



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 N°064-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG EN PACIENTES CON
APLASIA MEDULAR SEVERA, NO TRIBUTARIOS A TERAPIA TRIPLE
INMUNOSUPRESORA NI TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS
FARMACEÚTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y
OTS**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Septiembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Patricia Pimentel Álvarez – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
4. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
5. Gabriela Urpi Vidal Senmache – Médico Hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
6. Juan Navarro Cabrera – Jefe del Departamento de Hematología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins



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. Eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea. Dictamen preliminar N° 064-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Anemia Aplásica Severa
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ETP	Eltrombopag
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
GPC	Guía de Práctica Clínica
IETS	Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Colombia)
IECS	Instituto de efectividad clínica y sanitaria (Argentina)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SMC	Scottish Medicines Consortium



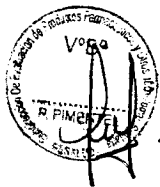
CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCION	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPETOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	9
III. METODOLOGÍA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TERMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
B. DESCRIPCION DE LA EVALUACION DE LA EVIDENCIA	13
i. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA.....	13
ii. ENSAYOS CLINICOS PUBLICADOS.....	14
iii. ENSAYOS CLINICOS NO-PUBLICADOS.....	17
iv. OTROS DOCUMENTOS ADICIONALES.....	19
V. DISCUSION	20
VI. CONCLUSIONES	23
VII. RECOMENDACIONES	25
VIII. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS.....	26
ANEXO N°1 – Condiciones de uso.....	27



quienes eltrombopag constituiría la última alternativa. En dicho contexto, el medicamento también ha adquirido una aprobación de la FDA y EMA para el tratamiento de este tipo de pacientes, a pesar de la incertidumbre acerca de su beneficio.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI, aprueba el uso de Eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año.
- En los subsiguientes meses a la publicación del presente dictamen, se evaluará la nueva evidencia publicada en la literatura internacional, y se analizarán los datos clínicos de todos aquellos pacientes que hayan recibido eltrombopag en el contexto del presente dictamen, con el fin de establecer el impacto del mismo. Esta información será tomada en cuenta para actualizar el presente dictamen al culminar su vigencia.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen responde a la solicitud de evaluación de tecnología sanitaria del uso fuera del petitorio de Eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea.

De acuerdo con la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015 (1)**, la Dra. Gabriela Vidal Senmache, a través de la Red Asistencial Rebagliati, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud con la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente con diagnóstico de aplasia medular severa, no tributaria de terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea. La paciente además falló a ciclosporina y danazol
I	Eltrombopag 50mg al día VO (podría escalar hasta 150mg/día o desescalar hasta 25mg/día VO).
C	Ciclosporina, Danazol, pero en esta paciente ya ha demostrado falla
O	Dependencia transfusional Evitar infecciones Evitar hospitalizaciones Calidad de vida

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con los hematólogos de la Red Asistencial Rebagliati, la Dra. Lourdes Aranda Gómero, el Dr. Daniel del Carpio Jayo, y el Dr. Juan Ramón Navarro con quienes se generó una pregunta PICO ajustada, para responder de manera específica a la necesidad del paciente en la solicitud y a otros con la misma condición de salud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

P	Paciente con diagnóstico de aplasia medular severa, no tributario a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea
I	Eltrombopag
C	Terapia de soporte con transfusión

O	Sobrevida global Sobrevida libre de enfermedad Calidad de vida Dependencia transfusional
---	---

B. ASPECTOS GENERALES

La trombopeytina es un factor humoral o citoquina, el cual estimula la producción de trombocitos (plaquetas), proliferación de megacariocitos de la médula ósea y por ende liberación de plaquetas en un mecanismo llamado trombopoyesis. El rol principal de las plaquetas es proveer la interacción y activación de factores de coagulación en la cascada de coagulación. Los pacientes con anemia aplásica exhiben altos niveles de trombopoyetina y pero aún así presentan trombocitopenia debido a una supresión o falla por parte de la producción de plaquetas en la médula ósea (2) (3).

Es difícil establecer la incidencia de anemia aplásica debido a la imprecisión en la correcta identificación del diagnóstico, sin embargo el Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido estima que la incidencia anual en su país es aproximadamente de dos casos por millón de habitantes. Esta incidencia varía según la región, y llega a ser dos a tres veces mayor en regiones como el sudeste asiático que en países europeos. Al ser una condición adquirida, se estipula que los factores medio-ambientales influyen más significativamente que los genéticos en la aparición de la enfermedad según la región (4).

La anemia aplásica se presenta en mayor proporción entre los 15 y 25 años, aunque existe un grupo de pacientes que tienden a desarrollarla a partir de los 60 años en adelante. Al menos dos de las series celulares deben estar comprometidas para confirmar el diagnóstico: hemoglobina menor a 10gr/dl, recuento de neutrófilos menor a $1.5 \times 10^9/L$, y recuento de plaquetas menor a $50 \times 10^9/L$ (5). Se clasifica como no-severa, severa o muy severa basado en el grado de la pancitopenia. La anemia aplásica severa (AAS) se define usualmente como celularidad medular menor al 25% con menos del 30% de células hematopoyéticas residuales y al menos dos de los siguientes criterios: recuento de neutrófilos menor a $0.5 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas menor a $20 \times 10^9/L$, y/o recuento de reticulocitos menor a $20 \times 10^9/L^3$ (4).

Las opciones de tratamiento para estos pacientes están dirigidas a corregir la hipocelularidad de la médula ósea. La mejor opción de terapia para este diagnóstico es el trasplante alogénico de hermano HLA idéntico con lo cual se ha visto respuesta positiva sin remisión en aproximadamente 90% de los casos (5). En pacientes mayores de 50 años y pacientes jóvenes que no poseen un donante hermano idéntico, la terapia inmunosupresora (TIS) con inmunoglobulina antitimocítica, ciclosporina y esteroides es también una alternativa viable estándar (4). Sin embargo de los pacientes tratados con

TIS, aproximadamente 25% a 30% de ellos no responden a la terapia y entre el 30 y 40% de los respondedores recaen tras una respuesta inicial (6).

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Eltrombopag (ETP), Revolade o Promacta (GlaxoSmithKline Inc) es un medicamento agonista del receptor de la trombopoyetina (TPOr) que promueve la diferenciación megacariocítica, la proliferación y la producción de plaquetas. 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 (2).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de Eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea.

Para la búsqueda primaria se revisó en primer lugar la información disponible por entes reguladoras y normativas de autorización comercial como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) y la Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID) en el Perú. Seguidamente, se emplearon los motores de búsqueda de los metabuscadores *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *Epistemonikos* y *Health Systems Evidence* (HSE). Asimismo, se buscó información generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido, *National Guideline Clearinghouse* (NGC) de Estados Unidos, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, *Haute Autorité de Santé* (HAS) de Francia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETS) de Colombia, el Instituto de efectividad clínica y sanitaria (IECS) de Argentina. Finalmente, se realizó una búsqueda dentro de las bases de datos Pubmed, EMBASE, y The Web of Science que a su vez fue complementada con una búsqueda en www.clinicaltrials.gov y www.clinicaltrialsregister.eu para identificar estudios primarios en proceso que no hayan sido publicados aún, tanto en Estados Unidos como en Europa.

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Términos MeSH

Anemia, Aplastic/diagnosis*
Anemia, Aplastic/therapy*
Bone Marrow/pathology
Fetal Blood/transplantation
Hematopoietic Stem Cell Transplantation*/methods
Humans
Immunosuppressive Agents/therapeutic use
Immunotherapy*/methods
Unrelated Donors




Sustancias

Immunosuppressive Agents
Eltrombopag
Revolade

Otros términos en lenguaje libre

Anemia/Anaemia
Aplastic
Immunosupresive/Immunotherapy therapy
Supportive care
Treatment
Randomized Controlled Trials/Controlled Trials/Clinical Trials

C. CRITERIOS DE elegibilidad

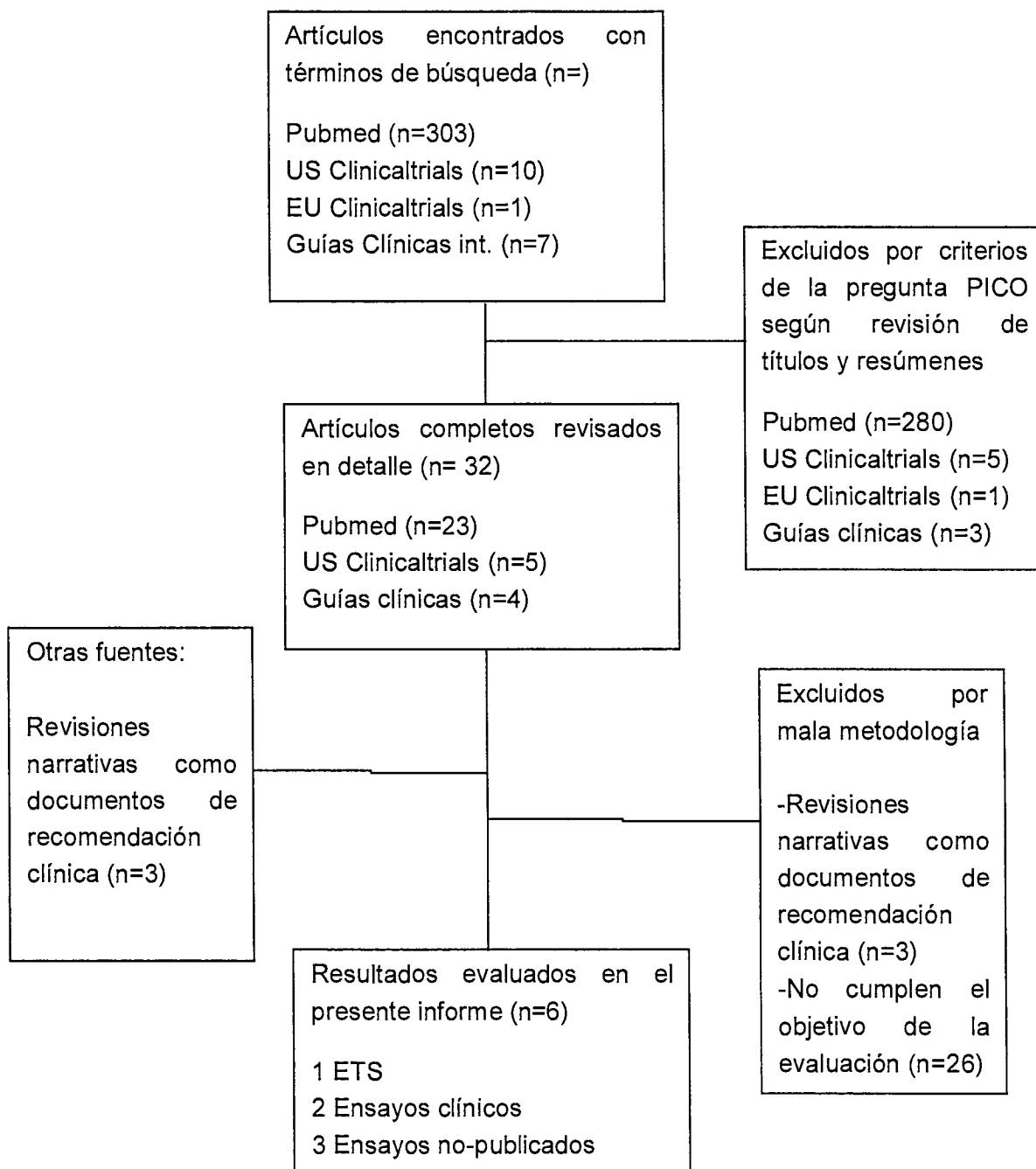


En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



IV. RESULTADOS

Flujograma de selección de bibliografía



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea. En la presente sinopsis se describe la evidencia encontrada a la fecha.

Guías de práctica clínica: No se encontraron guías de práctica clínica de buena calidad que recomienden eltrombopag en AAS.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias: El grupo evaluador de NICE revisó este año (2016) la evidencia disponible para AAS con eltrombopag. Sin embargo es observable que tanto la CADTH de Canada, la SMC de Escocia, el IECS Argentina, IETS Colombia, y la HAS de Francia los cuales son referentes internacionales de evaluaciones de tecnologías sanitarias, no han realizado aún evaluaciones ni han emitido recomendaciones para el uso de eltrombopag en AAS.

Ensayos clínicos: Se encontraron los ensayos clínicos fase II de Olnes et al., 2012 y Desmond et al., 2014

Ensayos clínicos no-publicados: Se encontraron tres estudios en progreso en la página de clinicaltrials.gov que corresponden a NCT01891994, NCT 01703169, y NCT 02148133.

Otros documentos adicionales: Documento de recomendación como Guía de la BCSH

B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

National Institute for Health and Excellence Care (NICE) – “*Eltrombopag for treating severe aplastic anaemia refractory to immunosuppressive therapy (terminated appraisal)*”, 2016 (7)

El grupo evaluador de NICE solicitó al laboratorio fabricante de eltrombopag, Novartis, en setiembre del 2015. Sin embargo, no fue posible realizar la evaluación de tecnología sanitaria debido a que “la compañía no realizó la presentación de evidencia porque no pudo desarrollar análisis clínicos o de costo-efectividad robustos.” NICE indica también que la autorización comercial de eltrombopag para tratar anemia aplásica severa fue basada en un estudio pequeño (n=43), no comparativo, mono-céntrico, el cual será analizado por nuestro grupo evaluador en la siguiente sección del presente Dictamen. El objetivo primario (la tasa de respuesta) fue medida a los 3 meses, y la relación entre la respuesta a este objetivo y desenlaces a largo plazo no está clara. “Todos estos

factores limitan severamente al habilidad de la compañía de construir un caso robusto de efectividad clínica o de costo-efectividad". Por lo tanto, el grupo NICE canceló su evaluación de esta tecnología sanitaria, con lo cual no fue posible realizar una recomendación acerca del uso de eltrombopag en el sistema nacional de salud del Reino Unido.

ii. ENSAYOS CLINICOS PUBLICADOS

Olnes et al 2012 – “Eltrombopag and Improved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia” (8)

Auspiciado por el *National Institutes of Health* (NIH) de Estados Unidos, este estudio es un ensayo clínico fase II, no-aleatorizado, de un brazo sin comparador, en pacientes con anemia aplásica severa (AAS) y trombocitopenia persistente tras haber fallado a terapia inmunosupresora. Los pacientes incluidos debían ser mayores de 18 años, presentar un diagnóstico confirmado por estudios citogenéticos y de médula ósea de AAS un mes antes de la entrada al estudio, y un recuento persistente de plaquetas menor a 30,000 por milímetro cúbico después de tratamiento previo con uno o más ciclos de inmunoglobulina antitimocítica de caballo o conejo y ciclosporina. Todos los pacientes eran dependientes de transfusiones sanguíneas al inicio del estudio.

Se reclutaron 47 pacientes entre los años 2009 y 2011 de los cuales 26 ingresaron al estudio por criterios de exclusión, y de los cuales 25 recibieron la intervención. eltrombopag fue administrado a dosis de 50mg diario, y la respuesta hematológica fue evaluada cada 2 semanas. De no observar respuesta positiva al tratamiento o de continuar con el mismo número de transfusiones plaquetarias, se escaló la dosis en 25mg cada dos semanas hasta alcanzar una dosis máxima de 150mg diarios. Se continuó evaluando la respuesta terapéutica hasta alcanzar las 12 semanas de intervención, tras lo cual, los pacientes no respondedores abandonaron el estudio mientras que los pacientes con respuesta positiva continuaron el tratamiento en un estudio de extensión (9), el cuál será descrito posteriormente en el presente documento.

La respuesta hematológica (desenlace primario) fue definida como la respuesta a una o más de las siguientes series celulares (eritrocitos, neutrófilos y plaquetas):

- a) Respuesta plaquetaria: incremento de 20,000 células por milímetro cúbico o más por encima de los valores basales o independencia de transfusiones plaquetarias durante un mínimo de 8 semanas en pacientes que eran altamente dependientes previamente.
- b) Respuesta eritrocítica: incremento de niveles de hemoglobina en 1.5g/dL o más sin transfusión de glóbulos rojos o la reducción de número de transfusiones de glóbulos rojos de al menos 4 unidades durante 8 semanas consecutivas en pacientes con niveles de hemoglobina menores a 9g/dL previos a la intervención.



c) Respuesta neutropénica: incremento absoluto en el recuento de neutrófilos de más de 500 milímetros cúbicos. En aquellos pacientes con un recuento menor a 500 por milímetro cúbico o la duplicación del recuento de neutrófilos a partir de niveles basales.

Los desenlaces secundarios incluyeron cambios en el recuento de células como variables continuas, niveles de celularidad medular, plasma y trombopoietina, así como características morfológicas celulares, perfil citogénico y fibrosis reticular. Se empleó una muestra de 25 pacientes determinada con un nivel alpha de 0.05 y poder del 80% para una probabilidad de respuesta de al menos el 10% como hipótesis nula y al menos del 30% como hipótesis alternativa.

Los resultados de la respuesta clínica evidenciaron que de los 25 pacientes tratados con la intervención eltrombopag, 11 lograron respuesta plaquetaria (desenlace primario) a las 12 semanas de evaluación final. De los 11 pacientes respondedores, 9 lograron además independencia de transfusión sanguínea a las 12 semanas (36% del total), incluyendo dentro de estos, a 2 pacientes con respuesta eritrocítica y 2 pacientes con respuesta neutropénica adicional a su respuesta plaquetaria. Los 2 pacientes restantes que no lograron independencia transfusional solo obtuvieron respuesta neutropénica. Los 11 pacientes respondedores fueron invitados a participar en el estudio de extensión para un seguimiento y continuación del tratamiento durante 16 meses. Los resultados del seguimiento de estos pacientes serán descritos más adelante en el documento. Se encontró además que las características recuento promedio basal de reticulocitos, y el recuento basal de plaquetas inmaduras fueron mayores en los pacientes respondedores frente a los no respondedores, los cuales fueron factores predictivos de respuesta.

Cabe mencionar que los resultados presentados en este estudio fase II se deben considerar como muy preliminares y no concluyentes. A pesar que se observó una respuesta positiva del 36% en los pacientes, existen varias limitaciones metodológicas con respecto a este estudio que hacen difícil atribuir los resultados a la intervención evaluada con eltrombopag. En primer lugar, el número de pacientes incluidos fue muy pequeño; pequeñas variaciones en los números absolutos pueden hacer variar significativamente los porcentajes, lo cual afecta la validez externa que estos resultados puedan tener. Segundo, no existe un grupo de comparación y ni aleatorización al ser de un solo brazo por lo que se presenta un alto riesgo de sesgo de selección y de información que podrían estar afectando de manera importante la validez de los resultados. Sobre todo, la falta de comparador implica que no es posible atribuir el efecto de la intervención únicamente a la intervención, además de existir factores no controlados que podrían haber influenciado la magnitud de los resultados.

Existe asimismo la incertidumbre de extrapolar los resultados evaluados a las 12 semanas de tratamiento dentro del marco de una enfermedad crónica como lo es la AAS. A continuación se describirán los resultados del estudio fase II de extensión, el cual realizó seguimiento de la continuación de la terapia con ETP a largo plazo.



Metodológicamente, el estudio presenta gráficos del seguimiento longitudinal de ambas cohortes en conjunto pero no muestra una tabla de los resultados concretos de los desenlaces evaluados de eficacia y seguridad. Un dato que llama la atención es que los autores reportan haber evaluado calidad de vida como desenlace secundario, pero del cual no se encontraron diferencias entre la calidad de vida del paciente antes y después del tratamiento, a pesar del reporte de 9 de 15 pacientes que lograron independencia de las transfusiones de sangre.

Finalmente, existen limitaciones metodológicas que este estudio comparte con el de Olnes et al 2012 por ser de fase II, abierto, de un solo brazo y no aleatorizado. El número de pacientes fue asimismo muy pequeño con una tasa de respuesta baja, además de considerar que el rango del tiempo seguimiento fue demasiado amplio (6 a 37 meses).

iii. ENSAYOS CLINICOS NO-PUBLICADOS

NCT 01703169 – “Efficacy and Safety of Eltrombopag in Patients with Severe and Very Severe Aplastic Anemia”

Este estudio es un ensayo clínico fase II de diseño intervencional con un solo grupo sin comparador, etiqueta abierta, el cual aún está en progreso y no ha reclutado participantes aún. Inició en Noviembre del 2012, con la fecha estimada de término del estudio en noviembre del 2016.

Los criterios de elegibilidad incluyen pacientes de 18 años a más, presentar anemia aplásica severa, muy severa o moderada con un recuento de plaquetas menor de 20,000/ μ L o anemia aplásica severa, muy severa con sangrado moderado durante o posterior a un procedimiento quirúrgico. El objetivo primario es el recuento de plaquetas medida a los 12 meses de tratamiento. Los desenlaces secundarios incluyen la duplicación de niveles basales de plaquetas y la repuesta de niveles de hemoglobina, hematocritos, recuento total de células blancas y recuento absoluto de neutrófilos. También se incluyeron como desenlaces secundarios el número de pacientes con eventos adversos para la medición de toxicidad y la caracterización del perfil farmacocinético evaluado según curvas AUC, Cmax, Cmin, Tmax medidos a las semanas 2,6 y 12.

El estudio es auspiciado por la Universidad de Utah.

NCT 02148133 – “A Study to Assess the Safety and Efficacy of Eltrombopag in Japanese subjects with refractory, moderate or more severe aplastic anemia”

Este estudio en progreso es auspiciado por laboratorios Novartis de diseño intervencional, fase II, no-aleatorizado, cuyo objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes japoneses, mayores de 18 años con anemia aplásica



El estudio es auspiciado por el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI), siendo la fecha estimada de término del estudio en Mayo del 2020.

iv. OTROS DOCUMENTOS ADICIONALES

Miano M., Dufour C. – “The Diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review”

Este artículo es una revisión narrativa cuyo objetivo fue describir las características de la enfermedad anemia aplásica adquirida, enfoque diagnóstico y opciones de tratamiento. No cuenta con la estructura ni la metodología de una guía de práctica clínica como para generar recomendaciones de tratamiento que se puedan tomar en cuenta en el ámbito de práctica clínica diaria.

Los autores solo referencian los dos estudios fase II de Olnes et al., 2012 y Desmond et al., 2014 descritos previamente y mencionan sus resultados de respuesta hematológica.

Sociedad Británica de Hematología – “Pautas para el diagnóstico y manejo de anemia aplásica en adultos”, 2014

En este artículo es un documento de recomendación como guía clínica, el cual tuvo el objetivo de generar recomendaciones a profesionales de la salud sobre el manejo de pacientes con anemia aplásica. En este documento los autores indican que Eltrombopag “puede ser considerado si todas las otras modalidades de tratamiento han sido exploradas o dentro de un ensayo clínico aleatorizado” (grado de recomendación 2B¹).

A pesar que se cuenta con una descripción de los grados y niveles de recomendación según GRADE, no hay una descripción clara de la metodología de elaboración, no se referencian los estudios que justifican las recomendaciones ni se explica si la recomendación fue basada en estudios o por consenso de expertos. Por lo tanto, la validez externa de las recomendaciones y conclusiones de este documento es incierta y la información brindada debe ser tomada con cautela.

¹ Grado 2: la recomendación es débil y se hace solo si el clínico considera que los riesgos y beneficios están balanceados apropiadamente o existe incertidumbre acerca de la magnitud de los beneficios y riesgos.
Calidad de evidencia B: moderada. Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza del efecto del estimado y puede cambiar el estimado.

V. DISCUSION

La presente evaluación de tecnología sanitaria expone la evidencia científica encontrada a la fecha (Agosto 2016) acerca de la eficacia y seguridad de eltrombopag en aquellos pacientes con diagnóstico de aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea.

Existe una autorización comercial de ETP para el tratamiento refractario de AAS emitida por la EMA y la FDA, sin embargo no se encontraron guías de práctica clínica de buena calidad metodológica ni evaluaciones de tecnología sanitaria de grandes grupos de referencia internacional (i.e. CADTH, SMC, HAS, NICE, IECS, IETS) que hayan generado recomendaciones a favor de ETP en AAS refractaria. Se encontraron revisiones narrativas, las cuales mencionan que existe una indicación de ETP en la condición de interés basada en los únicos dos ensayos clínicos fase II publicados a la actualidad. La escasez de ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de eltrombopag en AAS, coloca esta alternativa de tratamiento aun en sus fases preliminares de estudio en que aún es prematuro establecerla como un estándar de tratamiento para esta enfermedad.

La evidencia generada por estos ensayos clínicos fase II contiene limitaciones severas para la interpretación y generalización de los resultados para la población de interés debido a su diseño sin comparador, abiertos y no aleatorizados. Es relevante recalcar la importancia de contar con un grupo comparador incluso en estudios fase II, para así lograr atribuir causalidad del efecto a una intervención. En epidemiología clínica, para establecer el concepto de causalidad, las causas componentes se deben definir siempre con respecto a una alternativa de referencia, según lo explican Rothman et al., 2008 en su libro *Modern Epidemiology* (10). La simple observación del efecto (i.e. respuesta hematológica) ante una condición (i.e. AAS) no es suficiente para atribuir un efecto a una causa; es necesario contar con una intervención alternativa contra la cual contrastar la causa (i.e. grupo control). Rothman et al. también explican que “un evento, una condición o característica no posee la propiedad intrínseca de ser una causa por si misma de manera aislada, sino más bien, lo debe mostrar como parte de un contraste causal con un evento, condición o característica alternativo” (10). Para que eltrombopag sea considerado como el único causante del 36% de pacientes respondedores que se independizaron de transfusiones, se debe mostrar a la vez, cuál es la proporción de pacientes que logra remitir con un tratamiento alternativo o placebo.

La teoría acerca de la metodología de ensayos clínicos indica que los resultados de los ensayos fase II nunca deben ser tomados como evidencia definitiva de la eficacia de una intervención (11) (12); por el contrario, son resultados exploratorios que justifican la realización futura de ensayos clínicos fase III, en los que el nivel de evidencia es superior. Por lo tanto, al no existir comparadores definidos, además de las limitaciones de los estudios fase II, el sustento científico para apoyar el potencial beneficio mínimo de eltrombopag en AAS es de muy baja calidad, con lo cual no es posible afirmar con



certeza que los pacientes que reciban eltrombopag lograrán una respuesta positiva únicamente debido al medicamento.

Así, no se ha encontrado evidencia en estudios que evalúen el efecto de eltrombopag en desenlaces duros establecidos por la pregunta PICO como lo son la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. El ensayo de Desmond et al 2014, si evaluó calidad de vida en todos los pacientes respondedores, sin embargo llama la atención que los resultados evidencian que no hubieron cambios significativos en este desenlace con respecto a su calidad de vida pre y post-tratamiento con eltrombopag. Este resultado puede encontrar una explicación en el hecho que la terapia con eltrombopag no reemplaza al tratamiento de soporte con transfusiones de sangre. De hecho, en el estudio inicial de Olsen et al. 2012 se menciona que todos los pacientes continuaron con sus requerimientos de transfusiones de plaquetas y glóbulos rojos durante la intervención con eltrombopag.

Siendo la incertidumbre aun grande respecto a su beneficio clínico neto, se hace necesario recurrir la opinión de expertos para explorar las alternativas para quienes no han respondido a todas las líneas de tratamiento disponibles, no son candidatos a trasplante, continúan con un curso tórpido y dependientes de transfusiones, y ya no se tienen otras alternativas farmacológicas que se puedan ofrecer. Así, los especialistas hematólogos parte del equipo redactor del presente dictamen, describieron que estos pacientes son muy infrecuentes (entre 2 y 4 pacientes al año) en un hospital de alta complejidad con más de 1000 camas hospitalarias como es el caso del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Esta cifra puede significar que a nivel nacional un máximo de 10 pacientes al año de este tipo a nivel nacional, según los especialistas hematólogos. Además, los mismos refieren que el pronóstico de estos pacientes es pobre, con alta morbilidad y mortalidad en el seguimiento a los 5 años, y con una calidad de vida deteriorada debido a la dependencia de las trasfusiones.

La mejora del 36% de los pacientes con AAS tras el uso de eltrombopag en los estudios fase II analizados, es interpretado como un resultado promisorio y clínicamente significativo por los especialistas, a pesar de las limitaciones mencionadas y la baja calidad de evidencia que suponen los mismos. Los especialistas hematólogos indican que es clave considerar la historia natural de la enfermedad, la cual no contempla resoluciones espontáneas que lleven a una independencia completa de las transfusiones. Así, aunque no es posible para un estudio con diseño no comparativo el poder atribuir causalidad como se ha explicado anteriormente, la plausibilidad biológica del medicamento de poder incidir en la fisiopatología de la AAS y la poca probabilidad de remisión espontánea, agrega a la posibilidad de que dicho resultado visto en los estudios analizados, pueda deberse al medicamento. Además, los especialistas refieren haber tenido experiencia con pacientes que han respondido al uso de medicamentos del tipo de eltrombopag. Esto, unido al hecho de que este medicamento ha recibido aprobación por la FDA y la EMA para el tratamiento de AAS en el contexto de que es una patología para los que ya no se tienen otras alternativas farmacológicas, hace de eltrombopag una posibilidad de tratamiento para los muy infrecuentes pacientes con



AAS que han agotado todas las líneas de tratamiento disponibles en el arsenal farmacológico de la Institución. Esta posibilidad se da, sin embargo, con mucha incertidumbre acerca de su beneficio neto en este tipo de pacientes, ya que se debe advertir que es un medicamento aún en fase experimental en el mundo científico, y que se debe estar atento a nueva evidencia científica y datos de epidemiología clínica que esclarezca su rol en el tratamiento de dicha enfermedad.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen responde a la solicitud de evaluación de tecnología sanitaria del uso fuera del petitorio de Eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea.
- Se encontraron dos ensayos clínicos fase II, no-aleatorizados, abiertos y de un solo brazo y tres ensayos clínicos en proceso no-publicados, los cuales evaluaron la respuesta hematológica a eltrombopag en la población de interés. La evidencia generada por éstos contiene limitaciones severas para la interpretación y generalización de los resultados para la población de interés.
- No se ha encontrado evaluado el efecto de eltrombopag en desenlaces duros clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente y establecidos por la pregunta PICO como lo son, la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. El ensayo de Desmond et al 2014, si evaluó calidad de vida en todos los pacientes respondedores, sin embargo llama la atención que los resultados evidencian que no hubieron cambios significativos en este desenlace con respecto a su calidad de vida pre y post-tratamiento con eltrombopag. Sin embargo, se encontró que el 36% de los pacientes cursaron con independencia a transfusiones.
- Ante la escasez de evidencia científica que respalde la eficacia y seguridad de eltrombopag en AAS que han agotado sin éxito todas las alternativas farmacológicas estándar, se acude a la opinión de expertos especialistas hematólogos de la institución. Éstos refieren que se trata de un número muy reducido de pacientes (no más de 10 anualmente a nivel nacional en Essalud), que la enfermedad es de alta morbilidad y mortalidad, y con una calidad de vida muy disminuida, en quienes ya no se tienen alternativas farmacológicas y en quienes eltrombopag constituiría la última alternativa. En dicho contexto, el medicamento también ha adquirido una aprobación de la FDA y EMA para el tratamiento de este tipo de pacientes, a pesar de la incertidumbre acerca de su beneficio.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI, aprueba el uso de Eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año.
- En los subsiguientes meses a la publicación del presente dictamen, se evaluará la nueva evidencia publicada en la literatura internacional, y se analizarán los



datos clínicos de todos aquellos pacientes que hayan recibido el trombolítico en el contexto del presente dictamen, con el fin de establecer el impacto del mismo. Esta información será tomada en cuenta para actualizar el presente dictamen al culminar su vigencia.



VII. RECOMENDACIONES

- Los pacientes con AAS o muy severa, que no son tributarios a trasplante de médula ósea alogénico o terapia inmunosupresora, deben considerarse reclutables en los ensayos clínicos internacionales en curso o en ensayos propios institucionales.
- El grupo evaluador estará atento a la actualización de nueva evidencia disponible de buena calidad, proveniente de ensayos clínicos de fase III, o de análisis actualizados en la población de intención a tratar de los estudios en curso, respecto al efecto atribuible de eltrombopag en pacientes con anemia aplásica severa no tributarios a terapia inmunosupresora ni transplante de médula ósea.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación. Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. *Directiva N°002-IETSI-ESSALUD-2015 "Directiva para el Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD"*. [En línea] 05 de Agosto de 2015. [Citado el: 16 de Agosto de 2016.] http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/normas/Resolucion_02_IETSI_ESSALUD_2015_Fuera_del_petitorio.pdf.
2. Becker, Pamela S. A New Ripple for Mpl: Eltrombopag for Aplastic Anemia. [En línea] 01 de Marzo de 2013. [Citado el: 17 de Agosto de 2016.] <http://www.hematology.org/Thehematologist/Diffusion/1079.aspx>.
3. Liesner, R J y Machin, S J. ABC of clinical haematology: Platelet disorders. *BMJ*. 15 de Marzo de 1997, Vol. 314, 809.
4. National Institute for Health Research (NIHR). Eltrombopag (Revolade) fro severe aplastic anaemia-second line. [En línea] Septiembre de 2014. [Citado el: 15 de Agosto de 2016.] <http://www.hsc.nihr.ac.uk>.
5. Miano, Maurizio y Dufour, Carlo. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *International Journal of Hematology*. 2015, Vol. 101, págs. 527-535.
6. Twonsley, D M, Desmond, R y Dunbar, C E. Pathophysioogy and managemente of thrombocytopenia in bone marrow failure: possible clinical applications of TPO receptor agonists in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. *International Journal of Hematology*. 2013, Vol. 98, 1.
7. National Institute for Health and Excellence Care. Eltrombopag for treating severe aplastic anaemia refractory to inmunosuppressive therapy (terminated appraisal). 2016, ta382.
8. Olnes, Matthew J, y otros. Eltrombopag and lproved Hematopoiesis in Refractory Aplastic Anemia. *The New England Journal of Medicine*. 5 de Julio de 2012, Vol. 367, 1, págs. 11-19.
9. Desmond, Ronan, y otros. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood Journal*. 2014, Vol. 123, 12.
10. Rothman, K J, Greenland, S y Lash, T. *Modern Epidemiology*. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.
11. Rubinstein, Larry, y otros. Randomized Phase II Designs. *Clinical Cancer Research*. 2009, Vol. 15, 6.
12. Mandrekar, Sumithra J y Sargent, Daniel J. Randomized Phase II Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010, Vol. 5, 7.

ANEXO N° 1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de Eltrombopag 50-150 mg/día, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico solicitante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07-de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con Anemia Aplásica Severa o Muy Severa, no tributario (*) a terapia triple inmunosupresora, trasplante de médula ósea o danazol
Grupo etario	Adultos de 18 años o mayores
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Un año en pacientes que responden - En pacientes sin mejoría clínica luego de un total de 12 semanas de tratamiento con eltrombopag (incluye la dosis máxima tolerable, hasta 150mg/día), se debe suspender el tratamiento.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>Se debe acreditar los siguientes tres criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de Anemia Aplásica Severa (incluye la clasificación de Muy Severa) <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia de médula ósea: celularidad medular menor al 25% o menos del 30% de células hematopoyéticas residuales 2. Además, dos de las siguientes tres características del hemograma: <ul style="list-style-type: none"> - recuento de neutrófilos menor a $0.5 \times 10^9/L$ - recuento de plaquetas menor a $20 \times 10^9/L$ - recuento de reticulocitos menor a $20 \times 10^9/L^3$ 3. No ser tributario de terapia triple inmunosupresora, trasplante de médula ósea o danazol



<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 y reticulocitos 2. Biopsia ósea 3. Historia clínica que acredita tratamientos recibidos (terapia triple inmunosupresora, trasplante de médula ósea o danazol) y falla en los mismos o sustento clínico de No ser tributario de ellos. 4. Reporte de Banco de Sangre de transfusiones de los últimos 3 meses (o menos en caso de pacientes nuevos) 5. Pruebas de función renal 6. Pruebas de función hepática 7. Pruebas de coagulación 8. Evaluación de calidad de vida con el test de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3)
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<p>Informe trimestral (Anexo 07), adjuntando la siguiente información clínica:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemograma y reticulocitos 2. Reporte mensual de Banco de Sangre de transfusiones 3. Pruebas de función renal 4. Pruebas de función hepática 5. Pruebas de coagulación 6. Evaluación de calidad de vida con el test de calidad de vida EORTC QLQ-C30 (versión 3) (Ver anexos). 7. Clasificación de respuesta según los criterios de Camitta 2000 (i.e., ninguna, parcial o completa) (Ver anexos).

No tributario significa por falla a la terapia (refractoriedad, respuesta inadecuada) o por contraindicación

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen responde a la solicitud de evaluación de tecnología sanitaria del uso fuera del petitorio de Eltrombopag en pacientes con aplasia medular severa, no tributarios a terapia triple inmunosupresora ni trasplante de médula ósea.
- La anemia aplásica severa es una condición en la que los pacientes presentan una falla en la producción de las tres series celulares: leucocitos, eritrocitos y trombocitos debido a una supresión o falla por parte de la producción de líneas celulares en la médula ósea.
- Las opciones de tratamiento para estos pacientes están dirigidas a corregir la hipocelularidad de la médula ósea, las cuales incluyen trasplante alogénico de hermano HLA idéntico, terapia inmunosupresora. Sin embargo de los pacientes tratados con estas terapias iniciales, aproximadamente 25% a 30% de ellos no responden a la terapia y entre el 30 y 40% de los respondedores recaen tras una respuesta inicial.
- Se encontraron dos ensayos clínicos fase II, no-aleatorizados, abiertos y de un solo brazo y tres ensayos clínicos en proceso no-publicados, los cuales evaluaron la respuesta hematológica a eltrombopag en la población de interés. La evidencia generada por estos contiene limitaciones severas para la interpretación y generalización de los resultados para la población de interés.
- En los estudios revisados, no se ha evaluado el efecto de eltrombopag en desenlaces duros clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, establecidos por la pregunta PICO como lo son la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. El ensayo de Desmond et al 2014, si evaluó calidad de vida en todos los pacientes respondedores, sin embargo llama la atención que los resultados evidencian que no hubieron cambios significativos en este desenlace con respecto a su calidad de vida pre y post-tratamiento con eltrombopag.
- Ante la escasez de evidencia científica que respalde la eficacia y seguridad de eltrombopag en AAS que han agotado sin éxito todas las alternativas farmacológicas estándar, se acude a la opinión de expertos especialistas hematólogos de la institución. Éstos refieren que se trata de un número muy reducido de pacientes (no más de 10 anualmente a nivel nacional en Essalud), que la enfermedad es de alta morbilidad y mortalidad, y con una calidad de vida muy disminuida, en quienes ya no se tienen alternativas farmacológicas y en



Desmond et al 2014 – “Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug (NCT 00922883)”

Este estudio fase II constituye el estudio de seguimiento (extensión) de Olnes et al., 2012 en el cual se añadió una segunda cohorte al grupo de pacientes respondedores en Olnes et al. El objetivo fue la evaluación de esta nueva cohorte durante un tiempo de seguimiento a largo plazo y enfocado en desenlaces de duración y calidad de la respuesta, impacto de la discontinuación del tratamiento con eltrombopag y la incidencia de progresión clonal.

El diseño del estudio y esquema de tratamiento fue el mismo que el empleado en el estudio inicial y ha sido descrito previamente. Los 11 pacientes respondedores en Olnes et al 2012 fueron invitados a participar, pero solo incluidos en esta extensión del estudio bajo criterios de inclusión más estrictos que evidencien que el paciente cuenta con una respuesta robusta al tratamiento: recuento de plaquetas $>50 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobina $>10 \text{ g/dL}$ y neutrófilos $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ durante más de 8 semanas sin terapia de soporte con transfusiones de sangre.

Los desenlaces primarios y secundarios fueron los mismos definidos y evaluados en Olnes et al y descritos previamente, a los 3 y 4 meses de intervención. En esta segunda cohorte se añadieron 18 pacientes de los cuales 6 (33%) obtuvieron respuesta hematológica a al menos una línea de células. De la misma cohorte de 18 pacientes, 15 eran dependientes de transfusiones de sangre al inicio de tratamiento, y 9 de ellos lograron independizarse. La mediana del tiempo a la respuesta hematológica es de 12 semanas (rango de 8 a 14 semanas).

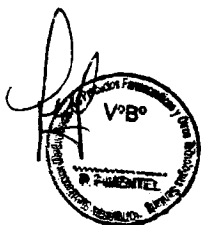
Cabe mencionar que de los resultados reportados, los autores combinan el número de pacientes respondedores en la primera cohorte con los de la segunda cohorte, reportando así un “total” de 17 de 43 (25 de la cohorte I y 18 de la cohorte II) pacientes respondedores al desenlace primario con eltrombopag. Se menciona que hubieron 15 pacientes (sin especificar si pertenecen a la primera, segunda cohorte o si al total de ambas cohortes) dependientes de transfusiones de sangre, de los cuales 9 lograron independizarse de las mismas. Se reporta también que de los 17 respondedores, 14 continuaron con eltrombopag durante un tiempo promedio de 12 meses (rango 6 a 37 meses) y que “la mayoría continuó mostrando mejora y 7 eventualmente mostraron respuesta a los tres linajes de células”. Tal como se reporta en este último resultado, no está claro cuál es el número concreto de pacientes que mostró respuesta ni de la magnitud de la misma. Se debe resaltar que estos resultados en conjunto deben tomarse con cautela ya que se debe considerar que los pacientes de la primera cohorte, ingresan al segundo estudio en una condición de salud considerablemente mejor que los nuevos pacientes de la segunda cohorte. Durante el resto del artículo se reportan los resultados siempre en conjunto de ambas cohortes, lo cual no permite distinguir el posible efecto de la intervención en cada cohorte por separado tomando en cuenta que presentan características distintas.



moderada o severa con una cuenta de plaquetas <30000/ml que además son refractarios a terapia inmunosupresora con inmunoglobulina antitimocítica o que son inelegribles a la misma. Se estima que el estudio será completado en octubre del 2017.

El desenlace principal establecido es la respuesta hematológica definida como la proporción de sujetos que muestren mejora en al menos una de las tres líneas celulares o una disminución del volumen de transfusiones de sangre. Específicamente la respuesta hematológica a las tres líneas celulares fue definida:

- a) Respuesta plaquetaria: incremento de 20,000 células por milímetro cúbico o más por encima de los valores basales o independencia de transfusiones plaquetarias durante un mínimo de 8 semanas en pacientes que eran altamente dependientes previamente.
 - b) Respuesta eritrocítica: incremento de niveles de hemoglobina en 1.5g/dL o más sin transfusión de glóbulos rojos o la reducción de número de transfusiones de glóbulos rojos de al menos 4 unidades durante 8 semanas consecutivas en pacientes con niveles de hemoglobina menores a 9g/dL previos a la intervención.
 - c) Respuesta neutropénica: incremento absoluto en el recuento de neutrófilos de más de 500 milímetros cúbicos. En aquellos pacientes con un recuento menor a 500 por milímetro cúbico o la duplicación del recuento de neutrófilos a partir de niveles basales.
- Se planeó registrar 20 pacientes, empezando el tratamiento a dosis de 25mg por día e incrementar esta dosis en 25mg cada 2 semana, hasta alcanzar una dosis tope de 100mg por día. Se evaluará la respuesta a los 3 meses de iniciado el estudio. Aquellos pacientes que no hayan respondido abandonarán el estudio. Aquellos que muestren respuesta hematológica continuaran el tratamiento hasta los 6 meses (objetivo primario), tras lo cual en caso continúen mostrando respuesta hematológica, se les invitará a participar al estudio de seguimiento a largo plazo.



NCT 01891994 – “Extended Dosing with Eltrombopag for severe Aplastic Anemia”

Este estudio fase II, de un solo brazo, abierto, tiene el objetivo de evaluar el uso de eltrombopag en AAS a los 6 meses de tratamiento. El estudio está actualmente en la fase de reclutamiento de participantes, dentro de los cuales se seleccionarán pacientes con AAS, mayores de 2 años, con tratamiento previo con al menos 1 ciclo de TIS y una o más de las siguientes citopenias: recuento de plaquetas igual o menor a 30 000/microlitro o dependencia de transfusión plaquetaria; recuento de neutrófilos menor a 500/microlitros; hemoglobina menor a 9.0gr/dL o dependencia de transfusión de glóbulos rojos.



El desenlace principal es la proporción de pacientes que respondan a la terapia definido como cambios en el recuento de plaquetas y/o requerimientos de transfusión, niveles de hemoglobina, número de transfusiones de glóbulos rojos o recuento de neutrófilos. Los desenlaces secundarios incluyeron sobrevida global, puntaje de calidad de vida relacionado a la salud (HRQL por sus siglas en inglés), relapso, evolución clonal o población clonal en médula ósea, mielodisplasia por morfología o leucemia aguda.