \times 10^9/L$) desde el inicio de la terapia.</p>	Es preciso tener cuidado al combinar estudios clínicos, puesto que la medición de los desenlaces en los diferentes estudios es variada.	Sin observaciones.	Sin observaciones.
Diseño de estudios	<p>Revisiones sobre la efectividad del romiplostim comparado con eltrombopag para el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática en adultos.</p> <p>Revisiones sistemáticas de literatura de ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria.</p> <p>Revisiones con o sin metanálisis o con análisis mediante comparaciones indirectas.</p>	Sin observaciones.	Sin observaciones.	Sin observaciones.
Fecha publicación	Sin límites.	Sin observaciones.	Sin observaciones.	Sin observaciones.
Idioma	Todos los idiomas.	Sin observaciones.	Sin observaciones.	Sin observaciones.

3.3.2. Búsqueda de evidencia

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se condujo una revisión de revisiones de literatura acorde con las recomendaciones y etapas propuestas por el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS.

Para la identificación de revisiones sistemáticas y metanálisis se hicieron búsquedas sistemáticas de literatura en las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (plataforma Ovid).
- EMBASE
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley).

Se diseñó una estrategia de búsqueda estructurada con los componentes de la pregunta PICO, la cual se ajustó para cada base de datos en la que se realizó la búsqueda. Adicionalmente, se utilizó el filtro para revisiones sistemáticas de SIGN para las búsquedas realizadas en las bases de MEDLINE y EMBASE; no se realizó restricción por fecha de publicación.

Otros métodos de búsqueda

Se consultó la existencia de publicaciones adicionales a los expertos temáticos y se revisaron las listas de referencias de los artículos revisados en texto completo con el fin de encontrar estudios adicionales. Se realizó una búsqueda de referencias cruzadas a partir de la bibliografía de los artículos revisados.

Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

Se planteó la actualización de las revisiones sistemáticas que fueran a ser incluidas en la presente revisión siguiendo la directriz del IETS. Posterior al proceso de selección de los estudios y evaluación de la calidad de la evidencia, se decidió hacer la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados que compararan de forma directa romiplostim contra eltrombopag, en las bases de datos WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y CENTRAL, desde la fecha de búsqueda de la revisión (30 de noviembre de 2014) hasta la fecha actual, teniendo en cuenta que el estudio seleccionado corresponde a una revisión sistemática de comparación indirecta de los dos medicamentos de interés.

4. Resultados

4.1. Calidad de la evaluación

4.1.1. Calidad de la introducción

La introducción del documento es adecuada, identifica los autores, describe la participación de actores claves en el proceso, las fuentes de financiación, los conflictos de interés, se proporcionan datos de contacto y se presenta un resumen ejecutivo tal y como lo señala el manual metodológico, en el apartado no se indica que el reporte fue sometido a revisión externa por pares, lo cual es una falencia del mismo.

4.1.2. Calidad pregunta de evaluación y criterios de elegibilidad

La pregunta de evaluación es una pregunta clara que cumple con la metodología PICOT, los componentes de la pregunta PICOT se definieron de forma individual de acuerdo a las consideraciones metodológicas del IETS, los pasos descritos en el documento para la formulación preliminar y validación de la pregunta son explícitos en el documento, se incluyeron los expertos temáticos, los representantes de las sociedades científicas, pacientes y cuidadores en el refinamiento de la pregunta. La pregunta fue validada nuevamente durante la presente evaluación tanto por médicos especialistas en hematología, como por expertos en metodología (epidemiólogos) quienes consideraron que la pregunta era pertinente y se encontraba correctamente planteada

Los criterios de selección (inclusión y exclusión) se encuentran definidos de manera clara en el documento, son concordantes con la pregunta de evaluación, con el manual metodológico del IETS y aunque en principio estos criterios parecían demasiados estrictos lo cual podría llevar a excluir evidencia relevante, estrategias de búsquedas menos estrictas y más sensibles no llevaron a la identificación de evidencia diferente a la planteada por el reporte original

4.1.3. Calidad de la metodología

Dentro de la metodología cabe resaltar que no se encontró en el documento un apartado en el que se mencionara el desarrollo de un protocolo previo, ni su validación por pares, tampoco se describe en el documento que la tamización de referencias se haya realizado de manera duplicada, ni independiente, y no se describió la estrategia para resolver desacuerdos.

Las falencias descritas en el párrafo anterior son de vital importancia para garantizar la calidad del reporte, dicho esto, al realizar la evaluación del proyecto se encontró que dichas falencias no llevaron a errores en las conclusiones, probablemente debido a la escasa literatura que se encuentra en el tema. La tamización de referencias a pesar de aparentemente haber sido realizada por un solo evaluador fue adecuada, y la extracción de información de los artículos fue certera, (idéntica a la encontrada por el grupo evaluador).

El resto de la metodología cumple con los criterios establecidos por el IETS en su manual metodológico.

4.1.4. Calidad discusión y conclusiones

Tanto el apartado de discusión y conclusiones cumplen con lo especificado por el manual metodológico del IETS, es importante aclarar que las conclusiones deben ser interpretadas con cuidado (recomendación que los mismos autores realizan) ya que se basaron únicamente en comparaciones indirectas y no se tuvieron en cuenta características inherentes de la forma de administración de los fármacos que en la realidad del país pueden afectar la decisión de cual medicamento indicar.

En conclusión, aunque el reporte presenta algunas falencias metodológicas principalmente, estas no afectaron la validez de los resultados por lo que se considera el que reporte es de alta calidad y sus conclusiones válidas.

4.2. Validación de la pregunta

¿Cuál es la efectividad y la seguridad del romiplostim en comparación con eltrombopag para el tratamiento de pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) que no responden al tratamiento de primera línea?

	Informe de evaluación	Observaciones realizadas por expertos clínicos	Observaciones de pacientes	Observaciones página web
Población	Hombres y mujeres adultos con púrpura trombocitopénica inmune (TIP) que no responden a tratamiento de primera línea (inmunoglobulinas o corticoides).	Estuvieron de acuerdo con la población evaluada.	Refieren la necesidad de incluir pacientes pediátricos en estudios futuros.	No hubo comentarios al respecto de este punto en la página web.
Intervención	Romiplostim (Nplate®).	Sin comentarios especiales.	Sin comentarios especiales.	No hubo comentarios al respecto de este punto en la página web.
Comparadores	Eltrombopag (Revolade®).	Señalan la dificultad de encontrar comparaciones directas con romiplostim.	Sin comentarios especiales.	No hubo comentarios al respecto de este punto en la página web.

Desenlaces	<p>Incidencia de sangrado severo (Grado III o IV de acuerdo a OMS).</p> <p>Eventos fatales: trombosis, tromboembólicos.</p> <p>Respuesta plaquetaria global (aumento importante y sostenido).</p> <p>Incremento de plaquetas $\geq 150 \times 109/L$ (respuesta completa).</p> <p>Respuesta parcial entre ≥ 50 y $150 \times 109/L$.</p> <p>Respuesta sostenida $\geq 50 \times 109/L$ durante 6 o más semanas, de las 8 semanas del tratamiento.</p> <p>Tiempo para incremento de las plaquetas ($>50 \times 109/L$) desde el inicio de la terapia.</p>	<p>Resaltaron la dificultad de estandarizar los desenlaces, ya que los estudios de manera general evalúan resultados finales diferentes.</p>	<p>Sin comentarios.</p>	<p>No hubo comentarios al respecto de este punto en la página web.</p>
-------------------	---	--	-------------------------	--

Una vez se revisó la pregunta PICO y sus componentes junto con los expertos del Área (Médicos internistas, hematólogos), se consideró que la pregunta es pertinente, los expertos metodológicos (Médicos epidemiólogos), se consideraron que el planteamiento de la pregunta es adecuado, por lo que no se presentaron cambios que pudiesen modificar el enfoque de evaluación.

4.3. Actualización de la búsqueda de evidencia

Pese a que transcurrieron 2 años desde que fuera realizada la evaluación de efectividad y seguridad de romiplostim comparado con eltrombopag para el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que fallaron a otros tratamientos previos, los resultados de la búsqueda de literatura desarrollada por el equipo encargado de esta apreciación crítica son, en esencia, los mismos que encontró el grupo de la evaluación original. No existe nueva evidencia publicada al respecto. Luego de revisar la página web de trials.gov se identificó el registro de un estudio en curso que busca comparar las dos moléculas en seguridad y eficacia a largo plazo. No obstante, la terminación del mismo se tiene proyectada para el año 2020. Cabe anotar, sin embargo, que de acuerdo con los criterios de elegibilidad, este estudio no podría ser considerado para el análisis debido a que no se trata de un metanálisis.

4.3.1. Resultados informe de evaluación

Se identificaron 18 referencias con las estrategias de búsqueda diseñadas (Embase = 8, Medline = 5 y Cochrane = 5). Después de la remoción de duplicados quedaron 13 referencias para la tamización por título y resumen, y se seleccionaron 4 para revisión del

texto completo. Finalmente, se excluyeron 3 de ellas: una que correspondía a un resumen presentado en un congreso y dos revisiones que no comparaban la efectividad del romiplostim versus eltrombopag. No se identificaron referencias adicionales con los otros métodos de búsqueda.

4.3.2. Resultados Búsqueda grupo evaluador

Se replicaron las búsquedas del equipo original y se corrieron búsquedas más genéricas con el fin de aumentar la sensibilidad del protocolo de búsqueda. Después de retirar duplicados se identificaron 21 referencias, que fueron tamizadas de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, y solo se encontró un artículo respecto a eficacia, que corresponde al mismo artículo identificado y usado en el informe de evaluación:

Cooper K, Fitzgerald P. Romiplostim and Eltrombopag for Immune Thrombocytopenia: Methods for Indirect Comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012; 28(3):249-58.

Respecto a seguridad se encontró un metanálisis que compara los agonistas de trombopoyetina contra placebo, pero no compara entre ellos, razón por la que probablemente no fue tomado en cuenta en el reporte de la evaluación:

Catalá-López F, Corrales I, Martín-Serrano G, Tobías A, Calvo G. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Clin*. 2012; 139(10):421-9.

4.4. Efectividad

Existe evidencia, derivada de estudios de Alta calidad que demuestra la efectividad de romiplostim para el tratamiento de trombocitopenia idiopática en adultos. También existe un artículo con evidencia indirecta que sugiere que, una vez ajustado el antecedente de esplenectomía previa y el efecto de los estudios, romiplostim tiene una mayor efectividad sobre la respuesta plaquetaria global en pacientes adultos si se le compara con eltrombopag. La información disponible no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los dos medicamentos evaluados en lo referente al porcentaje de pacientes con respuesta plaquetaria sostenida. Así mismo, cabe señalar que no se encontraron estudios que evaluaran otros desenlaces de efectividad.

Es de anotar que, una vez reevaluada la calidad metodológica y los resultados presentados en el artículo en que se basó la evaluación original, se determinó que éste corresponde a literatura clínica de alta calidad. El método analítico utilizado por el equipo de evaluación original para realizar la comparación indirecta entre romiplostim y eltrombopag es potente y está bien desarrollado, de modo que los resultados de la evaluación son robustos.

El análisis estadístico (meta-regresión bayesiana) presentado en dicho artículo muestra una diferencia estadísticamente significativa a favor de romiplostim para lograr una mayor respuesta plaquetaria global (OR = 0.11; IC95%: 0,02; 0,66). Por su parte, en relación con la respuesta plaquetaria sostenida o durable las diferencias encontradas, si bien favorecen al romiplostim, no son estadísticamente significativas (OR = 0.15; IC95%: 0,01; 1,88).

En el proceso de participación se recibió retroalimentación escrita de la industria farmacéutica. Un laboratorio (Novartis) distinto al laboratorio postulante (Amgen) indicó que el artículo incluido en la evaluación original presenta un sesgo en la comparación, puesto que los criterios de respuesta general y de duración de la respuesta diferían entre los estudios tomados en cuenta para la comparación indirecta. Aunque si bien es cierto que los estudios difieren en la definición, esta divergencia, tal como confirmaron los expertos clínicos consultados, es mínima y no impide la aplicación del método estadístico: en el estudio de romiplostim la respuesta plaquetaria general se definió como el porcentaje de pacientes con recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas y se excluyeron los pacientes después de las 8 semanas postnecesidad de medicamento de rescate; mientras que en el estudio de eltrombopag la respuesta plaquetaria general se definió como un conteo plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$ y $< 400 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas consecutivas, excluyendo aquellos participantes que recibieron tratamiento de rescate durante el seguimiento.

4.5. Seguridad

El artículo incluido en la evaluación original resume la frecuencia de eventos adversos serios (consistentes en sangrados severos) que son informados en los ensayos clínicos donde se evalúan estos medicamentos contra placebo. La evidencia clínica muestra que, tras la discontinuación de la medicación, la incidencia de sangrados severos en pacientes tratados con uno u otro medicamento tiende a ser más alta que la incidencia en pacientes que recibieron placebo. No obstante, el análisis cuantitativo no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de control y tratamiento, por lo que se debe tener precaución al interpretar tales resultados. Así mismo, los ensayos clínicos señalan que la mayoría de los eventos adversos ocurridos a pacientes tratados con romiplostim o eltrombopag pueden ser parte de la historia natural de la TIP y otros trastornos médicos graves subyacentes.

Ante la inexistencia de estudios previos que aportaran comparaciones directas o indirectas de los perfiles de seguridad de romiplostim y eltrombopag, en la evaluación se realizó una primera comparación indirecta a nivel de seguridad de ambos medicamentos. Para este ejercicio se tomaron los eventos adversos serios mencionados con antelación. El análisis muestra que los beneficios de los medicamentos superaron ampliamente sus riesgos asociados. Así mismo, no se establecieron diferencias apreciables a nivel de seguridad entre ellos. Lo anterior sugiere que ambos medicamentos presentan un balance riesgo-beneficio favorable.

5. Discusión

Los reportes de literatura son escasos y no existen comparaciones directas entre romiplostim y eltrombopag. Los resultados de la única comparación indirecta de los medicamentos evaluados que se ha desarrollado hasta la fecha muestran una pequeña diferencia a favor de romiplostim en el logro de una mayor respuesta plaquetaria global. No obstante, no se evidencian diferencias significativas entre las alternativas en lo referente a la respuesta plaquetaria sostenida. Los perfiles de seguridad de ambos medicamentos son favorables y parecen ser equivalentes.

La práctica clínica para el tratamiento de TIP en Colombia sigue las recomendaciones metodológicas de las guías americanas. Esto es: se inicia abordaje secuencial de primera línea con corticoides, inmunoglobulina y aumento de trombopoyetina. En pacientes en los que falla el tratamiento de primera línea se inicia abordaje de segunda línea con eltrombopag o romiplostim. Así mismo, en casos excepcionales de no respuesta se indica el uso de anticuerpos monoclonales.

Los expertos clínicos (hematólogos) refieren haber tenido tasas considerables y similares de respuesta positiva al tratamiento de segunda línea de TIP tanto con eltrombopag como con romiplostim. En consecuencia, manifiestan que, en la práctica clínica, seleccionan uno u otro medicamento basándose en consideraciones distintas a la efectividad y seguridad de los mismos. Como criterios de selección de tratamiento consideran, entre otros, la zona de residencia del paciente, su estado de salud en relación con alguna comorbilidad y la facilidad para indicar una vía de administración específica (oral o IV).

Como argumentos a favor del uso de eltrombopag cabe mencionar que, al ser administrado por vía oral, puede ser la opción más adecuada para pacientes que no viven en zonas urbanas y que tienen dificultades para desplazarse cada semana hasta un centro poblado con personal de salud entrenado para la toma y lectura de pruebas de laboratorio previas a la administración subcutánea, tal como sucedería con romiplostim. Eltrombopag también es más recomendable en pacientes con tripanofobia. Estas tres condiciones exógenas a la efectividad y seguridad de los medicamentos pueden incidir significativamente en una mejor adherencia al régimen de tratamiento oral y, por tanto, pueden ser determinantes en el logro de la respuesta plaquetaria. Así mismo, cabe señalar que romiplostim puede causar náuseas en las primeras aplicaciones, aunque los pacientes desarrollan tolerancia con las aplicaciones sucesivas. No obstante, en unos pocos pacientes el desarrollo de la tolerancia al medicamento llega a ser extremadamente lenta, de modo que eltrombopag es la alternativa ideal en estos casos.

Por su parte, los argumentos a favor del tratamiento con romiplostim giran en torno a que este medicamento, al ser administrado mediante inyección subcutánea, accede más rápidamente al torrente sanguíneo. De igual forma, romiplostim tiene la ventaja de permitir una mejor titulación de la dosis, lo cual es de importancia capital en el manejo del paciente. Romiplostim también puede ser la alternativa más apropiada para pacientes con algún tipo de trastorno gastroesofágico, o para quienes padecen fagofobia ante la idea de ingerir tabletas o suspensión oral, tal como sucede con eltrombopag. En estos últimos casos la administración por inyección subcutánea puede ser clave para la adherencia al tratamiento y, por lo tanto, para el logro de la respuesta plaquetaria global.

6. Conclusiones

Se realizó una apreciación crítica rigurosa y participativa del informe de “Efectividad y seguridad de romiplostim comparado con eltrombopag para el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica inmune que fallaron a otros tratamientos previos”. El proceso siguió las recomendaciones metodológicas del IETS: primero se realizó reunión con expertos clínicos y pacientes para discutir la pregunta PICO y los resultados de la evaluación original. Luego se corrió una búsqueda actualizada del protocolo de búsqueda de la evaluación a fin de identificar nuevas publicaciones que pudieran incluirse en el

análisis. Finalmente se discutieron las conclusiones de la evaluación a la luz de la evidencia recabada a lo largo del proceso de participación.

Tras realizar la apreciación se concluyó que, tal como indican los resultados de la evaluación original, tanto romiplostim como eltrombopag son medicamentos eficaces de segunda línea para el tratamiento de púrpura trombocitopénica. Aunque la evidencia disponible muestra una mejor respuesta plaquetaria global con el romiplostim, no existe diferencia significativa frente a eltrombopag en el sostenimiento de esta respuesta. Por su parte, el perfil de seguridad de ambos medicamentos es favorable e idéntico. Esto sugiere que, más allá de la efectividad y seguridad, en la elección de uno u otro medicamento deben primar las características clínicas, sociales y las preferencias específicas de cada paciente.

La evaluación realizada por el equipo original, formulo una pregunta PICO adecuada, una estrategia de búsqueda aceptable que llevo a la identificación exhaustiva de la literatura existente al momento de la evaluación original (la cual no ha cambiado al día de la realización de esta revisión), los artículos utilizados son considerados de alta calidad y aunque tienen algunas falencias metodológicas, estas no llevan a sesgos que afecten la validez de los resultados, además vale resaltar la robustez de los análisis estadísticos realizados en los artículos incluidos, en conclusión se considera que la evaluación original es una evaluación de alta calidad y sus conclusiones son concordantes con lo encontrado en la revisión sistemática pero deben ser interpretadas con precaución, debido a que las mismas se basaron únicamente en los reportes de la literatura internacional y no se aterrizaron en la realidad del país, y no se tuvieron en cuenta las ventajas o desventajas inherentes a la vía de administración de los fármacos.

6.1. Anexo 1. Información provista por actores claves

Resumen de la reunión con expertos clínicos y pacientes. Romiplostim (Nplate®)

- Práctica clínica para tratamiento de PTI acorde con guías americanas (corticoides, inmunoglobulina, aumento de trombopoyetina, ELTROMBOPAG, anticuerpos)
- Romiplostim posee mejor vía de administración (IV). Sin embargo, dada su aplicación semanal, su administración es complicada en pacientes que no proceden de cabeceras urbanas. Así mismo, es necesario contar con personal de salud capacitado para su administración (correcta lectura de exámenes de laboratorio PREVIOS a la administración, no posteriores).
- Eltrombopag (vía oral) es apropiado para pacientes que viven en zonas apartadas.
- Romiplostim es ideal para pacientes con algún tipo de trastorno gastroesofágico.
- Romiplostim permite un mejor fraccionamiento y ajuste de dosis por inyección.
- El uso de romiplostim implica la pérdida del producto sobrante por cada inyección.
- De acuerdo con los expertos, romiplostim genera una mayor respuesta plaquetaria completa.
- Romiplostim puede causar náusea durante las primeras aplicaciones, pero el paciente desarrolla tolerancia con la aplicación sucesiva.

Lista de participantes

Expertos temáticos

Dr. Mario Andrés Arenas Mantilla, Médico, Especialista en Medicina Interna, Hemato-oncólogo

Dr. Alexy Maza Villadiego, Médico, Especialista en Medicina Interna, Hemato-oncólogo

Equipo UIS de revisión crítica de efectividad y seguridad

Dra. Lina María Vera Cala, Médica, MSc Epidemiología, PhD Epidemiología

Dr. Sergio Eduardo Serrano Gómez, Médico, Magíster en Epidemiología

Dra. Alexandra Cortés Aguilar, Economista, Magíster y PhD en Economía

Ismael Estrada, Economista, Estudiante de Maestría en Economía y Desarrollo

Equipo IETS de revisión crítica de estudio económico

Mabel Julieth Moreno Viscaya, Economista, Especialista en Estadística, MSc en Economía.

6.2. Anexo 2. Bitácoras de búsqueda

Reporte de búsqueda No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/12/2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Revisiones sistemáticas y metanálisis
Estrategia de Búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1. El trombopag(title/abstract) 20 2. Revolade (title/abstract) 1 3. SB-497 115 (title/abstract) 0 4. Promacta (title/abstract) 0 5. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 (20) 6. Romiplostim (title/abstract) (21) 7. AMG 531 ((title/abstract) (0) 8. NPLATE (title/abstract) (1) 9. 6 OR 7 OR 8 (21) 10. 5 AND 9 (21)
Referencias identificadas	21

Reporte de búsqueda No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of sistematic reviews y DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	15/12/2016

Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	ninguno
Estrategia de Búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1. El trombopag(ti ;ab ;kw) 106 2. Revolade (ti ;ab ;kw)8 3. SB-497 115 (ti ;ab ;kw) 1 4. Promacta (ti ;ab ;kw) 4 5. 1 OR 2 OR 3 OR 4 (106) 6. Romiplostim (ti ;ab ;kw) (78) 7. AMG 531 (ti ;ab ;kw) (27) 8. NPLATE (ti ;ab ;kw) (7) 9. 6 OR 7 OR 8 (97) 10. 5 AND 9 (8)
Referencias identificadas	8

6.3. Anexo 3. Lista de chequeo con la evaluación de calidad

Documentos a entregar	¿Entrega (Sí/No)
Reporte de efectividad y seguridad en plantilla establecida, con todas las tablas y anexos diligenciados	Sí
Artículos incluidos en la revisión	No se incluye el texto completo de la revisión sistemática con ITC incluida en la revisión (es consultado para la evaluación del reporte)

Sección	No.	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
Introducción	1	¿Se identificaron los autores del reporte (grupo desarrollador)?	Cumple		34
	2	¿Participaron en la evaluación todos los actores clave?	Cumple	Se describe la participación de expertos temáticos en el refinamiento de la pregunta de evaluación.	50
	3	¿Se declaró si el reporte fue sometido a revisión externa por pares?	No cumple	No se menciona la revisión externa del reporte	
	4	¿Se describieron las fuentes de financiación?	Cumple	AMGEN Biotecnológica S.A.S.	34
	5	¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	Cumple		34
	6	¿Se indicaron los datos de contacto para solicitar más información?	Cumple		34
	7	¿Se presentó un resumen ejecutivo incluyendo introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusiones?	Cumple		35
	8	¿Se presentó una introducción, incluyendo la síntesis del problema a investigar, justificación, alcance y objetivo de la evaluación?	Cumple		40-41
	9	¿Se describió la condición de salud de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		41-46

Sección	No.	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
	10	¿Se describieron las tecnologías de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple	En el Anexo 1, se describen los registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.	46-49 y 65-67 (Anexo 1)
Pregunta de evaluación y criterios de elegibilidad	11	¿Se presentó con claridad y precisión la pregunta de evaluación en estructura PICOT?	Cumple		49
	12	¿Se definió cada uno de los elementos de la pregunta PICOT de acuerdo con las consideraciones del manual metodológico IETS?	Cumple		49
	13	¿Se siguieron los pasos para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		49-50
	14	¿Se realizó una consulta con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores, para el refinamiento de la pregunta de evaluación?	Cumple	El reporte describe la metodología y resultados de la consulta con expertos temáticos. En los Anexos 2 y 3, se mencionan los actores participantes y sus comentarios a la pregunta de evaluación inicial. En el Anexo 4 se reporta la clasificación de la importancia de los desenlaces y la puntuación media para cada uno de ellos. Se justifica la no inclusión de pacientes en el proceso de refinamiento de la pregunta de evaluación.	50, y 68-70 (Anexos 2, 3 y 4)
	15	¿Se definieron con claridad y precisión los criterios de elegibilidad de la evidencia (de inclusión y exclusión) en términos de población, subgrupos, tecnologías de interés, comparadores, desenlaces y tiempo (si aplicó)?	Cumple		51
	16	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios,	Cumple		51

Sección	No.	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
		relacionados con el formato, idioma y fecha de publicación?			
	17	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el diseño, la calidad metodológica y de reporte?	Cumple		51
Metodología	18	¿La evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido <i>a priori</i> por el grupo desarrollador, revisado por pares y que incluyó: pregunta de evaluación en estructura PICOT, criterios de elegibilidad de la evidencia y métodos de búsqueda de la evidencia?	No cumple	No se menciona en el reporte el desarrollo de un protocolo, ni su revisión por pares.	
	19	¿Se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos electrónicas correspondientes al tipo de estudio, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		51-52
	20	¿Se emplearon métodos de búsqueda complementarios: consulta con expertos temáticos, productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas y de sus comparadores, búsqueda manual en “bola de nieve”, búsqueda en bases de datos especializadas, revisión de información sobre vigilancia poscomercialización, etc.?	Cumple		52
	21	¿Se realizó la actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas seleccionadas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple	Considerando que el estudio seleccionado corresponde a una revisión sistemática con ITC, debe realizarse la actualización de la búsqueda de estudios primarios. El grupo desarrollador describe en el reporte la realización de dicha búsqueda en las bases de datos sugeridas por el manual metodológico;	52

Sección	No.	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
				sin embargo, es importante incluir las estrategias de búsqueda (búsqueda original de la revisión objeto de la actualización o aquella diseñada para la evaluación) y sus resultados, con el fin de garantizar su reproducibilidad. Se menciona en los resultados de la actualización de la revisión sistemática, que no se identificaron ECAs que compararan la intervención con el comparador de forma directa.	
	22	¿La tamización de las referencias fue duplicada e independiente y se describieron las estrategias empleadas para resolver los desacuerdos entre los pares revisores?	No cumple	El reporte describe el proceso de tamización y selección de los estudios; sin embargo, no se menciona que haya sido duplicada e independiente, ni se describen las estrategias para resolver los desacuerdos.	52
	23	¿Se evaluó la calidad de la evidencia de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		53 y 77-78 (Anexo 9)
	24	¿Se describieron los métodos de extracción de datos y síntesis de la evidencia?	Cumple		54
	25	¿Se realizó un control de calidad sobre la extracción de los datos?	No cumple		
Resultados	26	¿Se presentaron los reportes de las búsquedas de evidencia en bases de datos electrónicas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		53 y 71-73 (Anexo 5)
	27	¿Se presentaron los resultados de la búsqueda de evidencia, tamización de referencias y selección de estudios mediante el diagrama de flujo PRISMA?	Cumple	Se debe incluir el diagrama de flujo PRISMA correspondiente a la actualización del estudio incluido en la síntesis de la evidencia	53-54 y 74 (Anexo 6)

Sección	No.	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
	28	¿Se presentó un listado de referencias de los estudios incluidos y excluidos (junto con las razones para su exclusión)?	Cumple		53-54 y 75-76 (Anexos 7 y 8)
	29	¿Se reportaron los hallazgos, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple	Se incluye perfil de evidencia GRADE	54-59 y 79 (Anexo 10)
	30	¿Se presentaron las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		55-59 y 80-81 (Anexo 11)
Discusión y conclusiones	31	¿Se presentó una discusión, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		59-60
	32	¿Se presentaron las conclusiones de la evaluación, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		60-61




6.4. Referencias bibliográficas

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386-93.
2. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168-86.
3. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(5):454-62.
4. Provan D. Immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2013;18(4):242-43.
5. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002;346(13):995-1008.
6. Neylon A, Saunders P, Howard M, Proctor S, Taylor P. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *British Journal of Haematology*. 2003;122(6):966-74.
7. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):4-13.
8. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010 Mar;85(3):174-80. doi: 10.1002/ajh.21616.
9. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW. Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*. 2011;28(12):1096-1104.
10. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology*. 2009;145(2):235-44.
11. Xcenda LLC. Immune Thrombocytopenic Purpura: Treatment Patterns and Clinical and Economic Outcomes. Study Report: Date on file, Amgen; 2009 May.
12. Aledort LM, Lyons RM, Okano GJ. Risk associated with corticosteroid use in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): a retrospective, matched cohort study: Data on file, Amgen; 2008.
13. Scaradavou A, Woo B, Woloski BM, et al. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: experience in 272 patients. *Blood* 1997;89:2689-700.
14. Talecris Biotherapeutics Inc. Gamunex® (Immune Globulin Intravenous) Prescribing Information; 2008.

15. Aledort LM, Salama A, Kovaleva L, et al. Efficacy and safety of intravenous anti-D immunoglobulin (Rhopylac®) in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2007;12:289-95.
16. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol.* 2008;143:16-26.
17. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic Review: Efficacy and Safety of Rituximab for Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25-33.
18. Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos Grupo de Programas Especiales – Farmacovigilancia, INVIMA. Disponible en:
https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=2842%3Ainformacion-para-profesionales-de-la-salud&catid=308%3Ainformacion-para-profesionales&Itemid=323



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

-
-  Carrera 13 No. 32-76, piso 1, Bogotá.
 -  www.minsalud.gov.co
 -  @MinSaludCol
-

-
-  Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.
 -  contacto@iets.org.co
 -  www.iets.org.co
 -  [ietscolombia](https://www.youtube.com/channel/UC...)
 -  ietscolombia.blogspot.com
 -  @ietscolombia
-