



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 039-DETS-IETSI-2023

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELTROMBOPAG EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE ANEMIA APLÁSICA SEVERA ADQUIRIDA, SIN
DONANTE HLA IDÉNTICO, CANDIDATO A TERAPIA
INMUNOSUPRESORA (GLOBULINA ANTITIMOCITICA Y
CICLOSPORINA)**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Setiembre, 2023



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

EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
4. Silvia Bertha Arrieta Mendoza - equipo técnico evaluador, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Jhonatan Ricardo Mejia Santibañez - equipo técnico evaluador, Sub-Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor en aspectos clínicos 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 diagnóstico de anemia aplásica severa adquirida, sin donante HLA idéntico, candidato a terapia inmunosupresora (globulina antitimocítica y ciclosporina). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 039-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa adquirida, sin donante HLA idéntico, candidato a terapia inmunosupresora (globulina antitimocítica y ciclosporina). Así, la Dra. Adriana Janet Bustinza Álvarez, médica especialista en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico eltrombopag 25 mg tabletas no incluido en el Pettitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en hematología, la Dra. Adriana Janet Bustinza Álvarez y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa adquirida, sin donante HLA* idéntico, candidato a terapia inmunosupresora.
Intervención	Eltrombopag 25 mg tabletas** asociado a terapia inmunosupresora (globulina antitimocítica y ciclosporina)
Comparador	Terapia inmunosupresora (globulina antitimocítica y ciclosporina) en primera línea de tratamiento.
Desenlace	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de enfermedad • Calidad de vida • Dependencia de transfusión • Eventos adversos • Respuesta global • Respuesta completa

*HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos.

**Dosis:

Pacientes pediátricos de 6 a 11 años: 75 mg una vez al día durante 6 meses

Pacientes de 12 años o más: 150 mg una vez al día durante 6 meses

II. ASPECTOS GENERALES

La anemia aplásica (AA) es un trastorno sanguíneo raro que se caracteriza por hipocelularidad de la médula ósea, lo que resulta en citopenias periféricas (Medinger et al., 2018). Su incidencia anual se estima en 2 a 6 casos por millón de personas pudiendo presentarse a cualquier edad (incidencia máxima a los ~30 años). La forma congénita más común es la anemia de Fanconi (1/100 000 nacimientos), de herencia autosómica recesiva. Las formas adquiridas suelen aparecer entre los 15 a 25 años y en los mayores de 60 años, con igual frecuencia en ambos sexos (Empedium, 2023). La anemia aplásica es una enfermedad rara que solo ocurre en una o dos personas por millón cada año. Esto representa entre 300 y 600 casos nuevos entre todos los grupos etarios en Estados Unidos (St. Jude Children's research Hospital, 2023). En Latinoamérica se identificaron 204 casos en el estudio LARAA (*Latin American Collaborative Research on Aplastic Anemia*), el cual mostró la distribución de pacientes por país de la siguiente manera: 75 en Perú, 43 en Brasil, 37 en Colombia, 17 en Argentina, 13 en Chile, 11 en Venezuela y 8 en Uruguay. (Abello et al., 2019).

La anemia aplásica severa (AAS) se manifiesta cuando la celularidad de la médula es menor al 25 % (o 25 a 50 % con menos de 30 % de células hematopoyéticas residuales), con al menos dos de los siguientes parámetros: recuento absoluto de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/l$, recuento de plaquetas $< 20 \times 10^9/l$, y recuento de reticulocitos $< 20 \times 10^9/l$ (Gill et al., 2017). La AA es causada por la destrucción mediada por células T de células madre y progenitoras hematopoyéticas y se presenta como pancitopenia severa y una médula hipocelular. (Patel et al. 2022). La AA puede ser heredada o adquirida donde todos los pacientes, suelen presentar síntomas de anemia, sangrado e infecciones (Medinger et al., 2018). La AA adquirida tiene características fisiopatológicas inmunológicas, los pacientes son tratados mediante el reemplazo de los sistemas hematopoyético e inmunológico en un trasplante de células madre, pero la terapia inmunosupresora sola también puede ser eficaz (Townsend et al. 2017).

La AAS en niños se puede tratar con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) de un hermano donante compatible (MSD) o terapia inmunosupresora (IST) con globulina antitimocítica de caballo (hATG) y ciclosporina (CsA), logrando resultados comparables con tasas de supervivencia a largo plazo de aproximadamente 90 %. Sin embargo, la supervivencia libre de eventos (SSC), evaluada en función de la falta de mejoría hematológica, recaída o transformación maligna, es significativamente inferior entre los pacientes que reciben IST en comparación con los que se someten a HSCT por MSD, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con hATG y CsA no responden, el 30 % de los respondedores desarrollan una recaída, y entre 8 % al 18 % de los pacientes cursan con una evolución clonal (Goronkova et al. 2023).

Eltrombopag es un agonista oral del receptor de trombopoyetina de molécula pequeña no peptídico. Este medicamento podría brindar respuestas hematológicas duraderas y baja toxicidad en pacientes con AA severa, así como mayores tasas de respuesta cuando se agrega a la terapia de globulina antitimocítica y ciclosporina en pacientes con AA severa sin tratamiento previo en comparación con pacientes de control históricos tratados con terapia de globulina antitimocítica y ciclosporina solo (Fan et al. 2020).

En el Perú, eltrombopag cuenta con tres registros sanitarios otorgados por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de REVOLADE®, ELTRON y ELOPAG, descritos en la Tabla 2. Eltrombopag (REVOLADE®) está indicado para su uso en combinación con el tratamiento inmunosupresor de referencia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos de 6 años o más con anemia aplásica severa. Además, está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica severa quienes tuvieron una respuesta insuficiente a la terapia inmunosupresora (DIGEMID, 2020). Eltrombopag (ELTRON) está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica grave adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (DIGEMID, 2019). Eltrombopag (ELOPAG) está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica grave (AAG) adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o que han recibido varios tratamientos, y no son candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas (DIGEMID, 2023). Eltrombopag 25 mg no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSa 2018) ni del Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).



Tabla 2. Registro sanitario de Eltrombopag 25 mg tableta en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario	Costo por tratamiento (**)
REVOLADE 25 mg	EE-01838 (F.Vcto. 11/09/2025)	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU SAC	Tableta 25 mg	S/ 110.84 (*)	S/ 39 902.40
ELTRON 25 mg	EE-07276 (F.Vcto. 03/05/2024)	DROGUERIA LABORATORIOS PHARMEX	Tableta 25 mg	No disponible	No disponible
ELOPAG 25 mg	EE11737 (F.Vcto. 28/06/2028)	DELPHER S.A.C.	Tableta 25 mg	No disponible	No disponible

(*) Obtenido del Observatorio de Precios de DIGEMID. Fecha de consulta 19 de julio de 2023
 (<https://opm-digemid.minsa.gob.pe>.)

(**) Considerando un esquema de tratamiento según lo recomendado en la ficha técnica del producto aprobada por la DIGEMID (seis meses).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con anemia aplásica severa adquirida, sin donante HLA idéntico, candidato a terapia inmunosupresora reciben globulina antitimocítica y ciclosporina en primera línea de tratamiento. No obstante, según el especialista, el uso de eltrombopag podría proporcionar mejores resultados clínicos a los pacientes. El solicitante sostiene que esta opción permitiría lograr una mejor y más rápida respuesta comparado a la terapia inmunosupresora sola (sin eltrombopag), con lo que se espera se independice de las transfusiones y evite las complicaciones que de ellas derivan (reacciones transfusionales, refractariedad por sensibilización, sobrecarga de hierro), así como mejoramiento en el recuento de neutrófilos y permita evitar las complicaciones infecciosas que son las que implican la alta mortalidad en el curso natural de aplasia medular.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa adquirida, sin donante HLA idéntico, candidato a terapia inmunosupresora (globulina antitimocítica y ciclosporina).

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de eltrombopag en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa, sin donante HLA idéntico asociado a terapia inmunosupresora (globulina antitimocítica y ciclosporina). La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan

(<https://rayyan.qcri.org>), por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

Los términos utilizados en la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos fueron con relación a la pregunta PICO, empleándose términos MeSH¹ y términos de libre lenguaje, junto a operadores booleanos, y acorde a las bases de datos elegidas. Las estrategias de búsqueda se presentan en las Tablas del Material Suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

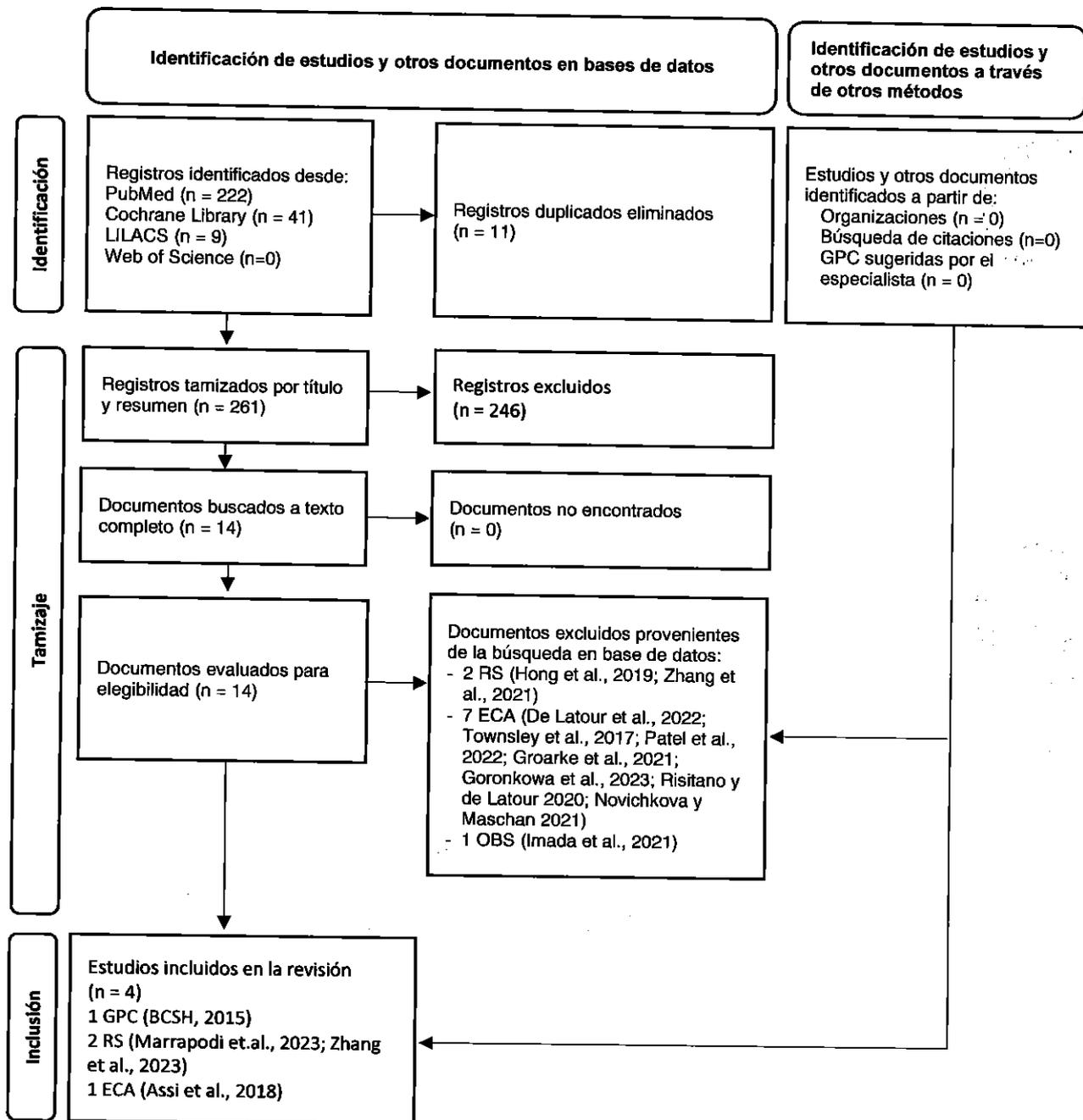
Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA, y, además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.



¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicado.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BCSH: British Society for Standards in Haematology; EMEA: European Medicines Agency and IGSS Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 19 de julio 2023. Se identificó una GPC de la British Society for Standards in Haematology (BCSH) (Killick et al., 2015), una RS sin metaanálisis (Marrapodi et al., 2023) y otra con metaanálisis (Zhang et al., 2023), además de un ECA de fase II de dos brazos (Assi et al., 2018).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la BCSH, publicada el 2015, para el diagnóstico y tratamiento de la anemia aplásica en adultos, recomienda que debe administrarse eltrombopag (ELT) para pacientes con anemia aplásica severa (AAS) refractario a terapia inmunosupresora (IST), para pacientes que fueron muy pretratados, y para aquellos considerados como no aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) (Killick et al., 2018). Esta fue una recomendación que se basó en evidencia de una extensión del estudio de fase II del NIH (*National Institutes Health*) de Estados Unidos (Desmond et al., 2014). En este estudio, de un total de 43 pacientes con AAS refractaria que fueron tratados con eltrombopag, el 40 % de los pacientes presentaron respuestas hematológicas, incluida la respuesta trilineaje (en glóbulos rojos, glóbulos blancos y megacariocitos). Además, la mayoría de los pacientes toleró eltrombopag (40 %). Tras estos resultados, eltrombopag fue autorizado por la EMA a partir de agosto 2015 para pacientes con AAS refractario a IST y no aptos para HSCT (EMA/CHMP/371721/2015) (EMA, 2015). Esta GPC cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II (Brouwers et al., 2010). En el análisis crítico se identificó que la GPC exclusivamente se enfocó en pacientes ancianos, siendo su principal limitación para la toma de decisión en la presente ETS.

La RS sin MA de Marrapodi et al. tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de eltrombopag agregado a la IST para el tratamiento de la AAS en la población pediátrica y realizó su búsqueda hasta el 20 de diciembre de 2022 (Marrapodi et al., 2023). Los autores incluyeron un total de cuatro ECA, tres estudios observacionales y dos series de casos. A continuación, se presentarán los resultados de los ECA fase III incluidos en la RS.

En el ECA fase III de Latour et al. ($n = 197$, 101 pacientes en el grupo de tratamiento sólo con IST y 96 pacientes en el grupo de tratamiento con IST y ELT), la calidad y la velocidad de la recuperación hematológica mejoraron con la adición de eltrombopag sin presentar eventos tóxicos, mientras que las respuestas hematológicas completas y globales a tres meses de tratamiento fueron mayores con la adición de eltrombopag a la terapia estándar en comparación de la terapia estándar sola (22 % IST-ELT vs. 10 % IST; OR: 3.2; IC 95 % 1.3-7.8; $p = 0.01$) (Peffault De Latour et al., 2022). La tasa de respuesta global² (TRG) a los 6 meses con IST más ELT también fue significativamente mayor que con IST sola (78.7 % vs. 66.3 %; OR: 2.2; IC 95 %: 1.1-4.3). A los 12 meses, la tasa de respuesta completa³ (TRC) fue del 33 % en el grupo IST y del 52 % en el grupo IST-ELT. En contraste, la supervivencia general a dos años fue similar en el grupo IST y el grupo IST-ELT (85 % vs. 90%; HR: 0.57; IC 95 %: 0.24-1.37), y también fue similar en cuanto al riesgo de recaída (HR: 1.32; IC 95 %: 0.55-3.21). Por otra parte, los autores reportaron que los pacientes del grupo de ELT tuvieron una mayor supervivencia

² Desenlace compuesto, definido como respuesta completa y respuesta parcial

³ Definido como un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/l$

libre de eventos (46 %; IC 95 %: 36 % a 57 % vs. 34 %; IC 95 %: 24 % a 44 %) a los dos años, pero con intervalos de confianza que se solapan entre sí. Además, los autores reportaron que la anemia aplásica menos grave y la edad más joven se asociaron con una mejor respuesta, pero debe tenerse en cuenta que la gran mayoría de los pacientes inscritos eran adultos, excepto nueve adolescentes de 15 a 18 años.

En el ECA de Groarke et al. (n = 127, 40 pacientes en el grupo de tratamiento con IST y ELT y 87 pacientes en el grupo de tratamiento con IST) no hubo diferencia significativa en la TRG o TRC al agregar ELT a la IST para AAS no tratada en niños (Groarke et al., 2021). La TRG del grupo de ELT fue de 68 % a los 3 meses y del 70 % a los 6 meses en comparación con el grupo de IST que tuvo TRG del 63 % a los 3 meses y de 72% a los 6 meses (p = 0.78). Asimismo, al año de seguimiento tampoco hubo diferencias entre los grupos (p = 0.38). Los adolescentes tuvieron una TRC del 46% con ELT en comparación del 21 % con IST (p = 0.052), y TRG del 75 % frente al 67 % (p = 0.48), respectivamente. De esta forma, se observa que ambos grupos fueron similares en los desenlaces presentados.

El ECA de Goronkova et al. (n = 98, 49 pacientes en el grupo de tratamiento con IST y ELT y 49 pacientes en el grupo de tratamiento con IST) reportó que la TRG fue similar en los grupos ELT + IST e IST sola (65 % vs. 53 %; p = 0.218) (Goronkova et al., 2023). No obstante, la TRC en el grupo que recibió ELT + IST fue mayor en comparación del grupo que recibió IST (31 % vs 12 %; p = 0.27). De igual forma que el ECA anterior se observa resultados diferentes tanto para la TRG y la TRC, motivo que contribuye a la inconsistencia de resultados junto al estudio de Groarke et al.

Al realizar el análisis crítico la RS fue considerada de baja calidad según la herramienta AMSTAR-2. Si bien esta RS no realizó un MA, presentó los resultados de ECA de fase III que responden a la pregunta PICO. Observamos inconsistencia en los resultados para los desenlaces de tasa de respuesta global y tasa de respuesta completa. Además, cabe señalar que la tasa de respuesta global fue definida como un desenlace compuesto de tasa de respuesta completa y tasa de respuesta parcial en el estudio que mostró beneficio para uno de los grupos de pacientes. Debemos resaltar que el mismo constituye un desenlace subrogado y compuesto que puede sobreestimar los resultados. Además, identificamos una heterogeneidad de los estudios en referencia a la población involucrada, ya que el ECA de Groarke et al. consideró pacientes de menos de 18 años, Latour et al. consideró a una población entre 15 a 81 años, y el ECA de Goronkova et al. involucró una población de 2 a 18 años. Por otra parte, los ECA fueron considerados de alto riesgo de sesgo.

Zhang et al. publicaron una RS con MA cuyo objetivo fue comparar la eficacia de ELT + IST con la IST sola en pacientes con AAS y evaluar la eficacia del ELT en adultos y niños (Zhang et al., 2023). La búsqueda de estudios se realizó hasta el 1 de enero de 2023, incluyéndose seis estudios de los cuales se analizaron dos ECA y cuatro estudios

observacionales (tres retrospectivos y uno prospectivo). De esta forma, la RS evaluó un total de 699 pacientes (364 para el grupo de pacientes tratados con ELT + IST y 335 para el grupo de pacientes tratados con IST).

La respuesta global a los seis meses en los pacientes del grupo ELT+IST fue mayor que la de los pacientes del grupo de IST (n ECA: 6; 272 vs. 189 pacientes; OR: 2.25; IC 95 %: 1.60 a 3.16; $p < 0,00001$, I^2 : 0 %). No obstante, no se identificaron diferencias significativas en el subgrupo de niños (n ECA: 4; 62 vs. 80 pacientes; OR: 1.63; IC 95 %: 0.87 a 3.05; p : 0.13, I^2 : 0 %). Con respecto a la respuesta completa a los seis meses, la tasa de respuesta completa fue mayor en el grupo ELT+IST que en el grupo de IST sola (n ECA: 6; 135 vs. 63 pacientes; OR: 2.61; IC 95 %: 1.82 – 3.74; $p < 0.00001$, I^2 : 0 %). En el subgrupo de niños se observó un resultado similar (n ECA: 4; 36 vs. 26 pacientes; OR: 2.91; IC 95%: 1.56 a 5.41). La tasa de no respuesta a los 6 meses fue menor en el grupo de ELT+IST que el grupo de IST sola (n ECA: 4; 62 vs. 124 pacientes; OR: 0,32; IC 95 % 0,19 – 0,52; $p < 0,00001$, I^2 : 30). No obstante, no hubo diferencia en el subgrupo de niños (n ECA: 2; 16 vs. 34 pacientes; IC 95 %: 0.03 a 2.60; p : 0.26; I^2 : 60 %). Sin embargo, no hubo diferencia en la respuesta parcial a los seis meses (n ECA: 4; 129 vs. 108 pacientes; OR: 0.94; IC 95 % 0.49-1.81; p : 0.85; I^2 : 68 %). Cabe resaltar que estos resultados involucraron a estudios observacionales y ECA.

En el análisis crítico se consideró que la RS tenía una confianza críticamente baja según la herramienta AMSTAR 2. Asimismo, este metaanálisis presenta ciertas limitaciones, la más relevante en cuanto al MA, que involucró a estudios observacionales como a ECA. Esto puede sobreestimar los resultados al combinar estudios con riesgo de confusión o confusión residual (observacionales) con estudios de mayor nivel de evidencia (ECA). Además, es necesario resaltar el limitado tamaño de muestra, encontrándose análisis que involucraron mayor número de pacientes en uno u otro grupo. Por último, se debe considerar que los ECA incluidos obtuvieron un riesgo de sesgo poco claro, mientras que los estudios observacionales tuvieron limitaciones en la selección y comparabilidad de los grupos.

El ECA de Assi, ECA de fase II tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia de la combinación de la globulina antitimocítica de caballo (hATG), metilprednisolona, ciclosporina A (CsA) y factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), con la adición de ELT (Assi et al., 2018). La población estuvo conformada por pacientes con AA grave y AA refractaria. Se incluyeron en el análisis final 38 pacientes, de los que 17 recibieron IST y G-CSF y 21 recibieron IST, G-CSF y ELT. La mediana de la edad de los participantes fue de 53 años (24 – 80). Los autores consideraron los siguientes desenlaces: respuesta global (RG), respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP). En el grupo de pacientes tratados con IST y G-CSF solos, la tasa de RG fue del 71 %, con cinco pacientes (29 %) que lograron una RC y siete pacientes (41 %) que lograron una RP. En el grupo que fueron tratados con IST, G-CSF y ELT 16 pacientes (76 %) respondieron con una tasa de RG, con ocho pacientes (38 %) que lograron RC y ocho

pacientes (38 %) que lograron una RP. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos para la RG ($p=0.72$) o la RC ($p=0.073$). Los pacientes que recibieron IST, G-CSF y ELT tuvieron un tiempo de respuesta al tratamiento (TTR) mayor, pero que no fue estadísticamente significativo (84 días vs. 57 días; $p=0,30$). Ambos grupos presentaron toxicidades similares, de ellas, siete pacientes de ambos grupos (18 %) presentaron reacciones a la infusión a pesar de la premedicación extensa, y las reacciones fueron de bajo grado (con excepción de un paciente del grupo de IST y G-CSF, el cual fue retirado del estudio). Estas reacciones fueron fiebre, escalofríos, disnea y rash sin ocurrencia de anafilaxia. Además, dos pacientes del grupo de IST sufrieron de hepatotoxicidad.

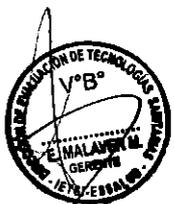
Al realizar el análisis crítico, el ECA fue considerado como de alto riesgo de sesgo según la herramienta RoB. Algunas de sus limitaciones son: la muestra reducida de pacientes ($n = 38$), el sesgo de selección debido a que no garantiza una adecuada aleatorización de la población, asimismo no se realizó el cegamiento de los participantes. Además, otra limitación radicó en que la media de edad de la población fue de 60 años, con un seguimiento corto.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) actualmente, en el contexto de EsSalud, los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa adquirida, sin donante HLA idéntico, candidato a terapia inmunosupresora (globulina antitimocítica y ciclosporina) reciben globulina antitimocítica de origen conejo, metilprednisolona y ciclosporina; ii) la GPC recomienda la administración de eltrombopag para pacientes con anemia aplásica severa refractaria a terapia inmunosupresora o pacientes que son muy pretratados y no aptos para trasplante de células madre hematopoyéticas, sin embargo, esta GPC es exclusivamente para pacientes ancianos lo que limita su extrapolación a otros grupos etarios; iii) los resultados provenientes de las RS incluidas son inconsistentes para los desenlaces de tasa de respuesta global, completa y parcial, asimismo, los intervalos de confianza son amplios, lo que conduce a un escenario de imprecisión de los resultados con la presencia de pocos eventos del desenlace de interés en los estudios individuales y MA; por otra parte, uno de los ECA incluidos por una de las RS reportó similar tasa de sobrevida general entre ambos grupos de pacientes a los dos años de seguimiento, desenlace que tiene la mayor relevancia para la toma de decisión; cabe resaltar que las RS fueron calificadas de confianza críticamente baja y los estudios individuales tuvieron un alto riesgo de sesgo, es decir, tuvieron una inadecuada calidad metodológica; iv) El ECA incluido contribuye a la inconsistencia de resultados encontrada en evidencia de mayor nivel (RS) ya que no encontró diferencias tras la adición de eltrombopag al tratamiento actualmente brindado, encontrando un perfil de seguridad similar entre ambas alternativas; no obstante, tuvo un escaso tamaño de muestra y fue considerado de alto riesgo de sesgo; v) con todo lo mencionado, se observaría una muy baja certeza de la evidencia, lo que conllevaría a decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de añadir eltrombopag al tratamiento inmunosupresor en pacientes con diagnóstico de

anemia aplásica severa adquirida, sin donante HLA idéntico, candidato a terapia inmunosupresora.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de eltrombopag en pacientes con diagnóstico de anemia aplásica severa adquirida, sin donante HLA idéntico, candidato a terapia inmunosupresora (globulina antimicótica y ciclosporina).



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abello, Virginia, Gabriela Vidal-Senmache, Vera Milovic, Rodrigo T. Calado, Natalia Aránguiz, José Luis López, Stefanía López, et al. «Latin American Collaborative Research on Aplastic Anemia (LARA): creating a regional registry». *Blood Advances* 3, n.o Suppl 1 (6 de diciembre de 2019): 51-54. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019GS121478>.
- Assi, Rita, Guillermo Garcia-Manero, Farhad Ravandi, Gautam Borthakur, Naval G. Daver, Elias Jabbour, Jan Burger, et al. «Addition of Eltrombopag to Immunosuppressive Therapy in Patients with Newly Diagnosed Aplastic Anemia». *Cancer* 124, n.o 21 (2018): 4192-4201. <https://doi.org/10.1002/cncr.31658>.
- Fan, Xing, Ronan Desmond, Thomas Winkler, David J. Young, Bogdan Dumitriu, Danielle M. Townsley, Fernanda Gutierrez-Rodrigues, et al. «Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias». *Blood Advances* 4, n.o 8 (24 de abril de 2020): 1700-1710. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001657>.
- Gill, Harinder, Raymond S. M. Wong, y Yok-Lam Kwong. «From Chronic Immune Thrombocytopenia to Severe Aplastic Anemia: Recent Insights into the Evolution of Eltrombopag». *Therapeutic Advances in Hematology* 8, n.o 5 (mayo de 2017): 159-74. <https://doi.org/10.1177/2040620717693573>.
- Goronkova, Olga, Galina Novichkova, Tatiana Salimova, Irina Kalinina, Dina Baidildina, Ulyana Petrova, Kristina Antonova, et al. «Efficacy of Combined Immunosuppression with or without Eltrombopag in Children with Newly Diagnosed Aplastic Anemia». *Blood Advances* 7, n.o 6 (28 de marzo de 2023): 953-62. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006716>.
- Imada, Kazunori, Naoshi Obara, Hiroatsu Iida, Kenji Imajo, Tetsuo Maeda, Kensuke Usuki, Zhang Fanghong, et al. «Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naïve Patients with Aplastic Anemia in Japan». *Internal Medicine* 60, n.o 8 (2021): 1159-68. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6063-20>.
- Killick, Sally B., Nick Bown, Jamie Cavenagh, Inderjeet Dokal, Theodora Foukaneli, Anita Hill, Peter Hillmen, et al. «Guidelines for the Diagnosis and Management of Adult Aplastic Anaemia». *British Journal of Haematology* 172, n.o 2 (2016): 187-207. <https://doi.org/10.1111/bjh.13853>.
- Marrapodi, Maria Maddalena, Annamaria Mascolo, Domenico Roberti, Martina Di Martino, Concetta Rafaniello, Consiglia Riccardi, y Francesca Rossi. «The efficacy and the safety of eltrombopag in pediatric patients with severe aplastic anemia: a systematic review». *Frontiers in Pediatrics* 11 (2023). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1149718>.
- Medinger, Michael, Beatrice Drexler, Claudia Lengerke, y Jakob Passweg. «Pathogenesis of Acquired Aplastic Anemia and the Role of the Bone Marrow Microenvironment». *Frontiers in Oncology* 8 (5 de diciembre de 2018): 587. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00587>.



Patel, Bhavisha A., Emma M. Groarke, Jennifer Lotter, Ruba Shalhoub, Fernanda Gutierrez-Rodrigues, Olga Rios, Diego Quinones Raffo, Colin O. Wu, y Neal S. Young. «Long-Term Outcomes in Patients with Severe Aplastic Anemia Treated with Immunosuppression and Eltrombopag: A Phase 2 Study». *Blood* 139, n.o 1 (6 de enero de 2022): 34-43. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012130>.

Townsley, Danielle M., Ronan Desmond, Cynthia E. Dunbar, y Neal S. Young. «Pathophysiology and Management of Thrombocytopenia in Bone Marrow Failure: Possible Clinical Applications of TPO Receptor Agonists in Aplastic Anemia and Myelodysplastic Syndromes». *International Journal of Hematology* 98, n.o 1 (julio de 2013): 48-55. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1352-6>.

Zhang, Jiayou, Yabing Wu, Junhui Liu, Shaolin Han, Lijuan Chen, Hui Wang, y Yu Peng. «A Systematic Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Anti-Thymocyte Globulin Combined with Eltrombopag in the Treatment of Severe Aplastic Anemia». *Annals of Palliative Medicine* 10, n.o 5 (mayo de 2021): 5549560-5545560. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1049>.

Zhang, Senlin, Qingwei Wang, Kai Cui, Bingjie Cheng, Junjie Fan, y Shaoyan Hu. «Efficacy of Eltrombopag with Immunosuppressive Therapy Versus Immunosuppressive Therapy Alone on Severe Aplastic Anaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Clinical Drug Investigation* 43, n.o 5 (1 de mayo de 2023): 315-24. <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01266-7>.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO:

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de julio de 2023	
Estrategia	#1 (((("anemia, aplastic"[MeSH Terms] OR "aplastic anemia"[Title/Abstract] OR "aplastic anaemia"[Title/Abstract] OR "hypoplastic anemia"[Title/Abstract]) AND "eltrombopag"[Supplementary Concept]) OR "eltrombopag"[Title/Abstract] OR "revolade"[Title/Abstract]) AND ("systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*"[Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract] OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*"[Title] OR "guide line"[Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*"[Title] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title] OR "controlled trial*"[Title/Abstract] OR "control trial*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment"[Title/Abstract] OR "technology appraisal"[Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR ("Review"[Title] AND "Literature"[Title]))))	222

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de julio de 2023	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Anemia, Aplastic] explode all trees	245
	#2 (aplastic anemia*):ti,ab,kw	608
	#3 (aplastic anaemia*):ti,ab,kw	103
	#4 (hypoplastic anemia*):ti,ab,kw	10
	#5 {OR #1-#4}	683
	#6 (eltrombopag):ti,ab,kw	328
	#7 (revolade):ti,ab,kw	20
	#8 #6 OR #7	328
	#9 #5 AND #8	41

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 19 de julio de 2023	
Estrategia	#1 (mh:(eltrombopag)) OR (revolade)	9