



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 050-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG PARA EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PÚRPURA
TROMBOCITOPÉNICA INMUNE CRÓNICO, REFRACTARIO,
RESISTENTE O INTOLERANTE A DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

Diciembre, 2018



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. Yuani Miriam Román Morillo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Adriana Janet Bustinza Álvarez, Médica Hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de eltrombopag para el tratamiento de pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica inmune crónico, refractario, resistente o intolerante a dos líneas de tratamiento. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.



LISTA DE ABREVIATURAS

ASMR	Beneficio del medicamento comparado con otro
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Eventos adversos
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
HAS	Haute Autorité de Santé
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IGIV	Inmunoglobulina intravenosa
IWG	International Working Group
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
PTI	Púrpura trombocitopénica inmune
RS	Revisión Sistemática
SAH	Sociedad Americana de Hematología
SMR	beneficio clínico de un medicamento





CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES.....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ELTROMBOPAG.....	11
III. METODOLOGÍA	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
IV. RESULTADOS	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	15
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	15
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	16
iii. ESTUDIOS PRIMARIOS.....	19
V. DISCUSIÓN	24
VI. CONCLUSIONES	27
VII. RECOMENDACIONES	30
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
IX. ANEXOS	33
ANEXO N.º1: Condiciones de uso.....	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La purpura trombocitopénica inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune de rara ocurrencia que se caracteriza por una trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) en ausencia de otras causas asociadas. La patología involucra la presencia de autoanticuerpos que se dirigen contra los antígenos de la membrana de las plaquetas. Las plaquetas recubiertas de anticuerpos son eliminadas por los macrófagos, especialmente en el bazo. Además, los mismos anticuerpos pueden inhibir la producción de plaquetas. Las manifestaciones hemorrágicas aparecen frecuentemente cuando el nivel de plaquetas es inferior a $30 \times 10^9/L$.
- En los niños, la mayoría de los casos de PTI tienen un curso agudo con resolución espontánea dentro de los seis meses. Sin embargo, alrededor del 20% de los casos progresarán a PTI crónica, que se define como la persistencia de la trombocitopenia por más de 12 meses. El objetivo principal de la terapia de la PTI es lograr recuentos de plaquetas que eviten un sangrado importante en lugar de conseguir un recuento normal de plaquetas. Este nivel se ha establecido alrededor de $30-50 \times 10^9/L$.
- Los agentes utilizados en el tratamiento de la PTI crónica en niños son los mismos que se utilizan en adultos e incluyen a los corticoides, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), anti-D, entre otros. La esplenectomía debe postergarse tanto como sea posible como alternativa de tratamiento debido a los mayores riesgos de infecciones en niños que en adultos.
- En EsSalud se encuentran disponibles los medicamentos corticoides e inmunoglobulinas; sin embargo, a pesar de su uso habrá un porcentaje de pacientes pediátricos que no lograrán obtener una respuesta plaquetaria (aumento del recuento de plaquetas), con riesgo de sangrado y repercusión negativa en la calidad de vida.
- Eltrombopag es una molécula pequeña no peptídica que incrementa la producción de plaquetas mediante la activación del receptor de la trombopoyetina. Su uso está aprobado en la institución para el tratamiento de pacientes adultos con PTI crónica refractarios a los tratamientos de primera y segunda línea. El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y efectos de daño de eltrombopag en la población pediátrica con PTI crónica, que es refractaria o resistente a dos líneas de tratamiento.
- La mejor evidencia proviene del estudio PETIT2, el cual fue un ECA de fase 3 de dos etapas. La primera con diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó los efectos del uso de eltrombopag por tres meses en 93





niños con PTI crónica refractaria, con recaída o intolerante, al menos a dos tratamientos previos. La segunda etapa que incluyó el 94 % del total de pacientes que participaron en la primera etapa, donde todos recibieron eltrombopag hasta por 24 semanas.



- El uso de eltrombopag se asoció con una mayor proporción de pacientes con respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/L$) y sin requerimiento de tratamiento de rescate, en comparación con placebo (40 % vs 3 %). Sin embargo, esto no se tradujo en una menor incidencia de sangrado, tanto las clínicamente significativas como las de cualquier gravedad según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este estudio PETIT2 no se evaluó la calidad de vida.



- Los autores del PETIT 2 no evaluaron el mismo desenlace de eficacia en la segunda etapa, que en la primera. En su lugar presentaron mediante un gráfico los porcentajes de pacientes que lograron respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/L$) durante las 24 semanas que duró esta segunda etapa. La observación simple del mismo sugiere que el porcentaje de paciente con respuesta plaquetaria, se mantuvo en la mayoría de las evaluaciones realizadas en este periodo aproximado de 6 meses. Sin embargo, debido al diseño del estudio y pérdidas de seguimiento, la confianza de este potencial efecto es baja.
- Respecto a los eventos de daños, los datos son aun limitados debido al corto plazo de los estudios e inclusive algunos no fueron evaluados, como la mielofibrosis. Los eventos adversos más frecuentes con eltrombopag en la población pediátrica fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, rinoфарингитis, tos, diarrea, rinitis, dolor abdominal y elevación de las transaminasas hepáticas. Los eventos adversos serios en el grupo de eltrombopag fueron principalmente las infecciones y elevación de las enzimas hepáticas, y en el grupo placebo, los eventos de sangrado.
- La población de interés de este dictamen incluye a pacientes pediátricos con PTI crónico que han fallado a dos líneas de tratamiento y para quienes no se dispone de alternativas terapéuticas en la institución. La esplenectomía es considerada como último recurso y se trata de retrasar tanto como sea posible debido a mayor riesgo de infecciones que en los adultos.
- Existe evidencia de moderada calidad que en un corto plazo el uso de eltrombopag incrementa el recuento de plaquetas sin requerimiento de terapia de rescate, pero sin diferencias en el sangrado; y los datos a mayor plazo, pero de menor calidad metodológica, sugieren que el porcentaje de paciente con respuesta plaquetaria, se mantiene hasta un máximo de seis meses. Por otro



lado, se observaron tres eventos de sangrado severo en el grupo placebo, comparado con ninguno en el de eltrombopag.

- A pesar de que la evidencia que apoya la eficacia respecto al control de sangrados del medicamento en población pediátrica es en general limitada y no se cuenta con datos de tolerancia a largo plazo, eltrombopag puede ser considerado como una alternativa en estos casos específicos debido a su efecto en un desenlace juzgado como un subrogado apropiado y consensuado para el manejo de la PTI como es el recuento plaquetario. Además, la evidencia para la población pediátrica identificada se condice con la encontrada para población adulta en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 066-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 que aprobó el uso de eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica refractarios a dos líneas de tratamiento en EsSalud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de eltrombopag en población pediátrica con PTI crónica, que es refractaria, resistente o intolerante a dos líneas de tratamiento (corticoides, IGIV). La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años. Asimismo, se debe asegurar un sistema de farmacovigilancia intensiva de los pacientes que lleguen a usar eltrombopag, según lo establecido en el Anexo N.º 1. 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.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación del uso de eltrombopag para el tratamiento de pacientes pediátricos con PTI crónico, refractario/resistente a dos líneas de tratamiento. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Ninoska Rojas Soto, médica hematóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico eltrombopag no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

P	Paciente varón de 13 años con purpura trombocitopenia inmune crónica refractaria a dos líneas de tratamiento
I	Eltrombopag 1mg/K/día
C	Otros inmunosupresores convencionales
O	Incremento de plaquetas mayor o igual a 50 000/mm ³



Luego de la revisión del expediente durante una reunión técnica realizada con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente pediátrico con PTI crónica*, refractario/resistente** a dos líneas de tratamiento***
I	Eltrombopag
C	Esplenectomía Inmunosupresores (vincristina, ciclosporina)
O	Respuesta completa >100,000 plaquetas sin sangrado Respuesta parcial >30,000 plaquetas (con incremento de 2 veces el basal) sin sangrado Eventos adversos Sobrevida global

*Después de 12 meses, ** No responde a algún tratamiento, *** Corticoides, inmunoglobulina.

B. ASPECTOS GENERALES

La purpura trombocitopénica inmune (PTI), antiguamente llamada purpura trombocitopénica idiopática es una enfermedad autoinmune de rara ocurrencia que se caracteriza por la destrucción aumentada de plaquetas por el sistema retículo-endotelial, particularmente en el bazo, y un defecto de origen inmunológico en la producción medular (Rodeghiero 2009 y Labraque 2014). La PTI se define por la presencia de trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) en ausencia de otras causas asociadas.

La manifestación clínica de hemorragias como síndrome hemorrágico cutáneo (púrpura, equimosis), y/o mucoso (epistaxis, gingivorragias, ampollas en la mucosa oral, menorragias) aparecen frecuentemente cuando el nivel de plaquetas es inferior a $30 \times 10^9/L$ (Rodeghiero 2009). Dentro de los raros casos en los que el nivel de plaquetas es inferior a $10 \times 10^9/L$, pueden ocurrir sangrados viscerales graves (hematuria, hemorragia digestiva o cerebro meníngeo).

La patología del PTI involucra la presencia de autoanticuerpos (usualmente inmunoglobulina G) que se dirigen contra antígenos de la membrana de las plaquetas (Zufferey 2017). Las plaquetas recubiertas de anticuerpos son eliminadas por los macrófagos, especialmente en el bazo. Además, los mismos anticuerpos pueden inhibir la producción de plaquetas. El efecto global es la disminución del recuento de plaquetas. Otro mecanismo alternativo de trombocitopenia es citotoxicidad mediado por células T.

La PTI puede ocurrir a cualquier edad, pero se han observado dos picos de incidencia, en el infante y en la adolescencia (Terrell 2010). Se han identificado tres periodos en la historia natural del PTI:

1. PTI de reciente diagnóstico (desde menos de 3 meses).
2. PTI persistente, que dura entre 3 y 12 meses después del diagnóstico y durante el cual puede ocurrir una remisión espontánea, pero es imposible predecir el curso a largo plazo de la enfermedad.
3. PTI crónica con más de 12 meses de evolución. En adultos, la progresión a PTI crónica se observa en el 70 % de los casos y la probabilidad de remisión o recuperación espontánea es muy baja. En contraste, en los niños, la PTI suele ser más aguda con resolución espontánea dentro de los seis meses o incluso en la fase crónica. Sin embargo, en alrededor del 20 % de los casos la forma se vuelve crónica (Rosthøj 2012 y Neunert 2013).

Junto con estas tres formas evolutivas de la PTI, existen pacientes con PTI refractario, es decir son pacientes con fracaso a la esplenectomía, el tratamiento curativo de elección de esta enfermedad. Sin embargo, existen limitaciones en esta definición del IWG (International Working Group), porque no puede ser aplicado a ciertas poblaciones de pacientes como los niños o pacientes con enfermedades significativas, en las que es apropiado evitar la esplenectomía. Por ello, el IWG reconoce que no ha podido lograr un consenso en la definición de enfermedad refractaria en los niños (Rodeghiero 2009).





El objetivo principal de la terapia de la PTI es lograr recuentos de plaquetas que eviten un sangrado importante en lugar de conseguir un recuento normal de plaquetas. En la fase aguda, la primera línea de tratamiento se basa en la administración de corticosteroides y/o inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), cuyas indicaciones respectivas están condicionadas por la intensidad del síndrome hemorrágico y respuesta previa a uno de estos dos tratamientos. Las transfusiones de plaquetas solo están indicadas en casos excepcionales con afecciones potencialmente mortales. Cuando el PTI tiene un curso crónico, el objetivo del tratamiento es lograr un aumento sostenido del recuento de plaquetas por encima de un umbral de $30-50 \times 10^9/L$. En ocasiones, se puede tolerar un recuento de plaquetas más bajo, especialmente en niños y adultos jóvenes en ausencia de signos hemorrágicos.



El tratamiento de la PTI crónica y refractaria en los niños, generalmente utiliza los mismos agentes utilizados en adultos, que incluyen a los corticoides, la IGIV, la inmunoglobulina anti-D y rituximab. Sin embargo, rituximab en su ficha técnica no incluye dentro de sus indicaciones terapéuticas el uso en PTI, aprobada por la agencia reguladora peruana (DIGEMID-MINSA), ni por FDA ni EMA. Ello hace que no pueda ser utilizado hasta que pueda haber pronunciamiento por la DIGEMID conforme se establece en la Ley N.º 29459 "*Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios*". Por su parte, la esplenectomía solo se considera tan tarde como sea posible (más allá de 5 años) debido a mayores riesgos infecciosos que en adultos. De hecho, el riesgo secundario de infección secundaria a la esplenectomía es particularmente marcado en los niños (y especialmente porque el niño es pequeño en el momento de la esplenectomía), lo que justifica evitar, en la medida de lo posible, el uso de este tratamiento.



Otras opciones adicionales para los niños con PTI crónico y persistente son los agentes inmunosupresores como el micofenolato (Panigrahi 2017 y Miano 2016) y la ciclosporina (Perrotta 2003, Gesundheit 2001 y Williams 2003). Sin embargo, el uso de estos agentes en los niños con PTI se basa en algunos pocos reportes de casos de experiencia clínica anecdótica. Ninguno de estos agentes ha demostrado tener efectos curativos incuestionables y todos tienen algún grado de toxicidad importante (eg, hepatotoxicidad, aumento del riesgo de infecciones). La evidencia de los efectos de estos agentes es de baja calidad, además de que tienen importante riesgo de daño asociado.

En EsSalud se encuentra disponible corticoides e IGIV; sin embargo, aun con el uso de estos agentes, habrá un porcentaje de pacientes pediátricos que no lograrán obtener una respuesta plaquetaria (aumento del recuento de plaquetas), con riesgo de sangrado y repercusión negativa en la calidad de vida. Recientemente se aprobó el uso de eltrombopag para el tratamiento de pacientes adultos con PTI crónica refractarios a los tratamientos de primera y segunda línea (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 066-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016). Debido a que la esplenectomía conlleva a mayores riesgos de infección en los niños que en los adultos, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la

eficacia y efectos de daño de eltrombopag en la población pediátrica con PTI crónica, que es refractaria, resistente o intolerante a dos líneas de tratamiento (corticoides, IGIV).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ELTROMBOPAG

Eltrombopag (Revolade, GlaxoSmithKline) es una molécula pequeña no peptídica que incrementa la producción de plaquetas mediante la activación del receptor de la trombopoyetina.

En los años 2015 y 2016 la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) respectivamente, aprobaron el uso de eltrombopag para el tratamiento de PTI crónica en niños ≥ 1 y que son refractarios a otros tratamientos (ej. corticosteroides, inmunoglobulinas) (EMA 2016).

Eltrombopag se administra por vía oral. La dosis inicial recomendada en la población pediátrica de 1 a 5 años de edad es de 25 mg diarios. Después de iniciar eltrombopag, las dosis deben ser ajustadas para lograr y mantener un conteo de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ para reducir el riesgo de sangrado. La dosis máxima que no debe ser excedida es 75 mg.

Mientras dure el tratamiento con eltrombopag, se recomienda monitorear regularmente la función hematológica y hepática. Durante el tratamiento con eltrombopag se deben realizar semanalmente un hemograma completo, hasta obtener un recuento estable de plaquetas ($\geq 50 \times 10^9/L$ por al menos 4 semanas). Luego los hemogramas completos se deben realizar mensualmente.

Se recomienda usar la dosis más baja para mantener un nivel de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Las dosis serán ajustadas en base a la respuesta del conteo de plaquetas. En los estudios se ha observado que el conteo de plaquetas generalmente se incrementa dentro de 1 a 2 semanas de haber empezado eltrombopag y disminuyen dentro de 1 a 2 semanas después de su discontinuación.

Si, después del tratamiento inicial, el recuento de plaquetas es menor del objetivo ($50 \times 10^9/L$), se recomienda incrementar la dosis hasta un máximo de 75 mg diario. Se debe suspender el tratamiento si el incremento del recuento de plaquetas no es suficiente para evitar sangrado clínicamente significativo después de 4 semanas de tratamiento y con dosis máximas de 75 mg diarios.

Ajuste de la dosis de eltrombopag en Púrpura trombocitopénica inmune

Recuento de plaquetas	Ajuste de dosis o respuesta
<50 x 10 ⁹ /L después de al menos 2 semanas de tratamiento	Incrementar la dosis diaria 25 mg hasta un máximo de 75 mg/día.
≥ 50 x 10 ⁹ /L a ≤ 150x10 ⁹ /L	Usar la dosis más baja de eltrombopag y/o tratamiento concomitante de PTI para mantener el conteo de plaquetas o reducir el sangrado.
> 150 x 10 ⁹ /L a ≤ 250 x 10 ⁹ /L	Disminuir la dosis diaria 25 mg. Esperar 2 semanas para evaluar los efectos y realizar ajustes.
> 250 x 10 ⁹ /L	Suspender eltrombopag; incrementar la frecuencia del monitoreo de plaquetas a dos veces por semana. Una vez el recuento de plaquetas es ≤100 x 10 ⁹ /L, reiniciar el tratamiento con una dosis diaria reducida en 25 mg.

Las reacciones adversas más comunes con eltrombopag incluye a desordenes del sistema nervioso central (cefalea y parestesia), desordenes del ojo (catarata y ojo seco) desordenes gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal superior), desordenes hepatobiliares (incremento de las enzimas hepáticas, bilirrubina y función hepática anormal), desordenes de la piel y tejido subcutáneo (rash, prurito y alopecia), desordenes musculares o del tejido conectivo (artralgia, mialgia, espasmo muscular y dolor óseo) y desordenes generales (fatiga y edema periférico).

Existe un riesgo de hepatotoxicidad con la administración del eltrombopag, incluyendo función hepática anormal y hepatotoxicidad severa con riesgo de muerte. En los estudios controlados con eltrombopag se han observado incremento de las enzimas hepáticas y bilirrubina. Eltrombopag puede incrementar el riesgo de desarrollar o progresión de fibras de reticulina en la medula ósea (mielofibrosis).

Cada tableta de 25 mg o 50 mg de eltrombopag tiene un costo de S/ 146.83 según el sistema SAP- EsSalud, por lo que el tratamiento mensual a una dosis de 50 mg/día tiene un costo de S/ 4,404.9 por paciente. Empleando la dosis máxima de 75 mg/día este costo es de S/ 8,809.8 por paciente.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de eltrombopag en la población pediátrica con PTI crónica, que es refractaria o resistente a dos líneas de tratamiento. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE), *National Library of Medicine* (Pubmed-Medline) y *Health Systems Evidence*. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la *Cochrane Group*, *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *the Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), *the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *the Scottish Medicines Consortium* (SMC). Esta búsqueda se completó ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso que las RS identificadas en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

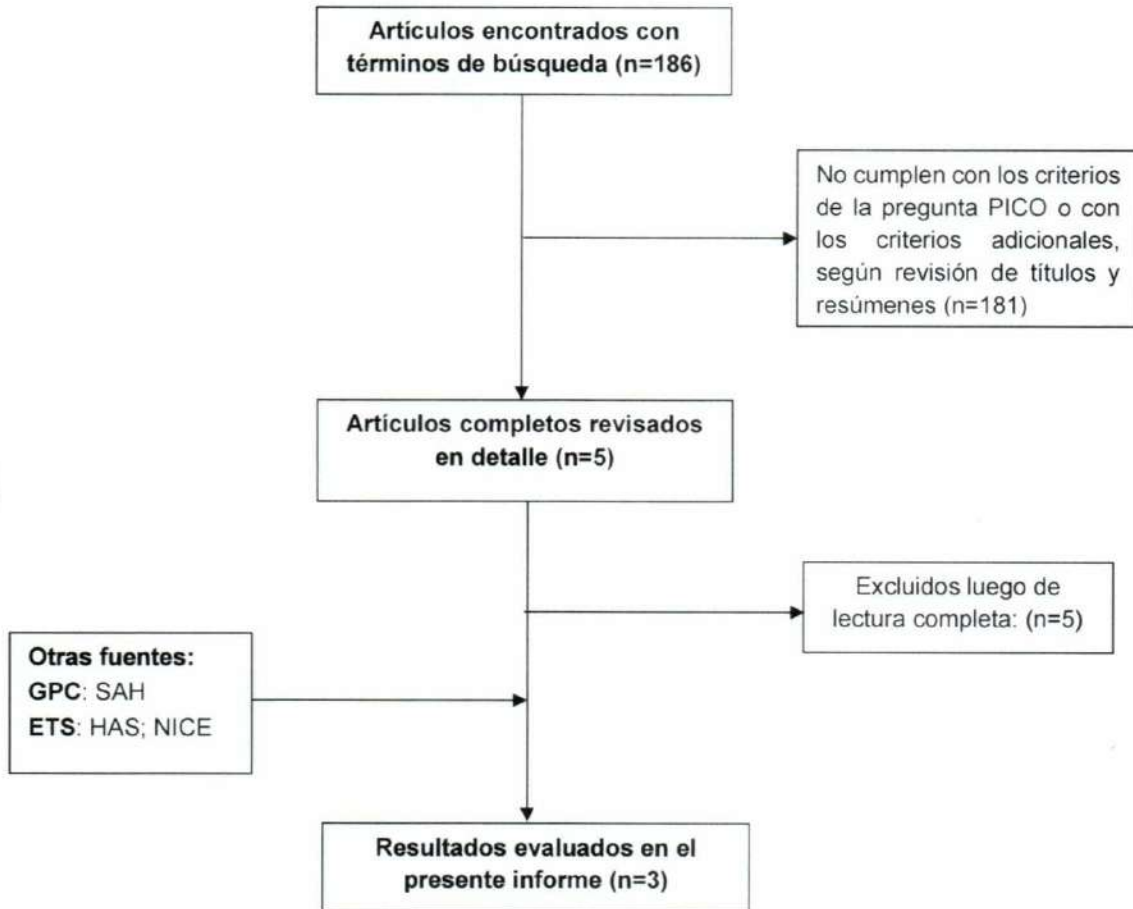
- **Eltrombopag:** Eltrombopag, Revolade, SB-497 115, Promacta.
- **PTI:** chronic [All Fields] AND ("purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR immune thrombocytopenia [Text Word]).

¹ Encabezados de Temas Médicos (en inglés, *MeSH* es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de eltrombopag en la población pediátrica con PTI crónica, que es refractaria o resistente a dos líneas de tratamiento.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- American Society of Hematology - 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia.

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Haute Autorité de Santé (HAS) - 2016 Eltrombopag. Extension de indications dans le purpura thrombopénique autoimmune.

Estudios primarios

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Grainger JD et al., 2015 - Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia

A pesar de que en la página de la Sociedad Americana de Hematología (SAH) se señala que esta guía sería revisada y actualizada en 2018, la única guía disponible de esta agrupación especializada para el manejo de la trombocitopenia inmune corresponde a la publicada en 2011.

En esta guía se recomienda la esplenectomía para los niños o adolescentes con PTI crónica o persistente con riesgo de sangrado persistente y falta de respuesta o intolerancia a otras terapias como corticoides, IGIV, anti-D y/o quienes tienen necesidad de mejorar la calidad de vida. Esta recomendación se graduó como 1B.



Según el mismo documento, el valor de 1 indica que el grado de confianza de que los desenlaces deseables de una intervención excedan a los efectos indeseables, es alto, en la mayoría de las poblaciones. La letra B sugiera que la recomendación está apoyada por ECA con importantes limitaciones o evidencia fuerte de estudios observacionales.

Sin embargo, la graduación de la fuerza de esta recomendación no concuerda con la evidencia incluida. La pregunta planteada por los desarrolladores de esta guía es la siguiente: "cuándo debe considerarse la esplenectomía". Para responderla se incluyeron cuatro revisiones retrospectivas en aproximadamente 150 pacientes que lograron aumento del recuento de plaquetas en alrededor el 70 %. Sin embargo, los desarrolladores de esta guía no especificaron las edades de los pacientes incluidos, la naturaleza y número de tratamientos previos a los cuales fallaron ni el tiempo de seguimiento. Se trata de estudios de baja calidad metodológica, por lo que no existe concordancia en la graduación del nivel de confianza adjudicada. Además, la pregunta que se planteó no tiene estructura ideal para la búsqueda de la evidencia y consiguiente formulación de recomendación.



En esta guía de la SAH, aun sin actualizar, se recomienda la esplenectomía en niños o adolescentes con PTI crónica o persistente con riesgo de sangrado persistente y falta de respuesta o intolerancia a otras terapias, pero no existe concordancia entre la fuerza de la recomendación y la evidencia revisada. Por otro lado, dado que se autorizó el uso de eltrombopag en 2015, en esta guía no ha sido evaluado para la población pediátrica. En resumen, debido a su antigüedad y problemas metodológicos, esta guía no contribuye con una recomendación para la población de interés de este dictamen.



ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Haute Autorité de Santé (HAS) - 2016 Eltrombopag. Extension de indications dans le purpura thrombopénique autoimmune

En este documento de ETS realizado por la comisión de transparencia del sistema de salud de Francia se evaluó la extensión de la indicación del eltrombopag en niños a partir de un año de edad con PTI. La información respecto a la eficacia de eltrombopag, respecto a placebo, provino principalmente del ECA de fase III (PETIT 2), el cual está descrito en este dictamen en la sección de estudios primarios. Los evaluadores del HAS también incluyeron un estudio previo (PETIT), pero por ser un estudio de menor calidad metodológica, de fase II, no ha sido incluido en el presente dictamen.

La comisión evaluadora del HAS aprobó el uso de eltrombopag para el tratamiento de la PTI crónica y refractaria en niños a partir del año de edad, después del fracaso de los medicamentos de primera línea (corticosteroides, inmunoglobulinas) y segunda línea (inmunosupresor, rituximab). Esta indicación fue considerada por el HAS como



restringida debido a la rareza de la PTI crónica en niños, ya que las remisiones espontáneas son posibles incluso después de varios años de evolución.

Brevemente, PETIT2 fue un ECA, doble ciego, que evaluó la eficacia de eltrombopag, comparado con placebo por 13 semanas, en 92 niños con PTI crónica que eran refractarios, habían recaído o eran intolerantes al menos a dos tratamientos previos para el PTI. En ambos grupos se permitió el uso de tratamiento concomitante para PTI a dosis estables (corticoides o azatioprina).



A los tres meses, el porcentaje de niños que alcanzaron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos seis de las ocho semanas entre las semanas cinco y doce, en ausencia de tratamiento de rescate, fue del 40 % en el grupo de eltrombopag vs el 3 % en el grupo de placebo. Por otro lado, los pacientes del grupo de eltrombopag requirieron menos un tratamiento de rescate, comparado con placebo (19 % vs 24 %, $p=0.032$). Pero no hubo diferencias en la proporción de sangrados clínicamente significativos entre eltrombopag y placebo (33 % en el grupo de eltrombopag y 41 % en el de placebo). Tampoco, hubo diferencias en la calidad de vida en el estudio PETIT y este desenlace no fue evaluado en el estudio PETIT2. El estudio PETIT2 tuvo una fase adicional en el que 87/92 (94 %) de los pacientes recibieron de forma abierta eltrombopag por 24 semanas.



Los evaluadores del HAS hicieron las siguientes observaciones en referencia a la evidencia de la eficacia de eltrombopag, comparado con placebo, en niños con PTI crónica y refractaria o recidivante a otros tratamientos previos:

1. Existían limitaciones en cuanto a la transferibilidad de los resultados del estudio PETIT2 debido al perfil heterogéneo del paciente (refractario, recidivante después de un tratamiento anterior o más, o haber suspendido sus otros tratamientos para PTI por una razón médica).
2. Los datos comparativos sobre la respuesta plaquetaria eran a muy corto plazo (y de menor amplitud que en adultos) vs placebo. No se ha evaluado el impacto que podría tener eltrombopag más allá de los 6 meses.
3. No se demostró ninguna mejora en la calidad de vida en el estudio PETIT y no se evaluó en el estudio PETIT2.
4. Los datos respecto a la tolerancia con eltrombopag eran limitados y no se evaluó la incidencia de mielofibrosis, un evento adverso asociado con el uso de eltrombopag.

Con estas observaciones, el comité del HAS consideró que eltrombopag proporciona una respuesta parcial a la necesidad médica identificada. El lugar que tiene eltrombopag se restringe en el tratamiento de la PTI crónica y refractaria, después del fracaso de los medicamentos de primera línea (corticosteroides, inmunoglobulinas) y del tratamiento de segunda línea (inmunosupresor, rituximab). Dada la limitada eficacia y los datos de tolerancia que están ausentes a largo plazo, la duración del tratamiento con eltrombopag



no debe exceder de 6 a 12 meses en pacientes pediátricos. Al igual que con los adultos, es necesario un seguimiento especial.

Los evaluadores del HAS en consulta con sus expertos clínicos, consideraron que debido a la actividad de eltrombopag sobre el recuento de plaquetas, podría verse su uso en situaciones temporales específicas. Por ejemplo, en caso de PTI con síndrome hemorrágico grave, en caso de ITP crónica con trombocitopenia marcada, durante un desafío hemorrágico (cirugía programada) y cuando se cumplen los siguientes tres criterios: trombocitopenia marcada ($\leq 10^9/L$) refractaria a los tratamientos de primera línea (corticosteroides e inmunoglobulinas), con sangrado grave y refractario/intolerante o pendiente de responder a un tratamiento de segunda o subsecuente línea. Los evaluadores del HAS opinaron que eltrombopag aporta una respuesta parcial a la necesidad médica identificada.



Decisión del HAS

En el sistema de salud Francés se toman en cuenta dos evaluaciones que realiza el HAS: el SMR (beneficio clínico de un medicamento) y el ASMR (el beneficio del medicamento comparado con otro). Ambos son importantes en la decisión de enlistar un medicamento como reembolsable. El SMR permite fijar un porcentaje de ese reembolso y el ASMR de negociar el precio con el fabricante.

Existen cinco niveles de SMR, para los cuales se aplican diferentes tasas de reembolso (mayor, importante, moderado, débil e insuficiente). La comisión evaluadora del HAS consideró que el SMR de eltrombopag en niños con PTI crónica, refractarios a otros tratamientos, era importante. Esta decisión se basó tomando en cuenta los siguientes aspectos: la gravedad del PTI crónica y refractaria, la baja prevalencia en niños de la PTI en la etapa crónica y refractaria, una necesidad médica poco cubierta, el impacto de eltrombopag en la morbilidad pero solo a muy corto plazo sin ningún impacto en la calidad de vida e incertidumbres a largo plazo, especialmente en el riesgo de mielofibrosis y la baja probabilidad de que eltrombopag tenga un impacto en la salud pública en niños mayores de un año.

Existen cinco niveles del ASMR y está principalmente dirigido por el tamaño del efecto del beneficio del medicamento (mayor, importante, moderada, menor, no mejora). Los evaluadores del HAS consideraron que a pesar que los datos de eficacia disponibles son a muy corto plazo, existe una necesidad médica poco cubierta. Además, el uso de eltrombopag en el manejo pediátrico de la PTI crónica y refractaria tiene especificaciones precisas. Por ello, el comité evaluador del HAS consideró que eltrombopag proporcionaba una mejora del beneficio clínico moderada (ASMR III) en el manejo de la PTI crónica y refractaria en niños mayores de un año.

Los evaluadores del HAS consideraron que el lugar de eltrombopag en el tratamiento del PTI crónica en niños está restringido a los casos que fracasan a los medicamentos de primera y segunda línea. Asimismo, ellos tomaron en cuenta que los casos de PTI





crónica y refractaria con riesgo frecuente de sangrado tenían afectación importante de la calidad de vida diaria, y que los casos más severos con un recuento de plaquetas muy bajo ($10^9/L$), como para producirse sangrado visceral, eran raros. Pero, para estas situaciones clínicas, existen pocas alternativas terapéuticas, con la esplenectomía como último recurso. Aunque, los evaluadores del HAS consideraron que eltrombopag puede considerarse como un tratamiento sintomático debido a su actividad agonista de la trombopoyetina, pero sin modulación inmunológica.

iii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Grainger JD et al., 2015 - Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial

Este fue un ECA de fase III, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, que evaluó los efectos del tratamiento con eltrombopag en tres cohortes de niños con PTI crónica, según rango de edad, durante 13 semanas ($n=92$). Después de la fase aleatorizada y doble-ciega, 87 (94%) pacientes del total continuaron participaron en la fase abierta (94 %) en el que todos recibieron eltrombopag por 24 semanas.

La aleatorización se realizó con una proporción de 2:1 y la estratificación se realizó de acuerdo con las siguientes cohortes de edad (12-17, 6-11, 1-5 años), resultando en la asignación de 29 pacientes en el grupo de placebo y 63 en el de eltrombopag.

El desenlace primario de eficacia fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$, en ausencia de tratamiento de rescate, por al menos 6 semanas, entre la semana 5 y 12 de la fase aleatoria. Este desenlace se ajustó por las cohortes de edad de los pacientes). Los desenlaces secundarios en ambas fases del estudio (aleatorizada y abierta) fueron: los eventos adversos, la necesidad de tratamiento de rescate, la incidencia de sangrado según la clasificación WHO y el periodo máximo con un recuento de plaquetas de $\geq 50 \times 10^9/L$.

Criterios de inclusión

1. Pacientes de 1 a 17 años.
2. Diagnóstico confirmado de trombocitopenia inmune crónica (duración >12 meses) de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional (IWG).
3. Recuento de plaquetas de menos de $30 \times 10^3/L$.
4. Refractario o recidivante después de uno o más tratamientos previos; o incapaz de continuar otro tratamiento.

Se permitió usar tratamientos concomitantes para la PTI si estos fueron estables desde 4 semanas o más antes del inicio del estudio.





Criterios de exclusión

1. Historia de enfermedad maligna (o en progreso) que incluye un síndrome mieloproliferativo.
2. Historia de trastornos de aglutinación plaquetaria que impiden la medición confiable del recuento de plaquetas.
3. Pacientes tratados con medicamentos para la función plaquetaria, incluidos aspirina, clopidogrel y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o anticoagulantes durante > 3 días en las dos semanas anteriores al día uno.

Las dosis de eltrombopag variaron según la edad y/o el peso de los pacientes:

1. De 6 a 17 años de ≥ 27 kg peso: 50 mg/día si <27 kg: 37.5 mg/día.
2. Los pacientes asiáticos de cualquier peso: 25 mg/día De 1 a 5 años: 1.2 mg/kg/día (pacientes asiáticos 0.8 mg/kg/día).

La dosis se ajustó de manera individual en base al recuento de plaquetas hasta una dosis máxima de 75 mg/día. Cuando el recuento de plaquetas superaba los $200 \times 10^9/L$, se reducía la dosis y si el recuento de plaquetas excedía los $400 \times 10^9/L$ se suspendía el uso de eltrombopag para reanudar la administración con la dosis más baja precedente.



Resultados

La media de la edad de los pacientes incluidos en este estudio fue 9 años. Más del 60% (57/92) de los niños tenían un recuento de plaquetas $\leq 15 \times 10^9/L$ y no habían sido esplenectomizados (96 %). Se observó que una mayor proporción de pacientes usaban tratamiento concomitante para PTI en el grupo de eltrombopag respecto al de placebo (13 vs 1 paciente, respectivamente). La proporción de pacientes del grupo de eltrombopag que usaron ≥ 2 tratamientos previos fue del 73 % y en el grupo placebo del 90 %.

Fase del ECA (3 meses)

Porcentaje de niños con plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 6 de las 8 semanas entre las semanas 5 y 12 de la fase aleatorizada, en ausencia de tratamiento de rescate.

Este porcentaje fue 40 % (25/63) en el grupo eltrombopag comparado con el 3 % (1/29) en el grupo placebo, OR=18.0, IC 95 %: 2.3 -140.9, p=0.0004.

Porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento de rescate

El porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento de rescate (definido como un nuevo tratamiento de PTI, un aumento de la medicación concomitante de PTI, transfusión de plaquetas y/o esplenectomía) fue del 19 % (12/63) en el grupo eltrombopag y 24 % (7/29) en el grupo placebo (OR=0.44; IC95 % 0.21-0.93; p=0.032).



Incidencia de sangrado

La proporción de niños con sangrado clínicamente significativo (grados 2 - 4 en la escala de sangrado de la OMS) fue del 33 % (21/63) en el grupo de eltrombopag y del 41 % (12/29) en el grupo de placebo (OR=0.71, IC95 % 0.28 – 1.79, p=NS²).

La proporción de niños con sangrado de cualquier grado (grados 1 - 4 en la escala de sangrado de la OMS) fue del 71 % (45/63) en el grupo de eltrombopag y del 69 % (20/29) en el grupo de placebo (OR=0.71, IC95 % 0.28 – 1.79, p=NS).

Calidad de vida

Este desenlace no fue evaluado en este estudio.

Eventos adversos

Descontinuación del tratamiento: Cuatro pacientes en el grupo de eltrombopag descontinuaron el tratamiento y uno en el grupo de placebo. Dos pacientes del grupo de eltrombopag, debido al incremento de las amino transferasas hepáticas y dos por falta de eficacia. Un paciente en el grupo de placebo debido a sangrado abdominal.

El 81 % de los pacientes sufrió un evento adverso (EA) en el grupo de eltrombopag comparado con el 72 % en el grupo placebo. Los EA más frecuentes en el grupo de eltrombopag, comparado con placebo fueron: nasofaringitis (17 % vs 7 %), rinitis (16 % vs 7 %), infecciones del tracto respiratorio superior (11 % vs 35 %), tos (11 % vs 0 %) e incremento de las transaminasas hepáticas (6 % vs 0 %).

Eventos adversos serios

Se reportaron siete eventos de EA serios en cinco pacientes del grupo de eltrombopag (5/63, 8 %) y cuatro eventos en cuatro pacientes en el grupo de placebo (4/29, 14 %). Los eventos en el grupo del eltrombopag incluyeron elevación de transaminasas (n=2), neumonía (n=2) y uno de cada uno: gingivitis, influenza y meningitis aséptica. Los eventos en el grupo placebo fueron uno de cada uno (epistaxis, petequia, hemorragia y crisis hipertensiva).

Fase abierta (24 semanas)

Periodo máximo con un recuento de plaquetas de $\geq 50 \times 10^9/L$

La mediana del tiempo con respuesta plaquetaria durante las semanas 1-24 fue de 6 semanas (rango: 0-24).

Proporción de pacientes que requirieron tratamiento de rescate

La proporción de niños que necesitaban tratamiento de emergencia fue del 13 % (11/87)

² NS: no significativo.



Incidencia de sangrado

La proporción de niños con sangrado clínicamente significativo (grados 2 - 4 en la escala de sangrado de la OMS) fue del 20 % y con cualquier grado de sangrado (grados 1-4) fue del 63 %.

Eventos adversos

Se reportó que el 79 % de los pacientes sufrió un EA y el 10 % sufrió un EA serio. Los autores no presentaron la naturaleza de los EA y EA serios.



Cataratas

Dos pacientes tratados con eltrombopag fueron diagnosticados con cataratas (uno de reciente diagnóstico y otro con progresión de una pre-existente).

Evaluación crítica del estudio

Fase aleatorizada y doble ciego

Este estudio presenta algunas limitaciones importantes, relacionadas con el corto tiempo de duración del tratamiento (aproximadamente tres meses), la falta de información disponible para describir los criterios que permitieron considerar a un paciente como no respondedor al tratamiento previo o intolerante y la no evaluación de desenlaces clínicos relevantes como la calidad de vida y la reducción/descontinuación de medicamentos concomitantes para el PTI.



Es importante también señalar que a pesar de que el estudio fue aleatorizado, una mayor proporción de niños asignados al grupo de eltrombopag recibió tratamiento concomitante con PTI: 21 % (13/63) vs 3 % (1/29) en el grupo placebo. Frente a esta situación hubiera sido ideal haber presentado también los resultados ajustados para esta variable para examinar si los resultados variaban.

A los tres meses, el porcentaje de niños que alcanzaron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos 6 de las 8 semanas entre las semanas 5 y 12 de la fase aleatorizada, en ausencia de tratamiento de rescate, fue del 40 % en el grupo de eltrombopag vs el 3 % en el grupo de placebo. Por otro lado, la diferencia en el porcentaje del uso de un tratamiento de rescate ha sido modesto: 19 % (12/63) en el grupo de eltrombopag y 24 % en el de placebo ($p=0.032$). No hubo diferencias en la proporción de sangrados clínicamente ni estadísticamente significativos 33 % (21/63) en el grupo de eltrombopag y 41 % (12/29) en el grupo de placebo. No están disponibles los datos para evaluar el mantenimiento de la respuesta a largo plazo. Los datos de tolerancia son limitados y el riesgo de mielo fibrosis no ha sido evaluado.

En esta fase, los datos mostraron que el uso de corta duración de eltrombopag se asoció con mayor probabilidad de mantener una respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/L$) que aquellos del grupo placebo (OR=25.3, IC95 % 8.2 - 78.7, $p<0.0001$), aunque la magnitud de tal efecto es imprecisa debido a la amplitud de los intervalos de confianza. Por otro



lado, no hubo diferencia en la incidencia de sangrado entre los grupos de eltrombopag y placebo. Aunque hubo una disminución significativa del uso de tratamiento de rescate a favor de eltrombopag, no se evaluó si su uso se asoció a disminución o discontinuación del tratamiento concomitante para el PTI. Por último, se desconoce cuál fue el impacto del incremento en el recuento de plaquetas en ausencia de tratamiento de rescate, en la calidad de vida, ya que este desenlace no fue evaluado por los investigadores.



Respecto a los eventos adversos serios, el grupo de placebo tuvo una frecuencia de este tipo de eventos de 14%, mientras que el grupo de eltrombopag esta frecuencia fue de 8%, siendo en este grupo principalmente debidas a infecciones y elevación de las enzimas hepáticas; y en el grupo placebo los eventos de sangrado.

Fase abierta

Debido a la naturaleza abierta y no controlada de esta fase, sus datos no aportan información relevante respecto a la eficacia de eltrombopag a mayor plazo. Lo más apropiado hubiera sido presentar el mismo desenlace principal de eficacia de la fase aleatorizada (porcentaje de niños con plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ en ausencia de tratamiento de rescate) con el fin de examinar si el porcentaje reportado en la fase aleatorizada se incrementaba, mantenía o disminuía con el tiempo. Los autores presentaron mediante un gráfico los porcentajes de pacientes que lograron respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/L$) durante las 24 semanas que duró esta fase, pero debido a que hubo pérdidas de más de la mitad de pacientes a partir de la novena semana, su interpretabilidad es limitada.



Respecto a los eventos adversos reportados, la proporción de pacientes afectados por alguno fue semejante al de la fase previa del estudio. Igualmente, el porcentaje de sangrado en esta fase fue similar al reportado en la fase aleatorizada (sangrado clínicamente significativo o de cualquier grado de severidad). El porcentaje de EA serios fue del 10 %, pero los autores no reportaron la naturaleza de los mismos. En la fase aleatorizada fueron afecciones del tracto respiratorio superior y aumento de las transaminasas hepáticas. Por otro lado, no se reportaron casos de tromboembolismo y hubo dos casos de cataratas.



V. DISCUSIÓN

La PTI crónica es una condición en el que la trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) persiste por más de 12 meses. Alrededor del 20 % de los pacientes pediátricos que debuta con un PTI agudo, progresaran a la forma crónica. El objetivo de tratamiento de la PTI de curso crónico es lograr un aumento sostenido del recuento de plaquetas por encima del umbral de $30-50 \times 10^9/L$. La primera línea de tratamiento se basa en el uso de corticosteroides y/o inmunoglobulinas intravenoso (IGIV) y la segunda línea incluye a rituximab y la esplenectomía. Es de notar que, aunque las guías de práctica clínica incluyen a rituximab como una alternativa de tratamiento para PTI, este uso es del tipo “fuera de etiqueta” (off-label) ya que el uso en esta condición clínica no se encuentra incluido entre las que están autorizados por la DIGEMID, la FDA y la EMA. Debido a ello, y dado que la ley peruana no permite usos fuera de etiqueta sino hasta un pronunciamiento explícito de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (esto es, la DIGEMID-MINSA), rituximab no está disponible para el tratamiento de esta condición en el contexto peruano. Por otra parte, la esplenectomía, en la población pediátrica tiene un lugar distinto al de los adultos debido a un incremento del riesgo de infecciones, sobre todo en menores de 5 años.



Aunque con frecuencia se usan otros agentes inmunosupresores en casos de PTI crónico y persistente en niños, como la ciclosporina y el micofenolato, su uso se basa en escasos reportes de casos que sugieren baja tasa de respuesta con toxicidad asociada. Por ello, estos agentes no pueden ser considerados como alternativas de tratamiento en la población de interés del presente dictamen.



El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y efectos de daño de eltrombopag en la población pediátrica con PTI crónica, que es refractaria, resistente o intolerante a dos líneas de tratamiento. La búsqueda de la literatura científica identificó los siguientes documentos: una GPC de la sociedad Americana de Hematología (2011), una ETS (HAS 2016) y el ECA de fase III (estudio PETIT2).

La única GPC identificada de la SAH, no ha sido actualizada desde hace siete años y no contiene una recomendación para la pregunta PICO de este dictamen. En ella se recomienda la esplenectomía en niños o adolescentes con PTI crónica o persistente con riesgo de sangrado persistente y falta de respuesta o intolerancia a otras terapias, pero la evidencia en que se basó tal recomendación era de baja calidad metodológica con imprecisiones en la descripción de la población y tratamientos previos. Además, no contiene una evaluación de eltrombopag en la población pediátrica.

La ETS realizada por el HAS (sistema de salud Francés) decidió enlistar a eltrombopag como un medicamento reembolsable, para el tratamiento de la PTI crónica y refractaria en niños a partir del año de edad, después del fracaso de los medicamentos de primera línea y segunda línea. La comisión evaluadora del HAS consideró que eltrombopag



proporciona una respuesta a una necesidad médica poco cubierta, pero ofrece un beneficio clínico de moderada magnitud. Esto es debido a que los evaluadores consideraron que los datos disponibles de la eficacia de eltrombopag comparado con placebo son a muy corto plazo (3 meses), no se mostró ninguna mejora en la calidad de vida y los datos de seguridad con eltrombopag son limitados (de muy corta duración también), además de que no se evaluó la incidencia de mielofibrosis, un evento adverso asociado con eltrombopag.



El estudio PETIT2 constituye la mejor evidencia para responder la pregunta PICO de este dictamen. Se trató de un ECA de fase III, doble ciego y controlado con placebo que comparó el uso de eltrombopag con placebo durante 13 semanas en 92 pacientes con PTI crónica refractaria, con recaída, o intolerante al menos a dos tratamientos previos. Los pacientes podían seguir recibiendo tratamientos concomitantes del PTI a dosis estables (corticoides o azatioprina). La edad media de los pacientes incluidos fue de 9 años, la gran mayoría no habían sido esplenectomizados, tenían un recuento de plaquetas $\leq 15 \times 10^9/L$ y habían recibido al menos dos tratamientos anteriores para el PTI.



El uso de eltrombopag se asoció con una mayor proporción de pacientes con respuesta plaquetaria ($\leq 15 \times 10^9/L$) y sin requerimiento de tratamiento de rescate, en comparación con placebo. Sin embargo, esto no se tradujo en una menor incidencia de sangrado, tanto las clínicamente significativas como las de cualquier gravedad según la clasificación de la OMS.

Respecto a los eventos de daños, los datos son aún limitados debido al corto plazo de los estudios y algunos no fueron evaluados como la mielofibrosis. Al corto plazo, se observó que el uso de eltrombopag se asoció a mayor riesgo de aumento de las transaminasas hepáticas, mientras que el placebo con sangrado. Durante las fases aleatorizada y abierta se reportaron mayores casos de elevación de las enzimas hepáticas con el uso de eltrombopag. En la fase aleatorizada se observaron tres casos de sangrado considerados con eventos adversos serios en el grupo de placebo, que incluyeron uno de epistaxis, hemorragia y petequia. En la fase abierta, dos pacientes tratados con eltrombopag tuvieron una catarata y ninguno en el grupo de placebo. Los datos de tolerancia de eltrombopag están ausentes a largo plazo.

En la actualidad, los datos comparativos con placebo y a corto plazo, mostraron que el uso de eltrombopag se asoció con mayor probabilidad de mantener una respuesta plaquetaria ($\geq 50 \times 10^9/L$) en ausencia de tratamiento de rescate, pero sin cambios en la incidencia de sangrado, sin cambios en la calidad de vida o disminución del uso de tratamiento concomitante para el PTI.

La evidencia que sustenta el beneficio clínico observado de eltrombopag en la población pediátrica es de menor consistencia y solidez que la de la población adulta. Así, la evidencia de los efectos de eltrombopag en los adultos con PTI crónica y refractaria a dos líneas de tratamiento, procede de un ECA de mayor duración (seis meses), en el

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 050-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PTI CRÓNICO,
REFRACTARIO, RESISTENTE O INTOLERANTE A DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO



que eltrombopag, comparado con placebo, incrementó el recuento de plaquetas, además de reducir el riesgo de sangrado clínicamente significativo y de cualquier grado de severidad y también redujo el uso de tratamiento concomitante y mejoró la calidad de vida en varias dimensiones. En base a estos desenlaces, el IETSI aprobó el uso de eltrombopag para el manejo del PTI en adultos refractarios a primera y segunda línea de tratamientos.



Sin embargo, la población de interés de este dictamen incluye a pacientes pediátricos con PTI crónico que han fallado a dos líneas de tratamiento y para quienes no se dispone de alternativas terapéuticas en la institución. Los pacientes no han conseguido el objetivo del tratamiento, que es lograr un aumento sostenido del recuento de plaquetas por lo que tienen riesgo de sangrado importante con repercusión negativa en la calidad de vida. La esplenectomía es considerada como último recurso y se trata de retrasar tanto como sea posible debido a mayor riesgo de infecciones que en los adultos. En este escenario, eltrombopag ofrece un beneficio, aunque de magnitud pequeña.



Existe evidencia de moderada calidad que en un corto plazo el uso de eltrombopag incrementa el recuento de plaquetas sin requerimiento de terapia de rescate, pero sin diferencias en el sangrado; y los datos a mayor plazo, pero de menor calidad metodológica, sugieren que el porcentaje de paciente con respuesta plaquetaria, se mantuvo en la mayoría de las evaluaciones realizadas en el tiempo. Por otro lado, se observaron tres eventos de sangrado en el grupo placebo, comparado con ninguno en el de eltrombopag. Así, a pesar de que la evidencia que apoya la eficacia respecto al control de sangrados del medicamento en población pediátrica es en general limitada y no se cuenta con datos de tolerancia a largo plazo, eltrombopag puede ser considerado como una alternativa en estos casos específicos debido a su efecto en un desenlace juzgado como un subrogado apropiado para el manejo de PTI como es el recuento plaquetario. Además, la evidencia para la población pediátrica encontrada se condice con la encontrada para población adulta en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 066-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 que aprueba en EsSalud el uso de eltrombopag en adultos con PTI crónica refractarios a dos líneas de tratamiento.

VI. CONCLUSIONES



– La PTI es una enfermedad auto-inmune que se caracteriza por la destrucción aumentada de plaquetas por el sistema retículo-endotelial y un defecto en la producción medular. Se define por la presencia de trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$) en ausencia de otras causas asociadas. Las manifestaciones clínicas de hemorragia aparecen frecuentemente con un recuento de plaquetas inferior a $30 \times 10^9/L$.

– La PTI en los niños con frecuencia se resuelve espontáneamente dentro de tres meses. Aproximadamente el 20 % de los niños con PTI desarrollarán la forma crónica, definida como un recuento de plaquetas $<10^9/L$ por >12 meses de duración desde la presentación.



– El tratamiento de la PTI crónica y refractaria en los niños, generalmente utiliza los mismos agentes utilizados en adultos, que incluyen a los corticoides y la IGIV. La esplenectomía solo se considera tan tarde como sea posible (más allá de 5 años) debido a mayores riesgos infecciosos que en adultos.

– Eltrombopag es una molécula pequeña no peptídica que incrementa la producción de plaquetas mediante la activación del receptor de la trombopoyetina.



– El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible respecto a la eficacia y efectos de daño de eltrombopag en la población pediátrica con PTI crónica, que es refractaria o resistente a dos líneas de tratamiento (corticoides, IGIV).

– La Sociedad Americana de Hematología no ha actualizado su última GPC del manejo de trombocitopenia inmune del 2011, en ella se recomienda la esplenectomía en los niños o adolescentes con PTI crónica con riesgo de sangrado persistente y falla de respuesta a corticoides, IGIV y anti-D. pero, no existe una evaluación de eltrombopag en esta población.

– Los efectos del uso de eltrombopag en niños con PTI crónica refractaria o intolerante al menos a dos líneas de tratamiento, fueron evaluados en un único ECA de fase III (PETIT2). En este estudio se comparó eltrombopag con placebo. A los tres meses el 40 % de los niños del grupo de eltrombopag lograron un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ durante al menos seis de las ocho semanas entre las semanas cinco y doce, en ausencia de tratamiento de rescate, comparado con el 3 % en el grupo de placebo.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 050-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PTI CRÓNICO,
REFRACTARIO, RESISTENTE O INTOLERANTE A DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO



- No hubo diferencias estadísticas en la proporción de sangrados clínicamente significativos entre eltrombopag y placebo (33 % en el grupo de eltrombopag y 41 % en el de placebo). No se evaluó la calidad de vida en el estudio PETIT2. Los datos comparativos sobre la respuesta plaquetaria fueron a muy corto plazo versus placebo y no se ha evaluado el impacto que podría tener eltrombopag más allá de los 6 meses.



- La población de interés de este dictamen incluye a pacientes pediátricos con PTI crónico que han fallado a dos líneas de tratamiento y para quienes no se dispone de alternativas terapéuticas en la institución. Los pacientes no han conseguido el objetivo del tratamiento, que es lograr un aumento sostenido del recuento de plaquetas por lo que tienen riesgo de sangrado importante con repercusión negativa en la calidad de vida.

- Existe evidencia de moderada calidad que en un corto plazo el uso de eltrombopag incrementa el recuento de plaquetas sin requerimiento de terapia de rescate; y los datos a mayor plazo, pero de menor calidad metodológica, sugieren que el porcentaje de paciente con respuesta plaquetaria, se mantiene en la mayoría de las evaluaciones realizadas en un periodo de seis meses. Por ello, eltrombopag puede ofrecer un beneficio en la población de interés, pero de magnitud pequeña.



- Los eventos adversos más frecuentes con eltrombopag en la población pediátrica fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, rinitis, tos, diarrea, dolor abdominal y elevación de las transaminasas. Los eventos adversos serios en el grupo de eltrombopag fueron principalmente las infecciones y elevación de las enzimas hepáticas; y en el grupo placebo los eventos de sangrado.

- A pesar de que la evidencia que apoya la eficacia respecto al control de sangrados del medicamento en población pediátrica es en general limitada y no se cuenta con datos de tolerancia a largo plazo, eltrombopag puede ser considerado como una alternativa en estos casos específicos debido a su efecto en un desenlace juzgado como un subrogado apropiado para el manejo de PTI como es el recuento plaquetario. Además, la evidencia para la población pediátrica encontrada se condice con la encontrada para población adulta en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 066-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 que aprueba en EsSalud el uso del producto farmacéutico eltrombopag en pacientes adultos con PTI crónica refractarios a dos líneas de tratamiento.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI aprueba el uso de eltrombopag en población pediátrica con

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 050-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PTI CRÓNICO,
REFRACTARIO, RESISTENTE O INTOLERANTE A DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO



PTI crónica, que es refractaria, resistente o intolerante a dos líneas de tratamiento (corticoides, IGIV). La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años. Asimismo, se debe asegurar un sistema de farmacovigilancia intensiva de los pacientes que lleguen a usar eltrombopag, según lo establecido en el Anexo N.º 1. 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.





VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con eltrombopag y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos que reportar por paciente (según Anexo N.º1):

1. Eficacia evaluada mediante recuento de plaquetas cada mes.
2. Examen oftalmológico.
3. Evaluación de mielofibrosis de acuerdo a sospecha clínica.
4. Uso de terapia de rescate.
5. Reporte de farmacovigilancia en caso de sospecha de reacción adversa.
6. Enzimas hepáticas bimensual.





VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bussel BJ et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2(8):315-25

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009;113(11):2386–93.

Labarque V, Van Geet C. Clinical practice: immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):163–72.

Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11):2386-2393.

Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010; 85:174.

Rosthøj S, Rajantie J, Treutiger I, et al. Duration and morbidity of chronic immune thrombocytopenic purpura in children: five-year follow-up of a Nordic cohort. *Acta Paediatr* 2012; 101:761.

Perrotta S, Amendola G, Locatelli F, et al. Treatment with short-term, high-dose cyclosporin A in children with refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003; 121:143.

Gesundheit B, Cividalli G, Freeman A, et al. Cyclosporin A in the treatment of refractory immune thrombocytopenia purpura in children. *Eur J Haematol* 2001; 66:347.

Williams JA, Boxer LA. Combination therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:232.

Panigrahi A, Clark A, Myers J, Raj A. A novel immunomodulatory treatment involving mycophenolate mofetil and corticosteroids for pediatric autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64:287.

Miano M, Ramenghi U, Russo G, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. *Br J Haematol* 2016; 175:490.





Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood* 2013; 121:4457.

Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017; 6.

European Medicines Agency. Revolade™ (eltrombopag): EU Summary of product characteristics. 2016. disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revolade-epar-product-information_en.pdf



Neunert C, Lim W, Crowther M, et al; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4190-207.

Haute Autorité de Santé. Eltrombopag. Extension de indications dans le purpura thrombopénique autoimmune. 22 février 2017.

Bussel BJ et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study *Lancet Haematol* 2015; 2(8):315-25.



Grainger JD et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial, *The Lancet* 2015; 386(10004):1649-58.

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag) en el tratamiento de púrpura trombocitopénica idiopática primaria refractaria. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°066-SDEPFyOTS-DETSIETSI-2016. Lima, Perú, 2016.



IX. ANEXOS

ANEXO N°1: Condiciones de uso

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



Diagnóstico/ condición de salud	Paciente pediátrico con diagnóstico de PTI crónica refractario, resistente o recidivante a dos líneas de tratamiento que incluyen corticoides, inmunoglobulina o contraindicación de alguno de estos medicamentos por reacciones adversas.
Grupo etario	Pacientes de 1 a 17 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	<p style="text-align: center;">9 meses</p>
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico confirmado de PTI crónico (duración > 12 meses). 2. Recuento plaquetario $\leq 30 \times 10^9/L$ o sintomático. 3. Refractario, resistente o recidivante después de al menos dos líneas de tratamiento (falla al tratamiento con un recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ a las 4 semanas de tratamiento o contraindicación por sospecha de reacción adversa). 4. Presentar documentación que acredite el diagnóstico y condición de refractario, resistente o recidivante a dos líneas de tratamiento o contraindicación por sospecha de reacción adversa.





Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento

1. Conteo plaquetario de los últimos 30 días.
2. Documentación en historia clínica del grado de severidad del PTI.



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.

1. Eficacia evaluada mediante recuento de plaquetas cada mes.
2. Examen oftalmológico.
3. Evaluación de mielofibrosis de acuerdo a sospecha clínica.
4. Uso de terapia de rescate.
5. Reporte de farmacovigilancia en caso de sospecha de reacción adversa.
6. Enzimas hepáticas bimensual.



Criterios de suspensión

1. Interrumpir si las transaminasas se elevan más de 3 veces en pacientes con función hepática normal o más de 3 veces el basal en pacientes con elevación pre tratamiento. Considerar reiniciar según evolución
2. Aparición de cataratas.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de hematología y de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.