



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE ELTROMBOPAG EN PÚRPURA
TROMBOCITOPÉNICA INMUNE PRIMARIA QUE HA FRACASADO A LA
PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO**



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



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2016



IETSI
I
E
T
S
I

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Román Morillo - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
4. Gabriela Urpi Vidal Senmache, Médico asistente del Servicio de Hematología Clínica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.
5. Juan Navarro Cabrera, Médico Jefe del Departamento de Hematología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia del uso de eltrombopag en púrpura trombocitopénica inmune primaria que ha fracasado a la primera línea de tratamiento. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	4
II.	INTRODUCCIÓN.....	5
A.	ANTECEDENTES	5
B.	ASPECTOS GENERALES	6
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ELTROMBOPAG.....	6
III.	METODOLOGÍA.....	8
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	8
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	8
IV.	RESULTADOS.....	10
A.	GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA	10
B.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	11
C.	REVISIONES SISTEMÁTICAS	12
D.	ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	12
E.	ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO.....	14
V.	DISCUSIÓN	15
VI.	CONCLUSIONES.....	16
VII.	RECOMENDACIÓN	17
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	18



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La púrpura trombocitopénica inmune primaria o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una condición autoinmune usualmente benigna y de curso auto-limitado caracterizada por el aumento de la destrucción plaquetaria y la sub-optima producción plaquetaria.
- Eltrombopag una droga que actúa como agonista no peptídico del receptor de la trombopoyetina por lo que se le considera de la familia de los agonistas de receptores de la trombopoyetina. Interacciona con el dominio transmembrana e induce a la proliferación y diferenciación de los megacariocitos produciendo un incremento en el recuento plaquetario.
- Las guías de práctica clínica recomiendan eltrombopag en indicaciones seleccionadas incluido el tratamiento después de un fracaso terapéutico de primera línea. Sin embargo no especifican una recomendación por sobre otra de las alternativas de tratamiento. En general, las recomendaciones sitúan a eltrombopag como una alternativa de tratamiento de segunda línea en pacientes con PTI, sin presentar una evidencia comparativa robusta con otras alternativas. Otras opciones de tratamiento generalmente mencionadas son esplenectomía, danazol (el cual se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de Essalud) y rituximab.
- Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son discordantes con respecto a su recomendación. La ETS que lo recomienda lo hace basado en un estudio de costo-efectividad y preferencias de pacientes con un descuento acordado con el fabricante. Mientras que la otra no la recomienda en ninguna indicación.
- Los ensayos clínicos que demuestran la seguridad y eficacia de eltrombopag en PTI en comparación al placebo son de buena calidad metodológica aunque con una muestra pequeña para ciertos subgrupos y evidentes conflictos de intereses de los autores. No existen estudios comparativos de eltrombopag con otros medicamentos o procedimiento para el manejo de pacientes con diagnóstico de PTI y falla de tratamiento de primera línea.
- Así, al momento, la evidencia clínica que apoya el uso de eltrombopag en púrpura trombocitopénica inmune primaria que ha fracasado a la primera línea de tratamiento es limitada, lo que se traduce en recomendaciones no consistentes en las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnología existentes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no autoriza el uso de eltrombopag en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune primaria que ha fracasado a la primera línea de tratamiento.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de ELTROMBOPAG en pacientes con diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmune primaria que han fracasado a la primera línea de tratamiento. Se realiza esta evaluación a raíz del expediente de solicitud del Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

Así, la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de eltrombopag según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente con púrpura trombocitopénica inmune
I	Eltrombopag 50 mg/día vía oral
C	Prednisona 70 mg Rituximab 375 mg/m ²
O	Incremento de plaquetas



Luego de reuniones técnicas con el Dr. Juan Navarro, la Dra. Gabriela Vidal y el Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que originó la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:



P	Paciente con púrpura trombocitopénica inmune primaria que ha fracasado a la primera línea de tratamiento.
I	Tratamiento con eltrombopag
C	Esplenectomía o medicamentos en uso como segunda línea: rituximab, danazol, u otros inmunosupresores
O	Incremento de plaquetas que disminuyan el riesgo de sangrado

B. ASPECTOS GENERALES

La púrpura trombocitopénica inmune primaria o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una condición autoinmune usualmente benigna y de curso autolimitado caracterizada por el aumento de la destrucción plaquetaria y la sub-óptima producción plaquetaria. Está definida como la presencia de plaquetas disminuidas, médula ósea normal y ausencia de otras causas de trombocitopenia.¹ Se estima que la incidencia de PTI en Europa es de 3,3 por 100000 adultos/año.²

Para llegar al diagnóstico de PTI se debe cumplir los siguientes criterios: Trombocitopenia (recuento plaquetario menor a $100 \times 10^9 / l$) - Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (mononucleosis, hepatitis, etc.) - Ausencia de patología sistémica de base (lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma, etc.) - Megacariocitos normales o aumentados en la médula ósea. Este último criterio puede ser reemplazado por la presencia de remisión completa espontánea o luego de recibir tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa en aquellos pacientes en los que no se ha realizado punción de médula ósea. En caso de que la PTI se asocie a alguna patología reconocible será secundaria a dicha enfermedad de base.³

El objetivo del tratamiento es inducir el aumento plaquetario ya que actualmente no existen fármacos que actúen sobre el mecanismo de acción de la enfermedad. Son posibles de tratamiento aquellos pacientes con recuentos plaquetarios $\leq 20 \times 10^9 / l$ si el diagnóstico es reciente y aquellos pacientes con recuentos plaquetarios $\leq 30 \times 10^9 / l$ si es que han recibido un tratamiento previo.³ La primera línea de tratamiento incluye tratamiento con infusión de inmunoglobulina G intravenosa, inmunoglobulina anti-D y la administración de glucocorticoides orales. Si los pacientes persisten con recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9 / l$ se define como fracaso terapéutico. Actualmente existen muchos tratamientos para este tipo específico de pacientes con TPI y fracaso a la primera línea entre los que se encuentran la esplenectomía, rituximab, danazol, azatioprina, micofenolato, dapsona, ciclofosfamida y vincristina, ciclosporina A, altas dosis de ciclofosfamida y quimioterapia combinadas.⁴ Otras opciones recientes para manejo de estos pacientes son los agonistas del receptor de trombopoyetina (eltrombopag y romiplostim).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ELTROMBOPAG

Eltrombopag (ETP), Revolade o Promacta (GlaxoSmithKline Inc), es un agente hematopoyético que actúa como agonista no peptídico del receptor de la trombopoyetina. Interacciona con el dominio transmembrana e induce a la proliferación y diferenciación de los megacariocitos produciendo, a consecuencia de ello, un incremento en el recuento plaquetario. Este medicamento se indica para el tratamiento de PTI.⁵



Se administra por vía oral inicialmente a una dosis de 50 mg/día, y se puede modificar hasta un máximo de 75 mg/día y un mínimo de 25 mg/día.⁵

ETP fue aprobado por el Organismo Regulatorio de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) en el año 2008 para su uso en los PTI.⁶ De la misma forma fue aprobado por la Agencia Regulatoria de Medicamentos de Europa (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) en el año 2010.⁷ Otro medicamento de esta familia es romiplostim que también cuenta con estas aprobaciones.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de ETP para el tratamiento de pacientes con PTI con fracaso a tratamiento de primera línea en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, DARE y TRIPDATABASE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales hematológicas y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda para Medline fue la siguiente:

(eltrombopag[All] OR Revolade[tiab] OR SB-497 115[tiab] OR Promacta[tiab]) AND (Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic[Mesh] OR Immune Thrombocytopenic Purpura*[tiab] OR Immune Thrombocytopenia*[tiab] OR Autoimmune thrombocytopenia*[tiab] OR Werlhof Disease*[tiab])

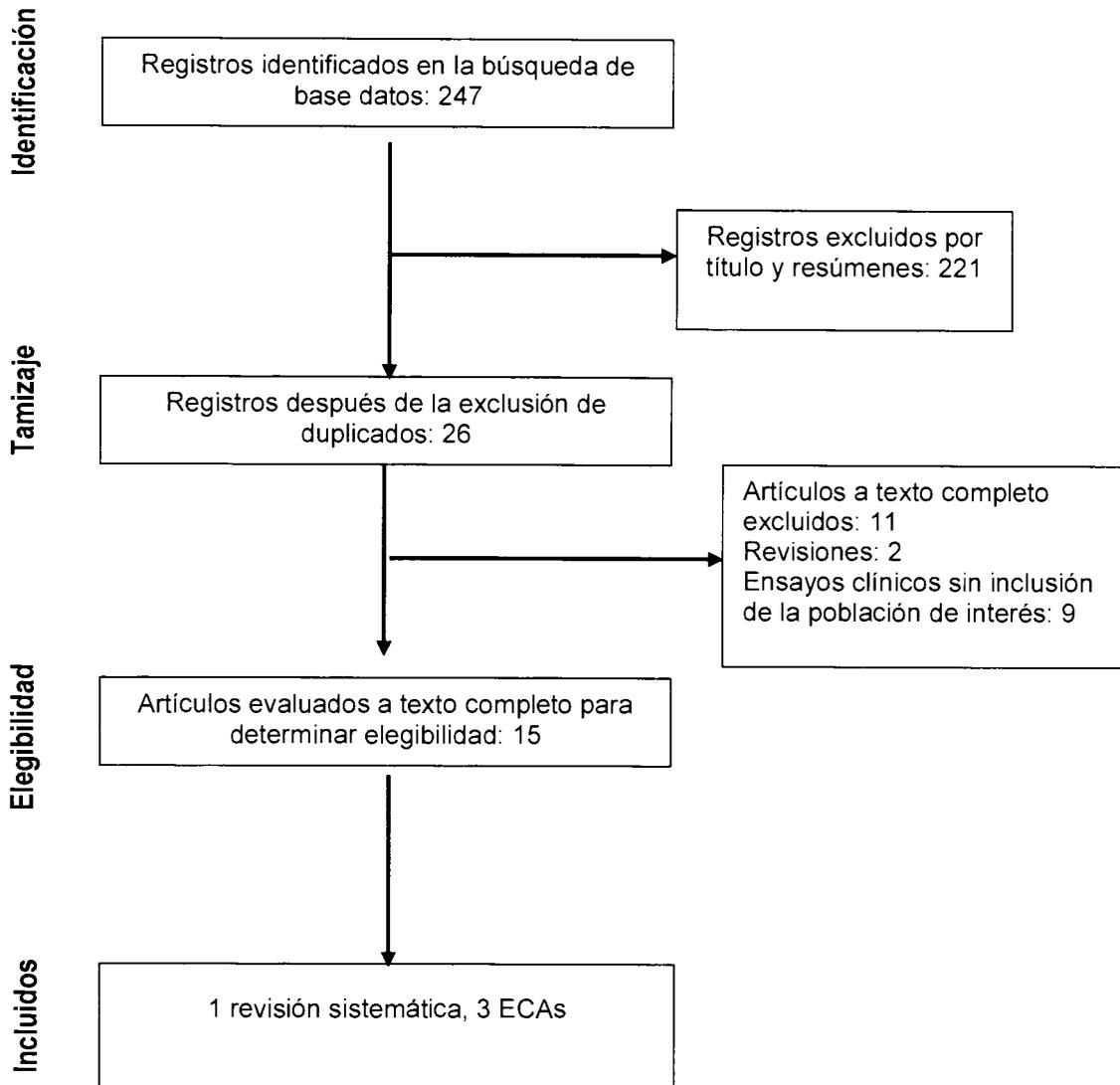
No se utilizaron filtros metodológicos.

Para la búsqueda en las otras bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "eltrombopag", "revolade", "promacta" "purpura thromocytopenic idiopathic", "PTI", "immune thrombocytopenia", "clinical guideline", "health technology assessment", "technology appraisal guidance".

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en ingles Database of Abstracts of Reviews of Effects)⁸. Además se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que no hayan estado contenidos en las RS seleccionadas y que incluyan por lo menos a 50 participantes. Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera si fuera conveniente se incluirían años anteriores.

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso ETP para el tratamiento de pacientes con PTI con fracaso a tratamiento de primera línea según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías Clínicas: Se identificaron dos GPC (una de Estados Unidos, una de España).

Evaluaciones de tecnología sanitaria: Dos ETS (Reino Unido y Canadá)

Revisiones sistemáticas: No se identificaron RS de ECAs específicamente para ETP que responder nuestra pregunta PICO. Sin embargo se seleccionó una RS indirecta de ECAs que compara ETP con otro agonista del receptor de la trombopoyetina (romiplostim).

Ensayos clínicos: Se identificaron tres ECAs.

Ensayos Clínicos registrados: Se encontró un ECA registrados uno contando con resultados preliminares

A. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

En 2011, la Sociedad Americana de Hematología (ASH por sus siglas en inglés)⁹ publica una GPC para el manejo de PTI. En este documento, se recomienda agonistas receptores de la trombopoyetina en pacientes que no han respondido a la primera línea de tratamiento cuando existe un riesgo de sangrado después de una esplenectomía o que tienen contraindicaciones para la esplenectomía y que han fallado al menos una vez a otra opción terapéutica. (Recomendación 1B, recomendación basada en ECAs con limitaciones importantes o estudios observacionales de buena calidad. Esta recomendación tiene gran nivel de confianza para medir los resultados referidos). Además se sugiere agonistas receptores de la trombopoyetina para pacientes que hayan fallado a un tratamiento previo sin esplenectomía (Grado 2C, basada en ECAs con serios sesgos o estudios observacionales o evidencia indirecta. Esta sugerencia tiene un menor grado de confianza para medir los resultados esperados). Esta GPC es de buena calidad metodológica pero las recomendaciones no diferencian el trombopag de romiplostim (este último no tiene registro sanitario en el Perú).

En el 2011, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia¹⁰ publica un documento de consenso titulado Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. En este documento se considera ETP como un tratamiento de segunda línea, junto con romiplostim y la esplenectomía. Recomienda administrar ETP inicialmente en

dosis de a 50mg/día (con excepción de personas de origen asiático, que tienen mayor sensibilidad a la droga, y pacientes con insuficiencia hepática grave, deberían comenzar con 25mg/día). Si bien los efectos adversos se consideran leves, recomienda monitorear las transaminasas y la bilirrubina antes del inicio del tratamiento, cada dos semanas durante el ajuste de la dosis y mensualmente en pacientes con recuentos estables de plaquetas. En el mismo documento se considera ETP también como un tratamiento de tercera línea para el tratamiento de ITP en niños, en caso de fracaso de los tratamientos anteriores en pacientes con clínica hemorrágica activa o factores de riesgo y trombocitopenia resistente o crónica con recuentos inferiores a $30 \times 10^9/L$. (Se incluye como alternativa junto con el romiplostin, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 y la esplenectomía, pero aclara que tienen menos experiencia con el uso de ETP). No disponen de datos suficientes sobre la seguridad de administrar ETP durante el embarazo. Esta GPC no cuenta con una gradación de la calidad de sus recomendaciones y no cuenta con una descripción de la metodología para su elaboración, lo cual impone una seria limitación para esta guía.

B. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

En el año 2011 el Instituto Nacional de Excelencia en el Cuidado del Paciente del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés National Institute for Health and Care Excellence)¹¹ elabora un documento de ETS para evaluar ETP en pacientes con PTI. Como conclusión de este documento no se recomienda ETP para el tratamiento de PTI crónico en adultos esplenectomizados cuya condición es refractaria a otros tratamientos como corticoides o inmunoglobulinas. Tampoco se recomienda como tratamiento de segunda línea en adultos no esplenectomizados que tienen contraindicación a cirugía. Esas recomendaciones son basadas en estudios de efectividad clínica y seguridad de corto plazo, además de una evaluación de costo-efectividad. Sin embargo, en el año 2013¹² la misma institución recomienda ETP como una opción para el tratamiento de adultos con PTI en pacientes con esplenectomía o como segunda línea en pacientes que no han tenido una esplenectomía porque tienen contraindicación de cirugía, sólo si a) su condición es refractaria a tratamiento estándar o terapias de rescate, b) si tienen enfermedad severa o un gran riesgo de sangrado que necesita constante curso de terapias de rescate y c) si el fabricante provee un descuento acordado para el esquema de acceso al paciente.

En el año 2012 la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)¹³ elabora un documento de ETS para evaluar ETP en pacientes con PTI. En este documento no se recomienda ETP para su listado en los planes de cobertura nacionales debido a que el Comité consideró que si bien todos los ECAs analizados incluían como resultado principal la disminución del recuento plaquetario, la medición de los eventos de sangrado tenía mayor impacto como resultado a investigar y no fue incluido en éstos. Además refiere que no existen estudios de buena calidad que comparen ETP con otras



drogas disponibles para el tratamiento de PTI. Finalmente el documento menciona que en un análisis del fabricante (no mostrado) se muestra que el ETP no es costo-efectivo en comparación con el tratamiento habitual ni en pacientes esplenectomizados ni en pacientes no esplenectomizados.

C. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Cooper et al.¹⁴ publican en el año 2012 una RS indirecta para evaluar la efectividad indirecta de eltrombopag comparado con romiplostin en PTI. Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases bibliográficas hasta el 2011. Sólo tres estudios cumplieron los criterios de selección de la RS y se consideraron adecuados para realizar el meta-análisis indirecto. Todos los estudios fueron ECAs fase III con el objetivo de evaluar la efectividad de ETP comparado con placebo (1 estudio, N=259) y romiplostin comparado con placebo (2 estudios, N=167)-Notar que romiplostin no se encuentra disponible en el Perú. Todos los pacientes tenían un diagnóstico confirmado de TPI con un recuento de plaquetas menor a $30 \times 10^9/l$ y que fallaron por lo menos una vez a un tratamiento previo. Además, los tratamientos (ETP o romiplostin) se indicaron por más de 24 semanas. Se realizaron diferentes métodos de análisis indirecto que mostraron consistencia entre sí, concluyendo que romiplostin mejora la respuesta general plaquetaria comparado con ETP (OR=0,11; IC95%: 0,02-0,66). No se encontró diferencia significativa entre las dos drogas con respecto a la duración de la respuesta plaquetaria. Esta RS cuenta con adecuados criterios de elegibilidad y una rigurosa búsqueda bibliográfica, sin embargo no evalúa algunos sesgos importantes que se deben de tomar en cuenta en los meta-análisis y además presenta mayores conflictos de intereses de los autores, estando éstos vinculados al laboratorio productor de romiplostin.

D. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Cheng et al.,¹⁵ en el año 2011 publicaron un ECA para evaluar ETP comparado con placebo en pacientes con diagnóstico de PTI. Se asignaron 197 pacientes para recibir ETP 50mg al día por 24 semanas (n=165, edad promedio= 47 años) o placebo (N=62, edad promedio= 52 años). Los criterios de selección de participantes fueron: a) mayores de 18 años, b) PTI por más de seis meses, c) Plaquetas de base en $30 \times 10^9/l$ y d) que haya recibido más de un tratamiento previo para PTI. La medida de resultado fue la tasa de respuesta a ETP definida como un recuento plaquetario $50 \times 10^9/l$ a $400 \times 10^9/l$, durante las 6 primeras semanas de tratamiento, y después cada 4 semanas de terminado el tratamiento. La respuesta al tratamiento fue significativamente superior en el grupo de ETP (79% vs. 28% de placebo, OR 8,2; IC 99%: 3,6-19; p<0,001). Se realizó a su vez un análisis por subgrupos (esplenectomizados, recuento plaquetario basal y tratamientos previos utilizados) en donde no se observaron diferencias respecto al grupo de placebo. En el grupo de ETP se disminuyó el uso de tratamiento concomitante (59%

vs. 32% de placebo), así como la necesidad de tratamiento de rescate (18% vs. 40% de placebo). En el grupo de ETP, las tasas de sangrado y sangrado clínicamente significativo se redujeron en más del 50% desde el día 15 y retornaron a la base de línea después de discontinuar ETP. Además, 79% (106) de pacientes que recibieron ETP y 93% (56) que recibieron placebo experimentaron sangrado al menos una vez entre el día 1 y 8 de discontinuado el tratamiento. Se reportó sangrado clínicamente significativo en 33% (44) de los pacientes que recibieron ETP y en 53% (32) de los pacientes que recibieron placebo. Durante el periodo de tratamiento el grupo que recibió ETP tuvo una disminución de 76% menos de sangrado y sangrado clínicamente significativo comparado con una disminución de 65% en el grupo placebo (OR 0,24; IC95% 0,16–0,38; $p < 0,0001$ y OR 0,35; IC95% 0,19–0,64; $p = 0,0008$ respectivamente). Los eventos adversos más comunes en los dos grupos fueron cefalea, náuseas, vómitos, nasofaringitis, diarrea, artralgia y fatiga.

Bussel et al.¹⁶ publicaron en el año 2007 un ECA para evaluar ETP comparado con placebo en pacientes con diagnóstico de PTI. Se asignaron 197 pacientes para recibir ETP 30mg (N=30, edad promedio= 51 años) o 50mg (N=30, edad promedio= 45 años) o 75 mg (N=28, edad promedio= 55 años) al día por 6 semanas o placebo (N=29, edad promedio= 42 años). Los criterios de selección de participantes fueron: a) mayores de 18 años, b) PTI por más de seis meses, c) Plaquetas de base en $30 \times 10^9 / l$ y d) que haya recibido más de un tratamiento previo para PTI. La medida de resultado fue la tasa de respuesta a ETP definida como un recuento plaquetario $50 \times 10^9 / l$ a $400 \times 10^9 / l$, durante el tratamiento. La respuesta a tratamiento, se alcanzó en un 11%, 28%, 70% y 81% de los pacientes en los grupos de placebo y 30, 50 y 75 mg/día de eltrombopag, respectivamente. Un recuento plaquetario mayor a $200 \times 10^9 / l$ se alcanzó en un 4% de los pacientes con placebo y en un 15%, 37% y 50% de los pacientes con las dosis de 30, 50 y 75 mg/día de ETP, respectivamente. Se observó una tendencia a la baja de eventos de sangrías en los grupos de pacientes que recibieron dosis de 50 y 75 mg/día de ETP. La incidencia de severidad de eventos adversos no presentó diferencias significativas en ninguno de los grupos

Bussel et al.,¹⁷ publicaron en el año 2009 un ECA para evaluar ETP comparado con placebo en pacientes con diagnóstico de PTI. Se asignaron 114 pacientes para recibir ETP 50mg al día por 6 semanas (n=76, edad promedio= 51 años) o placebo (N=38, edad promedio= 48 años). Los criterios de selección de participantes fueron: a) mayores de 18 años, b) PTI por más de seis meses, c) Plaquetas de base en $30 \times 10^9 / l$ y d) que haya recibido más de un tratamiento previo para PTI. La medida de resultado fue la tasa de respuesta a ETP definida como un recuento plaquetario $50 \times 10^9 / l$ a $400 \times 10^9 / l$, durante el tratamiento. Al final del periodo de tratamiento, 43 (59%) pacientes que recibieron ETP y 6 (16%) pacientes que recibieron placebo lograron un recuento de plaquetas mayor a $50 \times 10^9 / l$ (OR=9,61; IC95% 3,31 – 27,86; $p < 0,01$). La respuesta del ETP comparada con placebo no estuvo afectada por ninguna de las estratificaciones pre-definidas (plaquetas en la base de línea, drogas concomitantes, esplenectomía o no) o por el número de tratamientos de TPI previos. Los pacientes que recibieron ETP

tuvieron menos sangrado en cualquier punto del seguimiento comparado con los pacientes que recibieron placebo (OR=0,49; IC95% 0,26 – 0,89; p=0,02). La frecuencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos.

Estos tres ECAs son de alta calidad metodológica aunque llama la atención la poca muestra de participantes presentada en algunos subgrupos incluidos. Además, los autores de los tres estudios presentan conflicto de intereses estando relacionados con el laboratorio fabricante de ETP (GlaxoSmithKline).

E. ENSAYOS CLINICOS EN CURSO

En el diciembre de 2012 GlaxoSmithKline registró un estudio ECA de fase III (NCT01762761) con el objetivo de evaluar la eficacia, tolerancia y seguridad de ETP comparado con placebo en pacientes chinos que presentan el diagnóstico de TPI (N=155). El tiempo de duración del estudio fue de 8 semanas. Los resultados preliminares evidencian, con respecto a la respuesta de tratamiento, una ventaja de ETP comparado al placebo.



V. DISCUSIÓN

Para el presente se incluyeron tres GPC, dos ETS, una RS, tres ECAs y un registro de ECAs con resultados preliminares. En el caso de los documentos de GPC se considera la utilización de ETP en indicaciones seleccionadas y como una opción de tratamiento específica para nuestra población de interés. Sin embargo, ninguno de estos documentos hace una comparación con otros tipos de tratamientos ni una recomendación específica de ETP por sobre otro tratamiento, dejando al médico tratante la opción de evaluar con criterio su elección basándose en las preferencias y la clínica del paciente. Llama la atención que no se encontró GPC actuales para el manejo de PTI.

Las dos ETS seleccionadas son de alta calidad metodológica y sólo una recomienda el uso de ETP en nuestra población de interés. Es importante recalcar que ésta ETS tuvo una versión dos años antes en donde se basó en los mismos ECAs que el documento actualizado y un estudio de costo-efectividad en el cual se concluye no recomendar ETP. En el documento posterior se agregó un nuevo estudio de costo-efectividad y un análisis de preferencia de pacientes que llevó al comité evaluador a recomendar ETP en situaciones específicas (ver sección ETS) pero condicionando al fabricante a cumplir con una rebaja del costo de la droga.

Una revisión Cochrane en el año 2012¹⁸ criticó los registros de los agonistas del receptor de la trombotocina por la forma de medir el mayor resultado de interés que es el sangrado y la sobrevida. En estudios de revisión se ha discutido cómo estos resultados son difíciles de medir en ECAs.¹⁹ Sin embargo, los ECAs disponibles son de buena calidad metodológica y publicados en revistas de alto impacto con revisión de pares. Es importante recalcar que todos los ECAs disponibles presentan conflictos de interés por estar financiados por el laboratorio fabricante de ETP.

Con todo ello, aunque el ETP ha mostrado ser mejor que el placebo en pacientes con PTI que han fracasado a una primera línea de tratamiento, al existir otras alternativas accesibles en el contexto de ESSALUD, se buscó evidencia que este medicamento muestre que añade un beneficio tangible sobre estas alternativas. Así, al no existir evidencia que el ETP es superior a alternativas como la esplenectomía, danazol (incluido en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD) u otras terapias, las que pueden incluir tratamientos biológicos con los que se tiene amplia experiencia de uso en Essalud (p.e., rituximab), entonces no es posible justificar el uso de ETP si éstas no han sido ya utilizadas, especialmente aquellas que están en el Petitorio Farmacológico de Essalud o que están ya disponibles para ser aplicadas en los pacientes que lo requieran, como la esplenectomía.



VI. CONCLUSIONES

- La púrpura trombocitopénica inmune primaria o púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una condición autoinmune usualmente benigna y de curso auto-limitado caracterizada por el aumento de la destrucción plaquetaria y la sub-optima producción plaquetaria.
- Eltrombopag una droga que actúa como agonista no peptídico del receptor de la trombopoyetina por lo que se le considera de la familia de los agonistas de receptores de la trombopoyetina. Interacciona con el dominio transmembrana e induce a la proliferación y diferenciación de los megacariocitos produciendo un incremento en el recuento plaquetario.
- Las guías de práctica clínica recomiendan eltrombopag en indicaciones seleccionadas incluido el tratamiento después de un fracaso terapéutico de primera línea. Sin embargo no especifican una recomendación por sobre otra de las alternativas de tratamiento. En general, las recomendaciones sitúan a eltrombopag como una alternativa de tratamiento de segunda línea en pacientes con PTI, sin presentar una evidencia comparativa robusta con otras alternativas. Otras opciones de tratamiento generalmente mencionadas son esplenectomía, danazol (el cual se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de Essalud) y rituximab.
- Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son discordantes con respecto a su recomendación. La ETS que lo recomienda lo hace basado en un estudio de costo-efectividad y preferencias de pacientes con un descuento acordado con el fabricante. Mientras que la otra no la recomienda en ninguna indicación.
- Los ensayos clínicos que demuestran la seguridad y eficacia de eltrombopag en PTI en comparación al placebo son de buena calidad metodológica aunque con una muestra pequeña para ciertos subgrupos y evidentes conflictos de intereses de los autores. No existen estudios comparativos de eltrombopag con otros medicamentos o procedimiento para el manejo de pacientes con diagnóstico de PTI y falla de tratamiento de primera línea.
- Así, al momento, la evidencia clínica que apoya el uso de eltrombopag en púrpura trombocitopénica inmune primaria que ha fracasado a la primera línea de tratamiento es limitada, lo que se traduce en recomendaciones no consistentes en las guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnología existentes.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no autoriza el uso de eltrombopag en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune primaria que ha fracasado a la primera línea de tratamiento.



VII. RECOMENDACIÓN

El médico tratante debe considerar las alternativas terapéuticas, especialmente aquellas disponibles en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, así como el procedimiento de esplenectomía, en el manejo de pacientes con púrpura trombocitopénica inmune primaria que ha fracasado a la primera línea de tratamiento.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. George JN, el-Harake MA, Raskob GE. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England journal of medicine*. 1994;331(18):1207-1211.
2. 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. *American journal of hematology*. 2010;85(3):174-180.
3. [Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia]. *Archivos argentinos de pediatria*. 2010;108(2):173-178.
4. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005;106(7):2244-2251.
5. Provan D, Newland AC. Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Advances in therapy*. 2015.
6. US. Food and Drug Administration Overview History. Promacta. United States: Food and Drug Administration; 2008: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=PROMACTA>. Accessed Diciembre 2015.
7. European public assessment report (EPAR) for Revolade. United Kingdom: European Medicine Agency; 2010: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001110/human_med_001322.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
8. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>. Accessed December 2015.
9. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207.
10. Sanz MA, Vicente Garcia V, Fernandez A, et al. [Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of primary immune thrombocytopenia]. *Medicina clinica*. 2012;138(6):261.e261-261.e217.
11. Boyers D, Jia X, Crowther M, Jenkinson D, Fraser C, Mowatt G. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP). *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2011;15 Suppl 1:23-32.
12. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence; 2013: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta293/resources/eltrombopag-for-treating-chronic-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-review-of-technology-appraisal-205-82600731710917>. Accessed Diciembre 2015.



