



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

**Rituximab (solución inyectable) para
pacientes pediátricos y adultos con púrpura
trombocitopénica inmune (PTI)**

Reporte No. 6

Diciembre 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

García-Lozada, Diana. Optómetra. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Revisores

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

García-Lozada Diana, León-Guzmán Érika. Bogotá D.C. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario). Rituximab (solución inyectable) para pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica inmune (PTI). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Rituximab (solución inyectable) para pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

1. Descripción del medicamento

Principio activo del medicamento: Rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Concentración: 500 mg

Vía de administración: Intravenosa

Indicación INVIMA:

1. Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
2. Rituximab en combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
3. Rituximab en asociación con MTX (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa.
4. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.
5. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
6. Rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.
7. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Uso UNIRS: Púrpura trombocitopénica inmune

2. Pregunta de investigación

¿Es Rituximab efectivo y seguro para pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune?

Población	Pacientes pediátricos y adultos con púrpura trombocitopénica inmune
Intervenciones	Rituximab
Comparador	Cuidado estándar, combinación de terapias
Desenlaces	Eficacia/efectividad: respuesta global, respuesta sostenida a largo plazo, recaída.

Seguridad: eventos adversos

3. Metodología

Se realizó una revisión de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada, que incluyó estudios de tipo revisión sistemática con meta análisis. La búsqueda sistemática se hizo en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane de revisiones sistemáticas, Epistemonikos) y en Google académico.

Una vez realizado este paso, la selección de los artículos incluidos fue realizada en dos pasos: tamización por título y resumen y lectura por texto completo, siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos.

Se encontraron 26 revisiones sistemáticas; después de la eliminación de duplicados y la lectura de títulos y resúmenes, fueron seleccionadas 9. No se halló el texto completo de 2, por lo que el resumen de la evidencia se basa en 7 meta análisis de ensayos clínicos controlados en pacientes adultos (4 de ellos en red, es decir, con comparaciones indirectas entre algunos de los principios activos). Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos de la revisión.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

La revisión de Puavilai et al. 2020 (n=1313) incluyó 3 estudios con rituximab (RTX) en pacientes adultos con trombocitopenia inmune (PTI) persistente. En comparación con el placebo, RTX obtuvo un recuento de plaquetas significativamente mayor (diferencia de medias no estandarizada -USMD- de 22.05 (4.42, 39.67) $\times 10^9/l$). Sin embargo, los agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) produjeron recuentos más efectivos que el placebo; en primer lugar romiplostim seguido por eltrombopag, por encima de rhTPO+RTX y RTX con USMD agrupados de 81.66 $\times 10^9/l$ (49.63, 113.69), 53.79 $\times 10^9/l$ (28.27, 79.32), 49.11 $\times 10^9/l$ (-19.80, 118.01) y 26.87 $\times 10^9/l$ (-17.67, 71.40), respectivamente. Eltrombopag y romiplostim fueron significativamente más efectivos en cuanto a la respuesta plaquetaria que RTX y trombopoyetina humana recombinante (rhTPO)+RTX, con RRs agrupados de 4.56 (1.89, 10.96) y 4.18 (1.21, 14.49) para eltrombopag y 4.13 (1.56, 10.94) y 3.79 (1.02, 14.09) para romiplostim. Eltrombopag obtuvo el puntaje más alto como mejor tratamiento para respuesta plaquetaria, de acuerdo con su superficie bajo la curva de clasificación acumulada (SUCRA) de 89.6, seguido por romiplostim (84.5), rhTPO+RTX (28.8), placebo (26.2) y RTX (20.8). RTX tuvo el menor riesgo de sangrado de cualquier tipo al compararlo con placebo, seguido por eltrombopag y romiplostim, con RRs agrupados de 0.76 (0.49, 1.18), 0.79 (0.65, 0.96) y 0.82 (0.59, 1.13), respectivamente. En conjunto, romiplostim tuvo el mejor balance entre eficacia a corto plazo y seguridad, seguido por eltrombopag. Por el contrario, RTX puede no ser benéfico debido a su baja eficacia (1).

El meta análisis en red de Yang et al. 2018 (n=1202 con 2 ensayos de RTX), comparó

cada terapia contra placebo y concluyó que, en pacientes adultos que no responden al tratamiento anterior o que recaigan posteriormente, no se recomienda la monoterapia con RTX porque produce las menores tasas de respuesta global (recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$ al final del tratamiento sin terapia de rescate) y respuesta temprana (RT - recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$ a la semana 2 después de iniciado el tratamiento), aunque con menos eventos adversos severos. Según los resultados agrupados de cada tratamiento por separado contra placebo, romiplostim fue el más adecuado en términos de Respuesta global, seguido por avatrombopag, eltrombopag, fostamatinib y RTX (el resultado de este último no fue significativamente diferente al del placebo). Avatrombopag produjo más resultados satisfactorios que romiplostim, eltrombopag y RTX en cuanto a RT; los eventos adversos severos fueron similares en todos los brazos de tratamiento (2).

Los resultados de Wang et al. 2018 (n=887) en adultos con edad mediana entre 24 y 58 años, mostraron mejor respuesta a largo plazo con la combinación de RTX+dexametasona en comparación con la monoterapia con dexametasona en términos de la tasa de respuesta global a los 3 meses y de recuento plaquetario a los 4 y 6 meses (3).

De manera similar, Arai et al. 2018 (n=1898, 6 ensayos con RTX) en pacientes adultos con edad mediana entre 25 y 54 años y PTI primaria sin tratamiento previo, halló que la respuesta sostenida fue significativamente mejor en los brazos de rhTPO+dexametasona y RTX+dexametasona, en comparación con los de las terapias convencionales (monoterapia con PSL y dexametasona). Además, rhTPO+dexametasona y rhTPO+PSL mejoraron la respuesta general temprana en comparación con los regímenes que contienen PSL, dexametasona y RTX. Los eventos adversos relacionados con la terapia mostraron perfiles similares (4). Otro estudio de 2019 del mismo autor, en pacientes adultos con PTI primaria crónica o persistente (n=1306, 2 ensayos con RTX), encontró mejor respuesta general con eltrombopag (RR 0.28 (0.08, 0.95) en comparación con RTX, con eventos adversos similares (5).

Por último, los metaanálisis de Feng 2016 (RTX versus cuidado estándar o versus rhTPO) y Chugh 2015 (RTX versus cuidado estándar) obtuvieron resultados favorables para RTX en cuanto a recuento plaquetario, tal como en los estudios previamente mencionados (6)(7).

Las dosis de RTX aplicadas a los participantes en todos los estudios analizados fueron de 375 mg/m² o 100 mg a la semana, durante 28 días. Adicionalmente, todas las revisiones mencionaron que los estudios incluidos tenían tamaños de muestra pequeños y que se requieren ensayos clínicos que comparen directamente RTX con los AR-TPO.

Respecto al uso de RTX en niños con PTI, se encontraron dos revisiones sistemáticas de estudios observacionales, las cuales no fueron incluidas en el presente resumen, previendo los importantes sesgos que presentan las series de casos.

5. Agencias sanitarias

FDA

En consulta realizada el 30 de noviembre del 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, el Rituximab tiene uso designado (no aprobado) de medicamento

huérfano para uso en Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI), del 3 de diciembre de 2002(8). En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information no se reconoce el medicamento Rituximab en Púrpura Trombocitopénica Inmune(PTI)para su uso off label (9).

EMA

El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 30 de noviembre de 2020 . A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de Rituximab para PTI.

6. Conclusiones

Se han establecido los corticosteroides (prednisolona y dexametasona) como el cuidado estándar para el tratamiento de PTI; otros tratamientos como el RTX o los AR-TPO, también pueden ser opciones efectivas.

El rituximab (RTX) como monoterapia o en combinación con corticoides o con AR-TPO, se ha posicionado como un tratamiento de segunda línea junto con esplenectomía, para pacientes con PTI porque según los hallazgos podría mejorar el recuento de plaquetas.

Sin embargo, al comparar RTX versus placebo la evidencia sugiere que no es una buena opción; en combinación con dexametasona, puede haber mayor eficacia en la respuesta sostenida que con el cuidado estándar (dexametasona), sin aumentar el riesgo de eventos adversos.

No obstante, los estudios de comparaciones múltiples muestran que existen alternativas de tratamiento con mejores resultados en cuanto a eficacia, como los AR-TPO, los cuales cuentan con la aprobación de las agencias internacionales de medicamentos.

En cuanto a la seguridad, todos los estudios coinciden en que se encontraron eventos adversos similares entre todos los brazos de tratamiento comparados.

Mientras que no existan estudios con comparaciones directas entre RTX y los AR-TPO, se puede concluir que, para el tratamiento de la PTI, el RTX en combinación con corticoides o con rhTPO, ofrece una menor eficacia clínica.

Ante la ausencia de ensayos clínicos sobre el uso de RTX en niños, no se puede llegar a conclusiones al respecto, ya que los resultados de los estudios en adultos no pueden ser extrapolados a población pediátrica.

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un click o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

Acerca de este resumen de evidencia

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

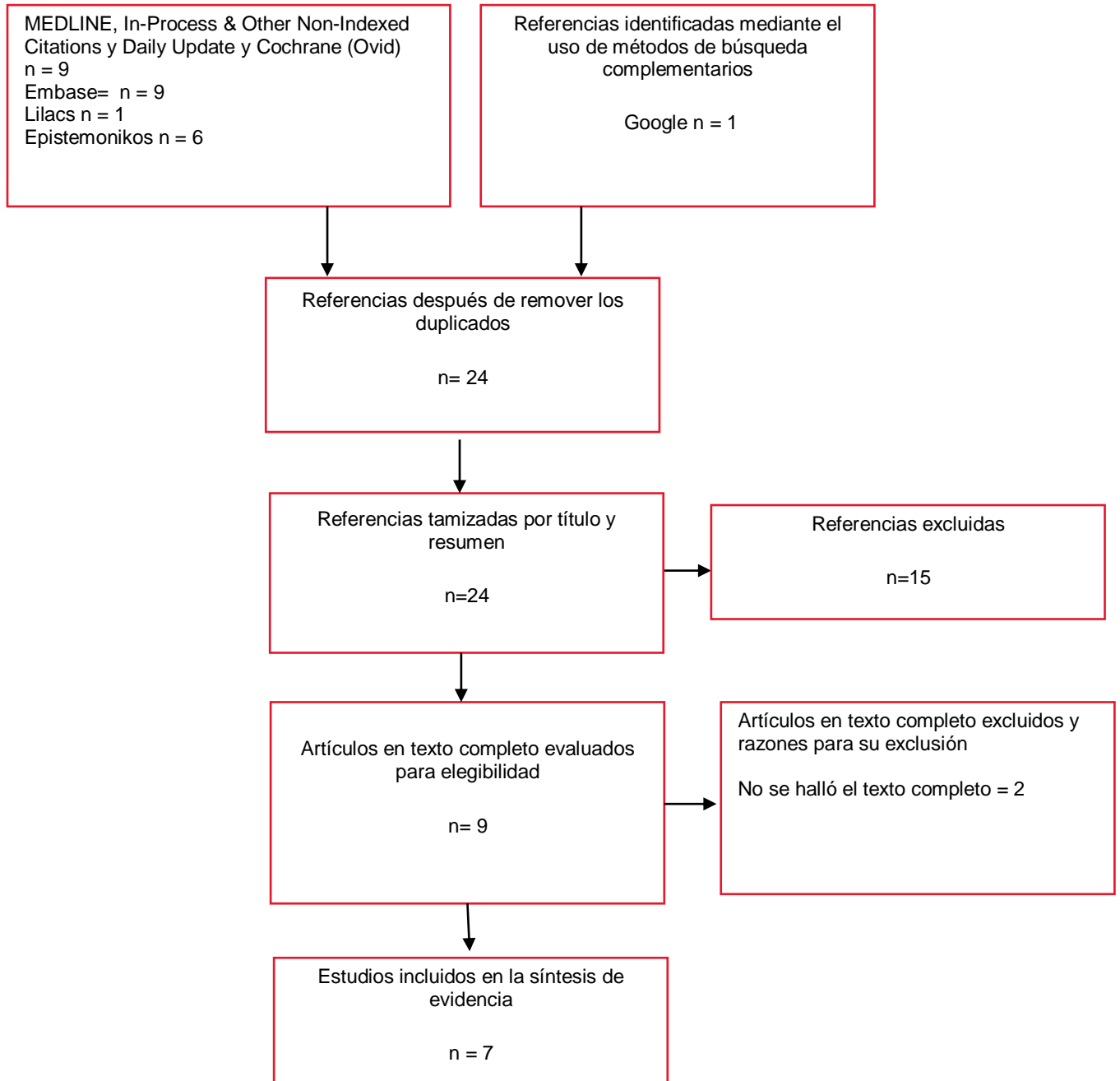
Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo, este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

1. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol*. 2020 Feb;188(3):450–9.
2. Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):290–9.
3. Wang J, Li Y, Wang C, Zhang Y, Gao C, Lang H, et al. Efficacy and Safety of the Combination Treatment of Rituximab and Dexamethasone for Adults with Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1316096.
4. Arai Y, Jo T, Matsui H, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia -a systematic review and network meta-analysis. *Haematologica*. 2018 Jan;103(1):163–71.
5. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A. Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets*. 2019;30(8):946–56.
6. Feng R, Zhang H-X, Chen C-Y. Rituximab should be used earlier in ITP patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(2):918–26.
7. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2015 Feb;2(2):e75-81.
8. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/listResult.cfm>
9. Wolters Kluwer. UpToDate® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>

7. Anexos

Anexo 1. Diagrama PRISMA





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.youtube.com/ietscolombia)