



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 033-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE GLOBULINA
ANTITIMOCÍTICA DE ORIGEN EQUINO EN COMBINACIÓN CON
CICLOSPORINA Y CORTICOIDE EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA SEVERA, SIN TRATAMIENTO
PREVIO, NO TRIBUTARIOS A TRASPLANTE O
POSTRASPLANTADOS NO TRIBUTARIOS A SEGUNDO
TRASPLANTE**



**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

Agosto, 2019



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Matilde Noemí Corante Zambrano- Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

REVISORES CLINICOS

- Daniel del Carpio Jayo – Médico hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
- Celina Herrera Cunti - Médica hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

- El Dr. Daniel Rubén Del Carpio Jayo ha prestado servicios de asesoría como experto para el laboratorio Janssen, ha dado charlas subvencionadas por Janssen y Novartis, ha recibido viajes, alojamientos o gastos en reuniones de Janssen, y pagos por desarrollo de presentaciones educativas por Novartis.
- El resto del equipo redactor y revisor clínico del dictamen manifiestan no presentar conflictos de interés.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de globulina antitimocítica de origen equino en combinación con ciclosporina y corticoide en pacientes con anemia aplásica severa, sin tratamiento previo y no tributarios a trasplante, o postrasplantados no tributarios a segundo trasplante. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 033-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AA	Anemia aplásica
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CsA	Ciclosporina
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GAT	Globulina antitimocítica
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-análisis
MINSA	Ministerio de Salud del Perú
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
SG	Sobrevida global





CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: GLOBULINA ANTITIMOCITICA DE ORIGEN EQUINO	10
III. METODOLOGÍA	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	17
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	17
ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	23
V. DISCUSIÓN	28
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
IX. ANEXO.....	35
Anexo N° 1: Condiciones de uso.....	35
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	37



I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- La anemia aplásica (AA) es un síndrome autoinmune en la mayoría de los casos idiopáticos, caracterizado por pancitopenia periférica y medula ósea hipocelular, con al menos dos de las siguientes características: 1) Hb < 10 gr/L; 2) Recuento plaquetario < $50 \times 10^9/L$; o 3) Recuento de neutrófilos < $1.5 \times 10^9/L$. La severidad de la AA se determina aplicando los criterios de Camitta y Bacigalupo y está basada en el recuento células sanguíneas en sangre periférica y en los hallazgos en médula ósea. En el mundo, la incidencia de AA se encuentra en un rango entre 0.5 y 4 casos por millón de individuos por año. En el Perú, no se cuenta con estudios de prevalencia o incidencia de AA.
 - El tratamiento de primera línea para pacientes con AA severa es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos provenientes de parientes HLA¹ idénticos, con el cual las tasas de respuesta son de alrededor del 90 %. En aquellos pacientes en quienes el trasplante no es posible, como por ejemplo los casos en los que no se cuenta con un donante o el paciente es mayor de 50 años, la alternativa de primera línea es la terapia inmunosupresora. La terapia inmunosupresora generalmente recomendada por las guías de práctica clínica (GPC) internacionales y locales incluye globulina antitimocítica (GAT) -de equino o de conejo-, ciclosporina y esteroides.
 - En EsSalud se cuenta en la actualidad con GAT de conejo, ciclosporina, micofenolato y danazol como alternativas de terapia inmunosupresora de primera línea en pacientes con anemia aplásica severa no tributarios a trasplante. No obstante, los especialistas manifiestan que la GAT de origen equino podría ser una mejor alternativa como tratamiento de primera línea para dicha población, por lo que han hecho llegar al IETSI una solicitud de evaluación de GAT de origen equino, en comparación a otras terapias inmunosupresoras, en pacientes con AA severa no tributarios a trasplante.
 - La pregunta PICO se validó originalmente para comparar GAT de origen equino como monoterapia con todas las alternativas de terapia inmunosupresora disponibles (i.e. ciclosporina, micofenolato, danazol). Sin embargo, luego de revisar la literatura científica, específicamente las GPC internacionales y locales, se observó que el estándar de tratamiento inmunosupresor de primera línea es por lo general GAT de cualquier origen en combinación con ciclosporina (CsA). Frente a ello, se propuso reformular el enfoque del presente dictamen para la comparación entre GAT de origen equino y GAT de conejo.

¹ HLA (antígeno leucocitario humano).



- La evidencia central para responder a la pregunta PICO del presente dictamen proviene de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase II que compara GAT de equino con GAT de conejo, ambas en combinación con ciclosporina. Dicho ensayo responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen al comparar el uso de GAT de equino con GAT de conejo en el tratamiento inmunosupresor de primera línea de pacientes con AA severa. Así, en dicho ECA, se observa que GAT de equino es similar a GAT de conejo en términos de sobrevida global (SG) y que ambos presentan un perfil de seguridad similar, con una tendencia a un mejor perfil de seguridad por parte de GAT de equino. A pesar de que el ensayo presenta ciertas limitaciones que afectan la validez interna, la observación de una diferencia entre los grupos de una magnitud de 20 puntos porcentuales en la SG, a favor de GAT de equino, sugiere que ésta es al menos tan eficaz como GAT de conejo en la población estudiada.



- Adicionalmente, se identificaron seis GPC internacionales y locales, las cuales son consistentes en recomendar el uso de GAT como terapia inmunosupresora de primera línea de pacientes con AA severa que no son tributarios a trasplante, donde, por lo general, recomiendan GAT de equino o conejo indistintamente, o GAT de equino como preferente en primera línea, y en terapia combinada con ciclosporina A, o terapia triple con ciclosporina A y corticoides.



- En conclusión, se tiene que, la evidencia comparativa disponible a la fecha sobre GAT de equino y GAT de conejo proviene de un ECA fase II de calidad moderada, el cual reporta que no hay diferencias en eficacia en términos de SG, ni en el perfil de seguridad entre los medicamentos evaluados. Si bien la evidencia es de calidad moderada, los resultados de una diferencia en 20 puntos porcentuales en la SG a favor de GAT de equino, sugieren que, aún en presencia de limitaciones a la validez interna, es probable que GAT de equino sea al menos tan beneficioso como GAT de conejo en términos de SG. Adicionalmente, ambas alternativas terapéuticas son globulinas antitímocíticas, por lo que comparten el mismo mecanismo de acción. Por lo tanto, no se esperaría que estudios posteriores muestren resultados contrarios.
- Frente a la ausencia de diferencias en eficacia y seguridad entre los fármacos evaluados, cobra relevancia para la toma de decisión el costo de las tecnologías y la inversión que estas representan para la institución. Así, se tiene que, el tratamiento con globulina de origen equino tiene un costo menor al de globulina de conejo, con lo cual su uso supondría a la institución un ahorro entre S/ 3,300 y S/ 42,660 por paciente entre 8 kg y 90 kg, respectivamente.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), aprueba el uso de GAT de equino como terapia inmunosupresora de primera línea en el tratamiento de AA severa en pacientes

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 033-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA DE ORIGEN EQUINO EN COMBINACIÓN CON CICLOSPORINA Y
CORTICOIDE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA SEVERA, SIN TRATAMIENTO PREVIO, NO TRIBUTARIOS A
TRASPLANTE O POSTRASPLANTADOS NO TRIBUTARIOS A SEGUNDO TRASPLANTE

no tributarios a trasplante, o en pacientes postrasplantados no tributarios a segundo trasplante, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo, o al cambio en el mercado peruano de los costos de los productos farmacéuticos comparados.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de globulina antitimocítica de origen equino en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento previo y no tributarios a trasplante, o postrasplantados no tributarios a segundo trasplante. Así, la Dra. Cecilia Arteta Altamirano, médica hematóloga del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren de la Red Prestacional Sabogal, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Sabogal:

P	Pacientes <i>naive</i> * con AA severa adquirida
I	Terapia inmunosupresora con globulina antitimocítica de caballo
C	Terapia de soporte y otras terapias inmunosupresoras
O	Tasa de respuesta hematológica, mortalidad, supervivencia global y libre de eventos, recaídas, calidad de vida, eventos adversos y evolución clonal.

* Sin tratamiento previo.



La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el Dr. Daniel Del Carpio, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Pregunta PICO válida con especialista:

P	Niños y adultos con anemia aplásica severa sin tratamiento previo no tributarios a trasplante* o postrasplantados no tributarios a segundo trasplante*
I	Globulina antitimocítica de origen equino**
C	Otras terapias inmunosupresoras o mejor terapia de soporte





O	Sobrevida global Requerimiento transfusional Eventos adversos
---	---

*De acuerdo a criterios de edad, comorbilidades y disponibilidad de médula ósea para trasplante.

**La pregunta PICO se validó originalmente para comparar GAT de origen equino como monoterapia con las alternativas de terapia inmunosupresora disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (i.e. ciclosporina, micofenolato, danazol). Sin embargo, luego de revisar la literatura científica, específicamente las GPC internacionales y locales, se observó que el estándar de tratamiento inmunosupresor de primera línea es por lo general GAT de cualquier origen en combinación con ciclosporina (CsA). Esto fue corroborado con la especialista hematóloga, la Dra. Celina Herrera Cunti.

B. ASPECTOS GENERALES



La anemia aplásica (AA) puede ser adquirida o heredada. Esta es considerada un síndrome autoinmune que produce la activación de células T citotóxicas que destruyen a las células madre y las progenitoras hematopoyéticas. En la mayoría de los casos el origen es desconocido; sin embargo, en un 15-30 % de los pacientes en edad pediátrica y un porcentaje pequeño en la población adulta, existen alteraciones genéticas subyacentes que generan una predisposición a la aplasia medular.

La AA adquirida se caracteriza por pancitopenia periférica y medula ósea hipocelular, más al menos dos de las siguientes características:

- Hb < 10 gr/L.
- Recuento plaquetario < 50 x 10⁹/L.
- Recuento de neutrófilos < 1.5 x 10⁹/L.



En el mundo, la incidencia de AA es baja, encontrándose en un rango entre 0.5 y 4 casos por millón de individuos por año (Kaufman et al. 1996; Maluf et al. 2002; Hamerschlak et al. 2005). La mayor incidencia se presenta en dos picos etarios, uno pediátrico-juvenil (10 a 25 años) y otro en mayores de 60 años. En el Perú, no se cuenta con estudios de prevalencia o incidencia de AA.

La AA puede ser no-severa, severa o muy severa. La AA severa se define de acuerdo a los criterios descritos por Camitta et al en 1975, donde el paciente debe presentar celularidad de la medula ósea <25 % (o entre 25-50 % con <30 % de células hematopoyéticas residuales), y al menos dos de las siguientes características: neutrófilos <0.5x10⁹/L, o plaquetas <20x10⁹/L, o reticulocitos <20 x 10⁹/L (Camitta et al. 1975).

De acuerdo con las GPC internacionales y locales, la primera línea de tratamiento para los pacientes con AA severa es el trasplante alogénico de progenitores

hematopoyéticos de parientes HLA idénticos, con el cual las tasas de respuesta son de alrededor del 90 % (Miano and Dufour 2015). En aquellos pacientes en quienes el trasplante no es posible, como por ejemplo los casos en los que no se cuenta con un donante o el paciente es mayor de 50 años, la alternativa de primera línea es la terapia inmunosupresora. La terapia inmunosupresora incluye globulina antitimocítica (GAT) - de equino o de conejo-, ciclosporina y esteroides.

En EsSalud actualmente se cuenta con globulina antitimocítica (GAT) de origen de conejo, ciclosporina, micofenolato, corticoides y danazol como terapia de primera línea en pacientes con anemia aplásica no tributarios a trasplante. Sin embargo, GAT de origen de conejo no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del sector salud (PNUME), por lo tanto, ha sido contemplado dentro del Plan de Armonización del Petitorio Farmacológico de EsSalud al PNUME para evaluar su permanencia de uso en EsSalud. Por otra parte, en las GPC internacionales, el estándar de primera línea para dicha población es GAT, de equino o de conejo, en combinación con inmunosupresores y corticoides. Más aún, la GPC publicada por Killick et al. en 2016 menciona que micofenolato mofetil, sirolimus, corticosteroides y ciclofosfamida no están recomendados para el tratamiento de anemia aplásica. No obstante, los especialistas manifiestan que GAT de origen equino podría ser una mejor alternativa como tratamiento de primera línea para dicha población, por lo que han hecho llegar al IETSI una solicitud de evaluación de GAT de origen equino, en comparación a otras terapias inmunosupresoras, en pacientes con AA severa no tributarios a trasplante.

Por lo tanto, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de uso de GAT de equino, en comparación con GAT de conejo, ambos en combinación con ciclosporina y corticoide, en el tratamiento de primera línea de pacientes con AA severa, o en pacientes postrasplantados.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: GLOBULINA ANTITIMOCITICA DE ORIGEN EQUINO

La globulina antitimocítica (GAT) es un anticuerpo policlonal de inmunoglobulina G dirigido hacia los timocitos humanos, que son los linfocitos T en desarrollo. Esta es de origen animal, y en la actualidad se cuenta en el mercado con GAT de conejo y de caballo (equino). Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la respuesta inmunológica mediada por los linfocitos T hacia las células sanguíneas producidas en la médula ósea, permitiendo así que estas sobrevivan.

En el 2005, la comercialización de globulina de origen equino, con nombre comercial Atgam®, fue aprobada en los Estados Unidos por la agencia reguladora *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de AA moderada a severa en pacientes no tributarios a trasplante de médula ósea. La aprobación se basó en dos estudios de



fase II, de los cuales uno no se encuentra disponible (Cosimi et al. 1982), y el otro mostró una mayor proporción de pacientes con respuesta hematológica en comparación con placebo (Champlin, Ho, and Gale 1983). Por otro lado, no se encontró una evaluación para la comercialización de globulina antitimocítica de ningún origen en Europa por parte de la agencia reguladora *European Medicines Agency* (EMA).

En la actualidad, GAT, tanto de conejo como de equino, cuentan con registro sanitario vigente en el Perú por parte de la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID). De acuerdo con los precios en el sistema SAP/R3, el costo de una ampolla de GAT de caballo de 250 mg/5 mL tiene un costo de 820 soles, y la ampolla de GAT de conejo de 25 mg tiene un costo de 960 soles. Para una dosis de GAT de caballo de 15 mg/kg/día para un peso entre 8 y 90 kg por 5 días, el costo del tratamiento se encontraría entre S/ 2,460 y S/ 22,140, respectivamente. Por otro lado, para una dosis de GAT de conejo de 3,75 mg/kg/día para un peso entre 8 y 90 kg por 5 días, el costo del tratamiento se encontraría entre S/ 5,760 y S/ 64,800 soles, respectivamente.

Tabla N°1. Registro Sanitario del Compuesto activo globulina antitimocítica de conejo y de equino – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Compañía comercializadora	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por ampolla ¹
BE00555	THYMOGAM 250 mg/5mL	PHARMARIS PERÚ S.A.C	Por vial 5 mL: inmunoglobulina antitimocítica (equina) 250 mg	Solución inyectable	S/ 820
BE00732	Timoglobulina 25 mg	GENZYME DEL PERU S.A.C.	Por mL: Inmunoglobulina antitimocítica (conejo) 25 mg	Polvo concentrado para solución para perfusión	S/ 940

¹ Precio obtenido del sistema SAP/R3-EsSalud.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de globulina antitimocítica de origen equino para el tratamiento de anemia aplásica en las bases de datos de PubMed, TRIP y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como la *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); así como organizaciones especializadas en hematología como *American Society of Hematology (ASH)*, *International Society of Hematology (ISH)*, *European Hematology Association (EHA)*. La estrategia de búsqueda en PubMed se encuentra desarrollada en la Tabla 1 del material suplementario.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH² y términos generales de lenguaje libre. La búsqueda se encuentra especificada también en la Tabla 1 del material suplementario.

Población de interés: “Anemia, aplastic” (término MeSH), “aplastic anemia, idiopathic” (concepto suplementario), “aplastic anemia” (término general).

Intervención: “Antilymphocyte serum” (término MeSH), “thymoglobulin” (concepto suplementario), “antithymocyte globulin” (término general), “anti-thymocyte globulin” (término general), “antithymocyte inmunoglobulin” (término general), “anti-thymocyte inmunoglobulin” (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

² Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

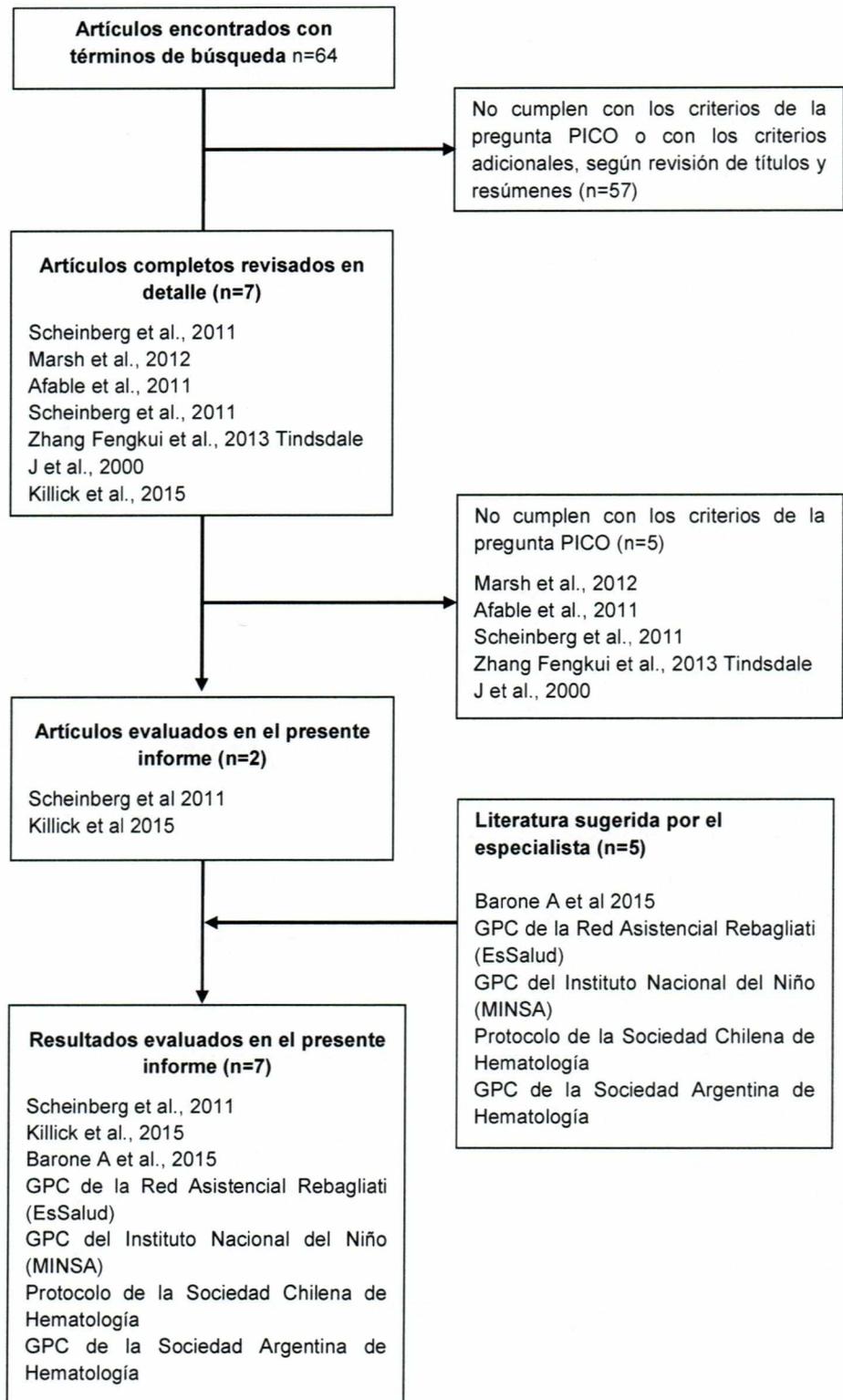
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. En ausencia de estudios de los niveles mencionados se recurriría a evidencia de menor nivel.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de globulina antitimocítica de origen equino en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA).

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Killick et al., 2016 - *"Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia"* (Killick et al. 2016).
- Sub unidad de atención integral especializada del paciente de trasplante de progenitores hematopoyéticos (Ministerio de Salud del Perú) 2015 - *"Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Aplasia Medular"* (Ministerio de Salud del Perú 2015).
- Sociedad Argentina de Hematología 2015 - *"Guías de diagnóstico y tratamiento"* (Sociedad Argentina de Hematología 2015).
- Red Asistencial Rebagliati 2011 - *"Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular"* (Red Asistencial Rebagliati 2011).
- Rama de Hemato-Oncología, Sociedad Chilena de Pediatría, Sociedad Chilena de Hematología 2011 - *"Protocolo de Anemia Aplásica"* (Sociedad Chilena de Hematología 2011).
- Barone et al., 2015 - *"Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP)"* (Barone et al. 2015).

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria sobre globulina antitimocítica de equino en el tratamiento de anemia aplásica.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Scheinberg et al., 2011 - *"Horse versus rabbit antithymocyte globulin in severe acquired aplastic anemia"* (Scheinberg et al. 2011).



Publicaciones No incluidas en la sección de descripción y evaluación de la evidencia:

- Zhang Fengkui et al., 2013 - *"High-dose cyclophosphamide compared with antithymocyte globulin for treatment of acquired severe aplastic anemia"* (Zhang et al. 2013). No fue incluido por evaluar la comparación entre GAT de conejo y ciclofosfamida, en lugar de GAT de origen equino como lo requiere la pregunta PICO.
- Scheinberg et al., 2006 - *"Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil"* (Scheinberg et al. 2006). No fue incluido por evaluar la comparación entre GAT de origen equino más ciclosporina más micofenolato y GAT de origen equino más ciclosporina.
- Marsh et al., 2012 - *"Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party"* (Marsh et al. 2012). No fue incluido porque, si bien compara el uso de GAT de conejo con el de GAT de equino, esta comparación no se hace dentro de un ensayo aleatorizado, sino que más bien se coge un grupo de pacientes que recibieron GAT de conejo en el marco de un ECA de fase II de un solo brazo y se compara retrospectivamente con un grupo de pacientes pareados por edad y severidad de la enfermedad del registro de la organización *European Blood and Marrow Transplant*. Este estudio es entonces de menor nivel metodológico que el ECA de fase II incluido como parte de los resultados del presente dictamen.
- Afable et al., 2011 - *"Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia"* (Afable et al. 2011). No fue incluido porque, si bien compara GAT de conejo con GAT de equino, el grupo comparador (i.e. GAT de equino) es obtenido de un registro de casos y no obtenidos prospectivamente como el grupo intervención (i.e. GAT de conejo). En este sentido, ya se cuenta con un ECA de fase II como parte de los resultados del presente dictamen que supera en nivel metodológico al estudio por Afable et al.
- Dinçol G et al., 2007 - *"Treatment of acquired severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine A, methylprednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor"* (Dinçol et al. 2007). No fue incluido por evaluar el uso de terapia combinada de globulina antitimocítica de caballo, ciclosporina, metilprednisona y factor estimulador de colonias, sin grupo comparador, mientras que la pregunta PICO del presente dictamen tiene como intervención a la monoterapia con globulina antitimocítica de equino.





- Chen C et al., 2006 - “[*Immunosuppressive therapy for 54 children patients with acquired severe aplastic anemia*]” (Chen et al. 2006). No fue incluido porque, por un lado, compara terapia combinada con globulina antitimocítica y ciclosporina versus ciclosporina sola, además porque el artículo está en chino.
- Tisdale J et al., 2000 - “[*High-dose cyclophosphamide in severe aplastic anaemia: a randomized trial*]” (Tisdale et al. 2000). No fue incluido porque, si bien compara ciclofosfamida (un inmunosupresor) con globulina antitimocítica, no especifica si ésta es de conejo o de caballo en ninguna parte del artículo. Dada la antigüedad del estudio, se esperaba que fuera de conejo.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Killick et al., 2016 - “[*Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia*]” (Killick et al. 2016)

Los elaboradores de la GPC publicada por Killick et al. recomiendan como tratamiento inmunosupresor estándar de primera línea en pacientes con AA el uso de GAT de origen equino en combinación con ciclosporina (Fuerza de recomendación 1, nivel de evidencia A)³. El tratamiento inmunosupresor se recomienda como primera línea en pacientes con anemia aplásica no-severa que requieren tratamiento, anemia aplásica severa o muy severa en pacientes que no presentan síndrome mielodisplásico, y anemia aplásica severa o muy severa en pacientes entre 35 y 50 años de edad (Fuerza de recomendación 1, nivel de evidencia A)².



La evidencia que respalda la recomendación del uso de GAT de origen equino como primera línea corresponde a dos ECA de fase II de la comparación con GAT de conejo publicado por Marsh et al. en el 2012 (Marsh et al. 2012) y Scheinberg et al., 2011 (Scheinberg et al. 2011). Estos han sido graduados por los elaboradores de la GPC como de alta calidad, aunque luego de la presente revisión se observa que esta es en realidad de calidad metodológica moderada a baja.

Adicionalmente, cabe mencionar que los elaboradores de la GPC no mencionan globulina antitimocítica de conejo dentro de las recomendaciones de tratamiento inmunosupresor de primera línea, ni dentro de ninguna de las recomendaciones gradadas. La mencionan únicamente en los párrafos donde se menciona el

³ La fuerza de recomendación 1 quiere decir que se trata de una recomendación fuerte, lo que quiere decir que hay un buen nivel de confianza por parte del equipo elaborador en que el beneficio de la intervención es superior al daño. El nivel de evidencia A quiere decir que se trata de evidencia de alta calidad, donde estudios futuros tienen muy poca probabilidad de cambiar la confianza en el efecto estimado.



tratamiento inmunosupresor y especifican que es una alternativa factible en pacientes que no han presentado respuesta o han recaído luego de un primer curso de GAT de origen equino o si los pacientes no son elegibles para trasplante de células hematopoyéticas de donante no-relacionado. Con ello, se entiende que no es considerada como primera línea de tratamiento. De manera similar, no menciona otros tratamientos inmunosupresores dentro de las recomendaciones, solo hace referencia a estos tratamientos en un párrafo en el que habla de los inmunosupresores que han sido utilizados históricamente en AA. Aquí menciona que micofenolato mofetil, sirolimus, corticosteroides y ciclofosfamida no están recomendados en el tratamiento de AA, aunque, como se mencionó, no se trata de recomendaciones gradadas, sino parte de los párrafos explicativos de la GPC.



Las recomendaciones se gradaron siguiendo los lineamientos de la herramienta GRADE⁴, la cual es una herramienta estandarizada y ampliamente utilizada en el desarrollo de GPC. Con respecto a ello, cabe aclarar que en la GPC no se empleó toda la metodología GRADE sino únicamente la nomenclatura que esta utiliza en términos de niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones. El grupo elaborador de la GPC estuvo compuesto por representantes de médicos expertos en anemia aplásica del Reino Unido, y el manuscrito fue revisado por el *British Committee for Standards in Haematology (BCSH) Haemato-Oncology Task Force*, *BCSH Executive Committee* y la junta de *British Society of Haematology (BSH)*.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC por Killick et al. de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, en primer lugar, en la metodología de la GPC se menciona que se llevó a cabo una revisión de la literatura publicada en MEDLINE y PubMed hasta diciembre del 2014, pero no se especifica si se trató de una revisión sistemática, ni dan mayores detalles al respecto. En relación a los criterios para seleccionar la evidencia, estos no se describen con claridad. Los elaboradores de la GPC se limitan a mencionar que se realizó una búsqueda en las bases de datos mencionadas bajo el término "anemia aplásica". Por otra parte, las fortalezas y debilidades del conjunto de la evidencia no se encuentran claramente descritas, solo se cuenta con la gradación de acuerdo a la nomenclatura de la herramienta GRADE, como se mencionó anteriormente. Los métodos para formular las recomendaciones no se encuentran descritos en la GPC y no se especifica si se consideraron tanto los beneficios como los efectos secundarios y los riesgos.

Adicionalmente, se han encontrado ciertas inconsistencias a lo largo de la GPC con relación al tratamiento inmunosupresor. Así, mientras que las recomendaciones gradadas especifican lo mencionado previamente, en los párrafos donde se desarrolla

⁴ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.



acerca de las recomendaciones, la GPC menciona que las indicaciones para el uso de GAT de equino son:

- Pacientes con anemia aplásica no severa que son dependientes de transfusiones, presentan sangrado, infecciones o por un tema de estilo de vida (actividades).
- Pacientes con anemia aplásica severa o muy severa en ausencia de un hermano compatible para trasplante alogénico.
- Pacientes con anemia aplásica severa o muy severa entre 35 y 50 años de edad

Además, en la Figura 1 de la GPC se muestra el algoritmo de tratamiento, de acuerdo con el cual la única alternativa de primera línea para los pacientes mayores de 50 años es la GAT de origen equino. Esto se contradice tanto con las recomendaciones gradadas como con lo descrito en los párrafos donde se desarrolla acerca de las recomendaciones.



El análisis realizado utilizando el dominio III del instrumento AGREE II y las observaciones de inconsistencias entre las recomendaciones gradadas, el algoritmo graficado y los párrafos explicativos de la GPC, muestran que se trata de una GPC de baja calidad. No obstante, se rescata que se empleó una metodología estándar para la gradación de las recomendaciones y que incluye evidencia, aunque de bajo nivel, que apoya el uso de GAT de origen equino frente a la de conejo. La GPC responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar en la medida en que se refiere a tratamiento inmunosupresor de primera línea en la población específica de la PICO (i.e., pacientes con anemia aplásica severa), haciendo la salvedad de que la GPC se circunscribe al tratamiento de adultos, sin incluir a la población pediátrica y que, además, la recomendación *per se* no menciona la condición de no tributario a trasplante, aunque si lo menciona en el párrafo de desarrollo de las recomendaciones. Así, esta GPC recomienda como primera línea de tratamiento inmunosupresor solamente el uso de GAT de equino.



Sub unidad de atención integral especializada del paciente de trasplante de progenitores hematopoyéticos (Ministerio de Salud del Perú) 2015 - “Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Aplasia Medular” (Ministerio de Salud del Perú 2015)

La GPC del Ministerio de Salud (MINSA) recomienda que el tratamiento inmunosupresor como primera línea debe ofrecerse únicamente a pacientes menores de 18 años con AA severa o muy severa que no cuentan con un donante hermano HLA idéntico para trasplante alogénico (Nivel de evidencia IIb⁵, Recomendación B⁶).

⁵ Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorizado.

En estos casos, el tratamiento inmunosupresor de elección es la terapia triple con GAT de conejo o caballo, ciclosporina A y corticoterapia. El tratamiento de elección no presenta gradación.

Cabe mencionar que la GPC no presenta una metodología explícita, por lo que no se conoce qué sistema se ha usado para la gradación de las recomendaciones. Se muestra únicamente en el Anexo 1 de la GPC un cuadro con la clasificación de los niveles de evidencia (I, IIa, IIb, III y IV), y un cuadro con los grados de recomendación (A, B y C). Asimismo, no menciona explícitamente la evidencia detrás de las recomendaciones.

De relevancia para la pregunta PICO, la guía de referencia para la práctica clínica del MINSA recomienda dentro de la terapia inmunosupresora de primera línea en pacientes no tributarios a trasplante, tanto la GAT de equino como la de conejo, al mismo nivel, y en conjunto con ciclosporina y corticoides. Esta recomendación responde a la pregunta PICO del dictamen; sin embargo, hay que considerar que no se trata de una GPC que ha surgido de una búsqueda sistemática de la literatura disponible a la fecha, sino que más bien considera las opciones dentro del contexto específico del MINSA.

Sociedad Argentina de Hematología 2015 - "Guías de diagnóstico y tratamiento" (Sociedad Argentina de Hematología 2015)

Los elaboradores de la GPC Argentina indican el uso de tratamiento inmunosupresor combinado con GAT (ya sea de equino o de conejo), ciclosporina y metilprednisolona. Además, menciona que, a la fecha de elaboración de la GPC, en Argentina no se comercializaba GAT de origen equino a pesar de ser el tratamiento de elección por haber mostrado superioridad en un estudio comparativo frente a la de conejo. El tratamiento inmunosupresor está indicado por los elaboradores de la GPC en pacientes no tributarios a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o que no cuenten con un donante histoiéntico relacionado.

Con respecto a la GPC, cabe mencionar que se trata de una guía de referencia para el tratamiento dentro de Argentina, con lo cual se consideran principalmente los medicamentos disponibles en dicho contexto. En línea con ello, no es producto de una revisión sistemática de la literatura disponible, ni muestra ningún tipo de metodología. Tampoco presenta recomendaciones gradadas, ni la evidencia que respalda sus indicaciones. Cabe mencionar que en el documento los elaboradores de la GPC agradecen a una serie de compañías farmacéuticas por el apoyo brindado en la elaboración de la GPC, aunque no especifican a qué tipo de apoyo se refiere.

La GPC responde a la pregunta PICO al recomendar tratamiento inmunosupresor triple como primera línea en pacientes no tributarios a trasplante, que es el caso de la

⁶ Requiere de estudios clínicos controlados no aleatorizados.

población de interés del presente dictamen. Dentro del tratamiento recomendado se incluye la GAT de equino, al mismo nivel que la de conejo, aunque la GPC hace la salvedad de que la de equino es la de elección, pero que no se usa en Argentina por no encontrarse disponible (al menos a la fecha de elaboración de la GPC, 2015). La GPC brinda información sobre el estándar de tratamiento en Argentina; sin embargo, es importante considerar que sus recomendaciones no parten de una revisión sistemática de la literatura, por lo que no están basadas en evidencia proveniente de estudios, sino más bien de la práctica clínica en dicho país.

Red Asistencial Rebagliati 2011 - “Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular” (Red Asistencial Rebagliati 2011)

La GPC de la Red Asistencial Rebagliati es una guía de referencia para la práctica clínica en el departamento de hematología de dicha red. En este sentido, la GPC no se basa en una revisión sistemática de la literatura, sino se limita a brindar guía en base a las alternativas de tratamiento estándar en EsSalud.

Con respecto a la GPC, cabe mencionar también que presenta casi la misma información que la GPC del MINSA del 2015, utiliza el mismo sistema de gradación, y esta presentada de la misma manera. A pesar de ello, en la GPC del MINSA (2015) no se especifica que se trate de una adopción o adaptación de la GPC de la Red Asistencial Rebagliati (2011).

Los elaboradores de la GPC del Rebagliati recomiendan tratamiento inmunosupresor como primera línea (Nivel de evidencia IIb⁷, Recomendación B⁸) en pacientes mayores de 40 años con aplasia medular grave o muy grave; menores de 40 años con aplasia medular grave o muy grave sin hermano/a con HLA idéntico disponible, y mayores de 18 años con aplasia medular menos grave con requerimientos transfusionales y/o infecciones graves o de repetición. El esquema de tratamiento inmunosupresor recomendado es la terapia triple con GAT de origen equino, ciclosporina y metilprednisona. Como segunda línea, tras la ausencia de respuesta con GAT de origen equino, se recomienda la GAT de conejo (Nivel de evidencia I⁹, Recomendación A¹⁰)

Con respecto a la GAT de origen equino, es importante resaltar que, si bien esta se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, está indicada para uso durante el trasplante y no como parte del esquema inmunosupresor mencionado.

Rama de Hemato-Oncología, Sociedad Chilena de Pediatría, Sociedad Chilena de Hematología 2011 - “Protocolo de Anemia Aplásica” (Sociedad Chilena de Hematología 2011)

⁷ Evidencia obtenida de al menos un ensayo controlado aleatorizado.

⁸ Requiere de estudios clínicos controlados no aleatorizados.

⁹ Evidencia obtenida de ensayos controlados aleatorizados.

¹⁰ Requiere al menos un estudio controlado y aleatorizado.



Se trata de un protocolo de referencia para la práctica clínica en Chile, específicamente para el tratamiento de anemia aplásica en la población pediátrica. De acuerdo con el protocolo chileno, el tratamiento inmunosupresor corresponde a la terapia combinada de timoglobulina (i.e., GAT de conejo), ciclosporina y metilprednisolona. El tratamiento inmunosupresor mencionado se brinda a pacientes que no cuentan con donante hermano o familiar HLA idéntico, según el protocolo.

Este documento no corresponde a una GPC, sin embargo, ha sido incluido como referencia brindada por los especialistas y como información sobre el estándar de tratamiento en Chile. Cabe resaltar que el protocolo no ha sido realizado en base a una revisión sistemática de la literatura ni propone recomendaciones gradadas.

Barone et al., 2015 - “*Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP)*” (Barone et al. 2015)



Los elaboradores de la GPC de AIEOP recomiendan como tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos con AA que no cuentan con familiar donante compatible el uso de terapia inmunosupresora combinada de globulina antitimocítica y ciclosporina (Nivel de evidencia II¹¹, Fuerza de la recomendación 8.5¹², nivel de consenso B¹³). Además, recomiendan el uso de GAT de origen equino por encima de la de conejo, indicando que la de conejo debe usarse únicamente cuando la de equino no se encuentra disponible.

La evidencia que respalda la recomendación del uso de GAT de equino corresponde a un ensayo de fase II de la comparación entre GAT de equino y GAT de conejo (Scheinberg et al. 2011) que se encuentra descrito en el presente dictamen y un estudio de cohorte no incluido. Brevemente, el ECA de fase II reporta similar eficacia de GAT de equino y de conejo en términos de respuesta



La metodología utilizada en la elaboración de la GPC corresponde a una metodología creada por la AIEOP en base a recomendaciones publicadas en italiano en artículos no indizados. El grupo elaborador de esta GPC es el *Marrow Failure Syndrome Group* (MFSG), un grupo de expertos que realizaron documentos de recomendación (pre-guías) en el 2006 y el 2012, los cuales han sido actualizados para formar la presente guía. Para las pre-guías, los expertos extrajeron evidencia de una búsqueda de la literatura en la base de datos de Medline entre 1971 y 2014.

¹¹ El nivel de evidencia II corresponde a ECAs con bajo valor estadístico. Existen 5 niveles de evidencia en la escala de la AIEOP, donde I es la evidencia más fuerte y V la más débil.

¹² La fuerza de consenso se cuantificó en una escala del 1 al 9, donde 1 corresponde a no consenso y 9 a consenso total en referencia a la necesidad de la práctica y si ésta es apropiada.

¹³ El nivel de consenso B corresponde a consenso moderado, con una varianza menor a 1 desviación estándar por debajo de la media.



De acuerdo con la GPC, el sistema de gradación de las recomendaciones se encuentra especificado en el material suplementario, pero no se cuenta con acceso libre a dicho material por lo que no ha podido ser revisado y evaluado. No obstante, se ha encontrado en una GPC del mismo grupo para el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática una descripción más detallada de los métodos empleados para la elaboración de sus guías, de donde se ha podido obtener la interpretación de los niveles de evidencia y el nivel de consenso, aunque no se presentó información con respecto a la fuerza de la recomendación.

La GPC responde a la pregunta PICO de interés del dictamen en la medida en que recomienda el uso de GAT de equino por encima de la de conejo en el tratamiento de pacientes con AA, que es una de las comparaciones de interés. Cabe mencionar que la recomendación es específica para la población pediátrica y no explicita el grado de severidad de la enfermedad. No obstante, la evidencia que la respalda incluye a pacientes con AA severa entre 2 y 77 años. La especificidad de la recomendación se debe a que la GPC se encuentra centrada en la población pediátrica.



ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Scheinberg et al., 2011 – “A randomized trial of horse versus rabbit antithymocyte globulin in severe acquired aplastic anemia” (Scheinberg et al. 2011)

El artículo por Scheinberg et al. surge de un ensayo clínico aleatorizado de fase II y etiqueta abierta con registro en *clinicaltrials.gov* NCT00260689 que tuvo como objetivo evaluar la comparación entre tres terapias inmunosupresoras: GAT de equino más ciclosporina, GAT de conejo más ciclosporina o alemtuzumab. Así, de acuerdo al diseño descrito en *clinicaltrials.gov*, los pacientes fueron aleatorizados inicialmente a los tres brazos mencionados, pero tres años luego del inicio del reclutamiento, el brazo de alemtuzumab se cerró por falta de eficacia. Esto se muestra también en el material suplementario del artículo por Scheinberg et al., donde se menciona que en el diseño original del estudio la aleatorización se llevó a cabo para los tres grupos mencionados, pero que luego de la aleatorización de 16 pacientes al grupo con alemtuzumab, la Junta de Datos de Seguridad y Monitoreo (i.e., comité externo regulador) recomendó que se descontinuara el reclutamiento para dicho brazo de estudio debido a una baja tasa de respuesta y muertes tempranas. Frente a ello, los investigadores decidieron mantener únicamente los brazos de GAT de equino y GAT de conejo. Esta variación en el diseño con respecto al diseño original quiere decir que la aleatorización se ha llevado a cabo por un tiempo en tres brazos y el resto en dos brazos (estos últimos son los reportados en el artículo), lo cual para el momento del análisis implica una ruptura de la aleatorización con lo que se pierde el objetivo de la misma de asegurar que los grupos de comparación sean homogéneos entre sí, tanto para las variables medidas como para las no medidas.





Para el ensayo se reclutaron pacientes mayores de dos años con AA severa entre diciembre del 2005 y julio del 2010 en el Centro de Investigación Clínica Mark O. Hatfield del Instituto Nacional de Salud en Bethesda, Maryland. Los pacientes recibieron GAT de equino o GAT de conejo, ambos en combinación con ciclosporina. Al sexto mes de tratamiento, los pacientes respondedores en el grupo que recibió GAT de equino fueron disminuyendo progresivamente sus dosis de ciclosporina durante los siguientes 18 meses, mientras que los respondedores al sexto mes en el grupo que recibió GAT de conejo descontinuaron el uso de ciclosporina. Esta diferencia se debió a que, por un lado, la práctica clínica estándar en el Centro de Investigación Clínica Mark O. Hatfield es descontinuar el uso de ciclosporina a los 6 meses en pacientes respondedores y, por otro lado, a partir del 2003 se implementó la disminución progresiva de las dosis en aquellos que respondiesen a GAT de equino con la finalidad de probar su efectividad en la prevención de recaídas. Lo mencionado lleva a una diferencia en el tratamiento entre los brazos de estudio, donde el grupo con GAT de equino recibe por mayor tiempo una terapia combinada con otros inmunosupresores. Con ello hay un desbalance en el tratamiento entre los grupos que puede llevar a error en los estimados de asociación para las evaluaciones posteriores a los seis meses.



El desenlace primario del ensayo fue respuesta hematológica al sexto mes de tratamiento definida como incumplimiento de los criterios para la determinación de AA severa. Los desenlaces secundarios incluyeron recuperación hematológica, recaída y tasa de respuesta a los tres y 12 meses, evolución clonal a mielodisplasia y sobrevida global. Recaída se definió como la necesidad de tratamiento inmunosupresor adicional (ciclosporina u otro curso de GAT) por niveles bajos de parámetros sanguíneos.



El artículo reporta, por un lado, que el tamaño muestral se calculó para una tasa de respuesta al sexto mes (desenlace primario) de 60 % con GAT de origen equino. Sin embargo, posteriormente se menciona que se necesitarían 60 pacientes por grupo para detectar una diferencia de 25 % entre grupos para el desenlace primario, considerando un poder estadístico de 80 %, un nivel de significancia de 5 % para una prueba de dos colas, un diseño secuencial de grupos y un análisis interino a realizarse cuando la mitad de los participantes estimados se hubiesen enrolado en el estudio. Con lo que no queda claro en base a qué se calculó finalmente el tamaño muestral.

Con respecto al análisis estadístico, en la sección metodológica del material suplementario se describe el uso de una prueba T de Student para dos proporciones para la comparación de las tasas de respuesta entre los brazos de tratamiento (desenlace primario). Para la evaluación del tiempo a evento se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Los desenlaces evaluados fueron sobrevida global, tiempo hasta recaída y tiempo hasta evolución. Los valores p reportados para las comparaciones entre los brazos de estudio corresponden a la prueba *Log-rank*. El nivel de significancia utilizado para el desenlace primario fue de 0.047 dada la corrección de O'Brien Fleming para un análisis interino. Para los

desenlaces secundarios se mantuvo el nivel de significancia de 0.05. Los análisis se llevaron a cabo en la población por intención a tratar.

Se enrolaron 60 pacientes en cada grupo (i.e., GAT equino y GAT conejo). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 839 días (rango: 2-1852). A considerar para el presente dictamen preliminar se muestran los resultados de los desenlaces de relevancia clínica de acuerdo con lo especificado en la pregunta PICO. Adicionalmente se muestran los resultados de respuesta hematológica (desenlace primario del ensayo) ya que es el desenlace principal del estudio y se ha encontrado que dicha respuesta se correlaciona con la sobrevida global (Rosenfeld et al. 2003), aunque no ha sido validada como subrogado de la misma.

Sobrevida global

La sobrevida global se reporta a los tres años de seguimiento, donde se observa una diferencia reportada por los investigadores como estadísticamente significativa ($p=0.04$) entre los pacientes que recibieron GAT de equino (96 %, IC95 %: 90-100) y los que recibieron GAT de conejo 76 % (IC95 %: 61-95). Sin embargo, dado que se llevaron a cabo comparaciones múltiples por la evaluación de múltiples desenlaces, sin mencionar el uso de un modelo jerárquico, se debe aplicar la corrección del nivel de significancia utilizado (de 0.05 a 0.008, por las 6 variables evaluadas). Con ello se tiene que la diferencia en sobrevida global entre los grupos a los tres años no es estadísticamente significativa.

Requerimiento transfusional

En el ensayo no se evaluó el requerimiento transfusional.

Eventos adversos

En total, se presentaron menos eventos adversos serios en el grupo que recibió GAT de equino que en el que recibió GAT de conejo (64 vs 74 eventos), aunque la data reportada no permite conocer si se trata de una diferencia estadísticamente significativa. Los eventos adversos serios más frecuentes en el grupo que recibió GAT de equino fueron la fiebre neutropénica con cultivo negativo (23) y la fiebre neutropénica con cultivo positivo (17). Estos fueron también los más frecuentes en el grupo que recibió GAT de conejo (16 y 14, respectivamente). En general, las infecciones fueron los eventos adversos serios más frecuentes en ambos grupos, presentándose un total de casos de infección de 52 en los pacientes que recibieron GAT de equino y 51 en los que recibieron GAT de conejo.

No fue posible calcular el riesgo relativo (RR) de sufrir un evento adverso serio ya que no se reporta el número de pacientes que presentaron un evento adverso serio sino solo el total de eventos adversos serios registrados.





Respuesta hematológica

A los seis meses, 68 % (IC95 %: 56 % - 80 %) de los pacientes en el grupo que recibió GAT de equino presentaron respuesta hematológica, en comparación con 37 % (IC95%: 24 % - 49 %) en el grupo que recibió GAT de conejo ($p < 0.001$). Al aplicar la corrección del alfa se mantiene la significancia estadística.

La incidencia acumulada de recaída a los tres años no se mostró estadísticamente diferente ($p = 0.35$) entre los grupos, siendo 28 % (IC95 %: 9 % - 43 %) para GAT de equino y 11 % (IC95 %: 0 % - 25 %) para GAT de conejo.

Como se mencionó anteriormente, a la fecha se ha estudiado la correlación entre la respuesta hematológica y la sobrevida global. El estudio de correlación identificado reporta una asociación entre la presencia de respuesta hematológica a los tres meses y la sobrevida a los cinco años (Rosenfeld et al. 2003). No obstante, este estudio de correlación no cumple con los criterios para validación como desenlace subrogado, descritos previamente en los dictámenes metodológicos del IETSI (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictámenes.html). Por lo que se concluye que, a la fecha, la respuesta hematológica no ha sido validada como desenlace subrogado de los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como la sobrevida global o la calidad de vida. Sin embargo, los resultados de este parámetro se describen como información adicional por tratarse del desenlace primario del ensayo y para aclarar la mención en el artículo por Scheinberg et al., de la correlación con la sobrevida global.



Análisis crítico:

El ensayo por Scheinberg et al., responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen al comparar el uso de GAT de equino con GAT de conejo, ambas en combinación con ciclosporina, como tratamiento inmunosupresor de primera línea de pacientes con AA severa. La principal limitación del ensayo es la ruptura de la aleatorización dada por la discontinuación del reclutamiento en uno de los brazos originales (pasaron de tres brazos a dos), bajo la cual ya no es posible asegurar que los brazos de estudio analizados y reportados (i.e., GAT de equino y GAT de conejo) son homogéneos y por lo tanto los estimados se encuentran sujetos a factores de confusión. Esta limitación afecta entonces la validez interna del estudio y reduce la confianza en los estimados reportados, por lo que estos deben ser interpretados con cautela. Adicionalmente, se debe considerar la diferenciación en el tratamiento en cuanto a la discontinuación de ciclosporina mencionada previamente, la cual podría implicar un mejor resultado en términos de eficacia para el grupo de pacientes que recibió GAT de equino con respecto al grupo con GAT de conejo.

Con respecto a la eficacia, se tiene que el ensayo de fase II muestra que GAT de equino presenta similar eficacia en términos de SG que GAT de conejo, donde si bien se observa una tendencia a una mayor probabilidad de sobrevida a los tres años en el





grupo con GAT de equino (96 % vs 76 %), esta diferencia no alcanza la significancia estadística luego de la corrección del alfa correspondiente a las múltiples comparaciones realizadas. Dado que la diferencia entre los grupos tiene una magnitud de 20 puntos porcentuales, se esperaría que aún frente a las limitaciones de validez interna mencionadas, GAT de equino ofrezca similar SG a GAT de conejo en la población estudiada. Adicionalmente, la respuesta hematológica se observó significativamente mayor en los pacientes que recibieron GAT de equino (68 % vs 37 %), aún luego de la aplicación de la corrección del alfa. Si bien este desenlace no ha sido validado como subrogado de SG bajo los criterios de validación descritos previamente en los dictámenes metodológicos del IETSI, se ha encontrado una correlación entre la respuesta hematológica y la sobrevida a cinco años que sería importante confirmar con el estudio de validación correspondiente.



Finalmente, el reporte de eventos adversos serios muestra una menor frecuencia total de eventos en el grupo que recibió GAT de equino, a pesar de que dicho grupo recibió ciclosporina por más tiempo, aunque no ha sido posible calcular el RR de sufrir un evento adverso serio por ausencia de los datos necesarios. En conjunto, el ensayo sugiere que GAT de equino y GAT de conejo presentan similar eficacia, con una tendencia de GAT de equino a un mejor perfil de seguridad.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de GAT de equino en comparación con GAT de conejo en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa que no son tributarios a trasplante. La pregunta PICO se validó originalmente para comparar GAT de origen equino como monoterapia con las alternativas de terapia inmunosupresora disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (i.e. ciclosporina, micofenolato, danazol). Sin embargo, luego de revisar la literatura científica, específicamente las GPC internacionales y locales, se observó que el estándar de tratamiento inmunosupresor de primera línea es por lo general GAT de cualquier origen en combinación con ciclosporina (CsA). Frente a ello, se propuso reformular el enfoque del presente dictamen para la comparación entre GAT de origen equino y GAT de conejo, ambas en combinación con ciclosporina.

La evidencia central para responder a la pregunta PICO del presente dictamen proviene de un ECA de fase II (Scheinberg et al. 2011) que compara GAT de equino con GAT de conejo, ambas en combinación con CsA. Adicionalmente, se cuenta con GPC internacionales y locales, tanto en la población adulta como en la pediátrica (Barone et al. 2015; Sociedad Chilena de Hematología 2011; Sociedad Argentina de Hematología 2015; Ministerio de Salud del Perú 2015; Red Asistencial Rebagliati 2011; Killick et al. 2016). No se identificaron ETS que evaluaran el uso de GAT de equino.

Las GPC incluidas en el presente dictamen son consistentes en recomendar el uso de GAT como terapia inmunosupresora de primera línea de pacientes con AA severa que no son tributarios a trasplante. Por lo general, las GPC recomiendan GAT de equino o conejo indistintamente en terapia combinada con ciclosporina A o terapia triple con ciclosporina A y corticoides. De las seis GPC incluidas, tres recomiendan GAT de caballo (equino) como primera línea. La GPC británica del 2016 no menciona GAT de conejo. La GPC del Rebagliati del 2011 recomienda GAT de equino, a pesar de que no está indicada como primera línea de tratamiento inmunosupresor en el Petitorio Farmacológico de EsSalud y la GPC italiana del 2015 recomienda GAT de equino por encima de la de conejo. La evidencia detrás de las recomendaciones, en los casos de la tres GPC que recomiendan GAT equina, incluyeron el ECA de fase II por Scheinberg et al., 2011 descrito y analizado en el presente dictamen preliminar y un análisis retrospectivo por Marsh et al., 2012.

El ECA de fase II por Scheinberg et al., 2011 tuvo como objetivo la comparación entre GAT de equino en combinación con ciclosporina y GAT de conejo también en combinación con ciclosporina en pacientes con AA severa mayores de dos años de edad. Dicho ensayo muestra ciertas limitaciones que afectan la validez interna del mismo, principalmente una ruptura de la aleatorización dada por la discontinuación del reclutamiento en uno de los brazos del estudio original y la disparidad en el tratamiento recibido. A pesar de estas, se valoran los resultados presentados por los



investigadores, donde se observa que GAT de equino y GAT de conejo muestran eficacia similar en términos de SG a tres años (96 %, IC95 %: 90 - 100 vs 76 %, IC95 %: 61 - 95). Aunque los investigadores reportaron que la diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.04$) a favor de GAT de equino, al aplicar la corrección del alfa correspondiente a las múltiples comparaciones de acuerdo con el diseño del estudio, esta diferencia perdió significancia. Además, es importante considerar que, bajo las limitaciones a la validez interna mencionada, y la marginalidad del valor p reportado, la asociación tiene baja confiabilidad. Con lo que la conclusión más conservadora sería que los tratamientos muestran similares beneficios en cuanto a SG a tres años.



En el ensayo se reporta también una mayor frecuencia de respuesta hematológica (68 % vs 37%) que aún luego de la corrección del alfa mantuvo la significancia estadística. Dicho parámetro no ha sido incluido como desenlace de relevancia clínica en la pregunta PICO debido a que a la fecha no se ha llevado a cabo un estudio de validación de este como subrogado de SG o calidad de vida de acuerdo a los estándares descritos previamente en dictámenes metodológicos del IETSI. Sin embargo, ha sido considerado dentro de los resultados dado que se trata del desenlace principal del estudio, utilizando como respaldo un estudio de correlación entre dicho parámetro y la SG (Rosenfeld et al. 2003). En dicho estudio se observa que la respuesta hematológica a los tres meses se correlaciona con la SG a cinco años, donde la sobrevida de los respondedores fue de 86 %, mientras que la sobrevida de los no respondedores fue de 40 % ($p<0.001$). No obstante, se requiere de un estudio de validación apropiado para que la respuesta hematológica sea considerada un desenlace subrogado de la SG por lo que los resultados mencionados son referenciales.



Finalmente, el reporte de eventos adversos serios muestra una menor frecuencia total de eventos en el grupo que recibió GAT de equino, aunque no ha sido posible calcular el RR de sufrir un evento adverso por ausencia de los datos necesarios. En conjunto, el ensayo sugiere que GAT de equino y GAT de conejo presentan similar eficacia, con una tendencia de GAT de equino a un mejor perfil de seguridad.

El ensayo por Scheinberg et al. responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen al comparar el uso de GAT de equino con GAT de conejo, ambas en combinación con ciclosporina, en el tratamiento inmunosupresor de primera línea de pacientes con AA severa. En este se evidencia que GAT de equino es similar a GAT de conejo en términos de sobrevida global y que ambos presentan un perfil de seguridad similar. Esto está en línea con la mayoría de GPC identificadas, donde además tres de seis recomiendan GAT de equino como primera línea. Frente a ello toma relevancia el costo de los tratamientos comparados. Así, se tiene que el ciclo de tratamiento con GAT de equino es menos costoso que el ciclo de tratamiento con GAT de conejo, con lo cual su uso supondría a la institución un ahorro por ciclo en medicamentos entre S/ 3,300 y S/ 42,660 por paciente entre 8 kg y 90 kg.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de GAT de equino en comparación con GAT de conejo, ambos en combinación con ciclosporina, en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa que no son tributarios a trasplante.
- La evidencia central para responder a la pregunta PICO del presente dictamen proviene de un ECA de fase II que compara GAT de equino con GAT de conejo, ambas en combinación con ciclosporina y seis GPC internacionales y locales tanto en la población adulta como en la pediátrica.
- Las GPC incluidas (n=6) son consistentes en recomendar el uso de GAT como terapia inmunosupresora de primera línea de pacientes con AA severa que no son tributarios a trasplante. De las cuales tres recomiendan GAT de equino o conejo indistintamente y las otras tres recomiendan GAT equina por encima de GAT de conejo, y en terapia combinada con ciclosporina A o terapia triple con ciclosporina A y corticoides.
- El ensayo por Scheinberg et al. identificado responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen al comparar el uso de GAT de equino con GAT de conejo en el tratamiento inmunosupresor de primera línea de pacientes con AA severa. En este se evidencia que GAT de equino es similar a GAT de conejo en términos de SG y que ambos presentan un perfil de seguridad similar, con una tendencia a un mejor perfil por parte de GAT de equino.
- En conclusión, se tiene que, la evidencia comparativa disponible a la fecha sobre GAT de equino y GAT de conejo proviene de un ECA fase II de calidad moderada, el cual reporta que no hay diferencias en eficacia en términos de SG, ni en el perfil de seguridad entre los medicamentos evaluados. Si bien la evidencia es de calidad moderada, los resultados de una diferencia en 20 puntos porcentuales en la SG a favor de GAT de equino sugieren que, aún en presencia de limitaciones a la validez interna, es probable que GAT de equino sea al menos tan beneficioso como GAT de conejo en términos de SG. Adicionalmente, ambas alternativas terapéuticas son globulinas antitímocíticas, por lo que comparten el mismo mecanismo de acción. Por lo tanto, no se esperaría que estudios posteriores muestren resultados contrarios.
- Frente a la ausencia de diferencias en eficacia y seguridad entre los fármacos evaluados, cobra relevancia para la toma de decisión el costo de las tecnologías y la inversión que estas representan para la institución. Así, se tiene que, el tratamiento con globulina de origen equino tiene un costo menor al de globulina



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 033-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE GLOBULINA ANTITIMOCÍTICA DE ORIGEN EQUINO EN COMBINACIÓN CON CICLOSPORINA Y
CORTICOIDE EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA SEVERA, SIN TRATAMIENTO PREVIO, NO TRIBUTARIOS A
TRASPLANTE O POSTRASPLANTADOS NO TRIBUTARIOS A SEGUNDO TRASPLANTE

de conejo, con lo cual su uso supondría a la institución un ahorro entre S/ 3,300 y S/ 42,660 por paciente entre 8 kg y 90 kg, respectivamente.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), aprueba el uso de globulina antitimocítica de origen equino como terapia inmunosupresora de primera línea en el tratamiento de anemia aplásica severa en pacientes no tributarios a trasplante, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo o al cambio en el mercado peruano de los costos de los productos farmacéuticos comparados.



VII. RECOMENDACIONES

En el marco del Plan de Armonización del Petitorio Farmacológico de EsSalud al PNUME y de la aprobación del uso de globulina antitimocítica de origen equino como terapia inmunosupresora de primera línea en el tratamiento de anemia aplásica severa en pacientes no tributarios a trasplante, se recomienda excluir el producto farmacéutico globulina antitimocítica de origen de conejo (timoglulina) 25 mg AM (SAP 010700046) para el tratamiento de anemia aplásica severa en primera línea del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Se recomienda a los especialistas llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del uso de globulina antitimocítica de origen equino en el tratamiento inmunosupresor de primera línea en pacientes con anemia aplásica severa, y reportar dichos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, así como al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

1. Hemograma para evaluar respuesta hematológica a los tres meses post tratamiento inmunosupresor y meses.
2. Hoja de reporte de sospecha de reacción adversa.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Afable, Manuel G., Mohammed Shaik, Yuka Sugimoto, Paul Elson, Michael Clemente, Hideki Makishima, Mikkael A. Sekeres, et al. 2011. "Efficacy of Rabbit Anti-Thymocyte Globulin in Severe Aplastic Anemia." *Haematologica* 96 (9): 1269–75. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.042622>.

Barone, Angelica, Annunziata Lucarelli, Daniela Onofrillo, Federico Verzegnassi, Sonia Bonanomi, Simone Cesaro, Francesca Fioredda, et al. 2015. "Diagnosis and Management of Acquired Aplastic Anemia in Childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP)." *Blood Cells, Molecules & Diseases* 55 (1): 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.03.007>.

Camitta, B. M., J. M. Rapoport, R. Parkman, and D. G. Nathan. 1975. "Selection of Patients for Bone Marrow Transplantation in Severe Aplastic Anemia." *Blood* 45 (3): 355–63.



Champlin, R., W. Ho, and R. P. Gale. 1983. "Antithymocyte Globulin Treatment in Patients with Aplastic Anemia: A Prospective Randomized Trial." *The New England Journal of Medicine* 308 (3): 113–18. <https://doi.org/10.1056/NEJM198301203080301>.

Chen, Chun, Jian-pei Fang, Shao-liang Huang, and Feng-yi Zhong. 2006. "[Immunosuppressive therapy for 54 children patients with acquired severe aplastic anemia]." *Zhonghua Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Pediatrics* 44 (11): 841–44.

Cosimi, A. B., C. Peters, D. Harmon, and L. Ellman. 1982. "Treatment of Severe Aplastic Anemia with a Prolonged Course of Anti-Thymocyte Globulin." *Transplantation Proceedings* 14 (4): 761–64.



Dinçol, Günçağ, Melih Aktan, Reyhan Diz-Küçükkaya, Selim Yavuz, Meliha Nağacı, Sükrü Öztürk, Sükrü Palanduz, Oner Doğan, and Mehmet Ağan. 2007. "Treatment of Acquired Severe Aplastic Anemia with Antilymphocyte Globulin, Cyclosporin A, Methyprednisolone, and Granulocyte Colony-Stimulating Factor." *American Journal of Hematology* 82 (9): 783–86. <https://doi.org/10.1002/ajh.20954>.

Hamerschlak, Nelson, Eliane Maluf, Ricardo Pasquini, José Eluf-Neto, Frederico Rafael Moreira, Alexandre Biasi Cavalcanti, Iria Ruriko Okano, et al. 2005. "Incidence of Aplastic Anemia and Agranulocytosis in Latin America--the LATIN Study." *Sao Paulo Medical Journal = Revista Paulista De Medicina* 123 (3): 101–4. <https://doi.org/S1516-31802005000300002>.

Kaufman, D. W., J. P. Kelly, J. M. Jurgelon, T. Anderson, S. Issaragrisil, B. E. Wiholm, N. S. Young, P. Leaverton, M. Levy, and S. Shapiro. 1996. "Drugs in the Aetiology of Agranulocytosis and Aplastic Anaemia." *European Journal of Haematology. Supplementum* 60: 23–30.

Killick, Sally B., Nick Bown, Jamie Cavenagh, Inderjeet Dokal, Theodora Foukaneli, Anita Hill, Peter Hillmen, et al. 2016. "Guidelines for the Diagnosis and Management of Adult Aplastic Anaemia." *British Journal of Haematology* 172 (2): 187–207. <https://doi.org/10.1111/bjh.13853>.

BMaluf, Eliane M. C. P., Ricardo Pasquini, Jose N. Eluf, Judith Kelly, and David W. Kaufman. 2002. "Aplastic Anemia in Brazil: Incidence and Risk Factors." *American Journal of Hematology* 71 (4): 268–74. <https://doi.org/10.1002/ajh.10232>.

Marsh, Judith C., Andrea Bacigalupo, Hubert Schrezenmeier, Andre Tichelli, Antonio M. Risitano, Jakob R. Passweg, Sally B. Killick, et al. 2012. "Prospective Study of Rabbit Antithymocyte Globulin and Cyclosporine for Aplastic Anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party." *Blood* 119 (23): 5391–96. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-407684>.

Miano, Maurizio, and Carlo Dufour. 2015. "The Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia: A Review." *International Journal of Hematology* 101 (6): 527–35. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1787-z>.

Ministerio de Salud del Perú. 2015. "Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica Para El Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular".

Red Asistencial Rebagliati. 2011. "Guía de Práctica Clínica de Aplasia Medular."

Rosenfeld, Stephen, Dean Follmann, Olga Nunez, and Neal S. Young. 2003. "Antithymocyte Globulin and Cyclosporine for Severe Aplastic Anemia: Association between Hematologic Response and Long-Term Outcome." *JAMA* 289 (9): 1130–35. <https://doi.org/10.1001/jama.289.9.1130>.

Scheinberg, Phillip, Olga Nunez, Barbara Weinstein, Priscila Scheinberg, Angélique Biancotto, Colin O. Wu, and Neal S. Young. 2011. "Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia." *The New England Journal of Medicine* 365 (5): 430–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103975>.

Scheinberg, Phillip, Olga Nunez, Colin Wu, and Neal S. Young. 2006. "Treatment of Severe Aplastic Anaemia with Combined Immunosuppression: Anti-Thymocyte Globulin, Cyclosporin and Mycophenolate Mofetil." *British Journal of Haematology* 133 (6): 606–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06085.x>.

Sociedad Argentina de Hematología. 2015. "Guías de Diagnóstico y Tratamiento."

Sociedad Chilena de Hematología. 2011. "Protocolo de Anemia Aplásica."

Tisdale, J. F., D. E. Dunn, N. Geller, M. Plante, O. Nunez, C. E. Dunbar, A. J. Barrett, T. J. Walsh, S. J. Rosenfeld, and N. S. Young. 2000. "High-Dose Cyclophosphamide in Severe Aplastic Anaemia: A Randomised Trial." *Lancet (London, England)* 356 (9241): 1554–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03126-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03126-3).

Zhang, Fengkui, Li Zhang, Liping Jing, Kang Zhou, Huijun Wang, Guangxin Peng, Yang Li, et al. 2013. "High-Dose Cyclophosphamide Compared with Antithymocyte Globulin for Treatment of Acquired Severe Aplastic Anemia." *Experimental Hematology* 41 (4): 328–34. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2013.01.001>.





IX. ANEXO

Anexo N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de globulina antitimocítica de origen equino, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del producto farmacéutico al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico o en el Anexo N° 07 de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**:

<p>Diagnóstico/ condición de salud</p>	<p>Pacientes con anemia aplásica severa sin tratamiento previo no tributarios a trasplante* o postrasplantados no tributarios a segundo trasplante</p> <p>*de acuerdo a criterios de edad, comorbilidades y disponibilidad de médula ósea para trasplante</p>
<p>Grupo etario</p>	<p>Niños y adultos</p>
<p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	<p>6 meses</p>
<p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Documentación que acredite anemia aplásica severa: <ul style="list-style-type: none"> • Biopsia de médula ósea que muestre celularidad <25% (o entre 25-50% con <30% de células hematopoyéticas residuales). • Hemograma que muestre al menos dos de las siguientes características: neutrófilos <0.5x10⁹/L, o plaquetas <20x10⁹/L, o reticulocitos <20 x 10⁹/L. 2. Descarte de anemia aplásica congénita (para pacientes menores de 30 años). 3. Ausencia de donante compatible (en caso el paciente no sea tributario a trasplante por ausencia de donante). 4. Historia clínica que muestre contraindicación a trasplante por comorbilidades (en caso el paciente presente comorbilidades que contraindiquen el trasplante). 5. Historia clínica que muestre ausencia de infección activa que contraindique el uso de globulina antitimocítica.



<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma completo con recuento de reticulocitos. 2. Biopsia y aspirado de médula ósea. 3. Estudio de Cariotipo en médula ósea. 4. Prueba de Ruptura cromosómica (DEB o mitomicina). 5. Estudio de HLA de los hermanos del paciente. 6. Serología para virus de la hepatitis B y C, Citomegalovirus, Epstein Barr virus; Varicela zoster, VIH, Herpes virus simple.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma para evaluar respuesta hematológica a los tres meses post tratamiento inmunosupresor y meses. 2. Hoja de reporte de sospecha de reacción adversa.
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reacción adversa al tratamiento.

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