

# ELTROMBOPAG PARA EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE

**IP-12-011-013**



**Mayo 2012**



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **eltrombopag (Revolade®)** para el tratamiento de la trombocitopenia inmune al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Mayo 2012.  
Expediente de solicitud: 3903/2010

**Declaración de conflictos de interés.** Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a [des@msp.gub.uy](mailto:des@msp.gub.uy)

<b>Autor:</b>	Nicolás González Vacarezza	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Supervisor Científico:</b>	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Revisor clínico:</b>	Lilián Díaz	Profesora titular de la Cátedra de Hematología de la Facultad de Medicina Universidad de la República.
<b>Coordinación General:</b>	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Edición del documento:</b>	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria – Ministerio de Salud Pública.

**Derechos de autor ©.** Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

#### ¿Cómo citar este informe?

**González-Vacarezza N, Alemán A, Díaz L, Pérez-Galán A.** *Eltrombopag para el tratamiento de la trombocitopenia inmune.* IP-12-011-013, Mayo 2012. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

## **CONTENIDO**

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EVALUACIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>7</b>
Objetivo principal.....	7
Objetivo específico.....	7
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>8</b>
Revisión sistemática.....	8
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>9</b>
Resultados de la revisión de la Cochrane.....	9
Tipos de estudios incluidos en la revisión.....	9
Tipos de participantes.....	9
Tipos de intervención.....	9
Variables de eficacia y seguridad.....	10
Características de los ensayos incluidos.....	10
Resultados de eficacia .....	11
Resultados de seguridad .....	11
Calidad de vida .....	11
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>12</b>
Consideraciones Farmacoeconómicas.....	13
Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.....	13
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>13</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>14</b>
Resultados de eficacia .....	14
Resultados de eficacia .....	15
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>16</b>

## RESUMEN

**Introducción.** El Púrpura Trombocitopénico Idiopático (PTI) crónico o la Trombocitopenia Inmune (TI) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la destrucción de plaquetas mediada por auto-anticuerpos y por una producción reducida de las mismas. La principal manifestación clínica de la patología es una tendencia aumentada a presentar sangrados.

Como primera línea de tratamiento en adultos se prefieren cursos extensos de corticoesteroides en lugar de cursos cortos o Ig i.v. (inmunoglobulina intravenosa). Por otro lado, tanto Ig i.v. o anti-D (inmunoglobulina anti-D) pueden ser indicados como primera línea en pacientes que tengan contraindicado el uso de corticoides. En pacientes no respondedores o que han sufrido una recaída con el tratamiento inicial de corticoesteroides se recomienda la esplenectomía. Los agonistas de los receptores de trombopoyetina (ART), como Eltrombopag y Romiplostim, son recomendados en pacientes esplenectomizados con riesgo de sangrado y que han sufrido una recaída o en pacientes que tengan contraindicada la esplenectomía y no hayan respondido a otro tratamiento

**Objetivos.** Evaluar la eficacia y seguridad de Eltrombopag para el tratamiento de la TI, para considerar su posible inclusión en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

**Métodos.** Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura científica, limitada a revisiones sistemáticas (RSs) y Ensayos Clínicos aleatorizados (ECAs). Todas las publicaciones fueron estudiadas y su calidad evaluada.

**Resultados y Discusión.** Se encontraron 3 ensayos clínicos de Eltrombopag adicionado a la terapia estándar, donde no se vió una diferencia significativa en la incidencia de sangrados severos, los cuales son los de mayor relevancia del punto de vista clínico. Para las variables respuesta plaquetaria global, respuesta completa y sangrados grados OMS 1-4, Eltrombopag adicionado a la terapia estándar mostró diferencias significativas comparado al grupo control. En cuanto a la seguridad, el tratamiento con Eltrombopag no presentó diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos severos y totales, teniendo un perfil de seguridad aceptable. Los resultados de calidad de vida no fueron concordantes entre los estudios.

**Discusión y conclusiones.** Si bien el tratamiento de pacientes con TI crónica con Eltrombopag adicionado a la terapia estándar no demostró una reducción significativa de sangrados severos, otras variables de eficacia han presentado mejoras significativas. Considerando que el fármaco presenta un perfil de seguridad aceptable, el tratamiento resulta en un balance riesgo-beneficio favorable.

Para decidir el ingreso de Eltrombopag al FTM es necesario realizar una evaluación económica. Si bien las evaluaciones económicas no son extrapolables entre distintos países, INESSS ha concluido que la terapia con Eltrombopag adicionado al tratamiento estándar no es una alternativa costo-efectiva.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura or immune thrombocytopenia (IT) is an autoimmune disease characterized by platelet destruction mediated by auto-antibodies and reduced production of the same. The main clinical manifestation of this disease is an increased tendency to bleed.

As a first line treatment in adults, prolonged courses of corticosteroids are preferred, rather than short courses or i.v. Ig (intravenous immunoglobulin). On the other hand, both i.v. Ig and anti-D (anti-D immunoglobulin) may be indicated as first line interventions in patients with contraindications to the use of corticosteroids. In non-responders or those patients who have relapsed to the initial corticosteroid treatment, splenectomy is recommended. Thrombopoietin agonist receptors (TAR) such as Eltrombopag and Romiplostim, are recommended for splenectomized patients at risk of bleeding and have relapsed or for patients who have splenectomy as a contraindication and have not responded to other treatments.

**Objective.** To assess the efficacy and safety of Eltrombopag for the treatment of Immune Thrombocytopenia, to consider its possible inclusion in the Uruguayan National Formulary.

**Methods.** A search of the scientific literature was performed looking for systematic reviews, and randomized clinical trials (RCTs). All publications were studied and its quality assessed.

**Results and discussion.** The search found 3 clinical trials Eltrombopag added to standard therapy. There was no significant difference in the incidence of severe bleeding, which is the most important clinical criteria. For the following variables: overall platelet response, complete response and WHO bleeding grades 1-4, Eltrombopag added to standard therapy showed significant difference from the control group. As for safety, treatment with Eltrombopag showed no significant difference in the frequency of severe and total adverse events, presenting an acceptable safety profile. The results of quality of life were not consistent across studies.

**Conclusions.** Even though treatment of patients with chronic IT using Eltrombopag added to standard therapy did not demonstrate a significant reduction in severe bleeding, other efficacy variables presented significant improvements. Considering that this drug has an acceptable safety profile, treatment with Eltrombopag results in a favourable risk-benefit balance. In order to determine whether Eltrombopag should be included into the Uruguayan National Formulary, it is recommended to perform an pharmacoeconomic evaluation. Although these evaluations cannot be extrapolated to different countries, both INESSS and NICE have concluded that treatment of IT using Eltrombopag added to the standard intervention is not a cost-effective alternative.

## INTRODUCCIÓN

El Púrpura Trombocitopénico Idiopático crónico o Trombocitopenia Inmune (TI) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la destrucción de plaquetas mediada por auto-anticuerpos y por una producción reducida de las mismas. La principal manifestación clínica de la patología es una tendencia aumentada a presentar sangrados tanto espontáneos como en presencia de mínimos traumatismos (Nieto M y cols., 2011). La TI puede ocurrir aisladamente (primaria) o en asociación con otros trastornos (secundaria). Las causas secundarias pueden asociarse con enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípídico entre otras), infecciones virales y algunos fármacos (Neunert C y cols., 2011).

La tasa de incidencia anual estandarizada fue estimada en 2,8 por 100.000 en población de Dinamarca (Frederiksen y Schmidt, 1999). Un estudio realizado en el Reino Unido estimó una incidencia anual global de 1,6 por 100.000 (1).

Según lo establecido por el International Working Group (IWG), la TI primaria es definida como un conteo de plaquetas inferior a  $100 \times 10^9/L$  en la ausencia de otras causas o desórdenes que puedan asociarse a trombocitopenia. El IWG también definió como TI recientemente diagnosticado cuando el tiempo desde el diagnóstico es menor a 3 meses, persistente cuando ha pasado de 3-12 meses y crónica cuando la duración de la enfermedad es mayor de 12 meses. Además el documento define recomendaciones para determinar la respuesta a los tratamientos, en función del conteo de plaquetas alcanzado y en la severidad de los sangrados (Neunert C y cols., 2011).

El principal objetivo del tratamiento no es normalizar el conteo de plaquetas, sino mantener el conteo de las mismas por encima del nivel de riesgo hemorrágico ( $50 \times 10^9/L$ ). Para decidir iniciar un tratamiento tiene que considerarse las características individuales de cada paciente, como la severidad de los sangrados, el riesgo de ocurrencia, actividades personales, tendencia a ocurrir efectos adversos al tratamiento y las preferencias del paciente. Al momento no existe suficiente evidencia para establecer recomendaciones concretas de tratamiento según el conteo de plaquetas o edad del paciente. Como primera línea de tratamiento en adultos se prefiere cursos extensos de corticoesteroides en lugar de cursos cortos o Ig IV (inmunoglobulina intravenosa). El uso de Ig IV asociado a corticoesteroides se recomienda cuando se requiere un aumento rápido en el conteo de plaquetas. Por otro lado, tanto IV Ig o anti-D (inmunoglobulina anti-D) pueden ser indicados como primera línea en pacientes que tengan contraindicado el uso de corticoides. Específicamente el uso de anti-D como primera línea de tratamiento está indicado en pacientes Rh-positivos, no esplenectomizados y con diagnóstico reciente (Neunert C y cols., 2011).

En pacientes no respondedores o que han sufrido una recaída con el tratamiento inicial de corticoesteroides se recomienda la esplenectomía. Los agonistas de los receptores de trombopoyetina

(ART), como Eltrombopag y Romiplostim, son recomendados en pacientes esplenectomizados con riesgo de sangrado y que han sufrido una recaída o en pacientes que tengan contraindicada la esplenectomía y no hayan respondido a otro tratamiento. Adicionalmente la guía sugiere el uso de fármacos ART puede ser considerada en pacientes con riesgo de sangrado en los cuales ha fallado la primera línea de tratamiento y no fueron esplenectomizados (Neunert C y cols., 2011).

Eltrombopag (Revolade®) es un ART de administración vía oral, el cual se une selectivamente al dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina presentes en la superficie de las células precursoras de megacariocitos y eritrocitos, estimulando la producción de plaquetas.

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA EN EVALUACIÓN

---

Nombre comercial:	<b>Revolade®</b>
Forma farmacéutica:	<b>Comprimidos.</b>
Presentación:	<b>Envase por 14-28 comprimidos.</b>
Vía de administración:	<b>Oral.</b>
Laboratorio:	<b>GlaxoSmithKline Uruguay S.A.</b>
Indicación terapéutica:	<b>Tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica tratada previamente, a fin de incrementar el recuento plaquetario y reducir o prevenir hemorragias.</b>
Nº de registro:	<b>42829 – 42828.</b>
Validez:	<b>Octubre de 2015.</b>

---

## OBJETIVOS

### *Objetivo principal.*

Asesorar sobre la inclusión de Eltrombopag para el tratamiento de la TI en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

### *Objetivo específico.*

Comparar la eficacia y seguridad de Eltrombopag con respecto a la mejor alternativa terapéutica disponible en nuestro país para el tratamiento de la TI.

## METODOLOGÍA

### *Revisión sistemática*

**Estrategia.** Para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Eltrombopag se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECCs) y revisiones sistemáticas (RSs). En caso de encontrar una RS de la Cochrane, se procedió a actualizar la misma. En caso de encontrar únicamente una RS “no Cochrane” de calidad evaluada, se procedió a realizar una revisión sistemática de toda la evidencia y se compararon los resultados de la búsqueda con dicha revisión.

**Criterios de búsqueda.** La búsqueda fue realizada en las siguientes bases electrónicas: PubMed y la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane (vía <http://regional.bvsalud.org>).

En PubMed la búsqueda fue realizada con las siguientes palabras claves y sin restricciones: “(Eltrombopag OR revolade) AND idiopathic AND thrombocytopenic AND purpura”. Adicionalmente se realizó búsqueda manual de la bibliografía relevante de los artículos seleccionados. En la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane, vía BVS, se introdujeron los mismos términos que en PubMed.

Debido a que se encontró una revisión de la Cochrane sobre el tratamiento de TI con ART, se procedió a actualizar la misma acotando el periodo de búsqueda desde el 01/04/2011 al 07/10/2011 (Zeng Y y cols., 2011).

**Selección de estudios.** Sobre el total de resultados encontrados, se realizó una primera selección revisando título y resumen de cada publicación, descartando las que no corresponden a ensayos controlados y revisiones sistemáticas. Luego se realizó una segunda revisión por pares para la selección final, según los criterios de inclusión previamente establecidos.

Los criterios de inclusión de los estudios (tipos de estudios, población, intervención, variables de eficacia y seguridad, etc.) fueron los mismos que los establecidos en la revisión de la Cochrane (Zeng Y y cols., 2011).

**Evaluación potenciales sesgos.** Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration recommendations for assessing risk of bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins y Altman, 2008).



Adicionalmente se buscaron evaluaciones de tecnologías sanitarias de otras Autoridades Sanitarias o Agencias en la base de datos Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York.

## **RESULTADOS**

En la búsqueda se encontró una revisión de la Cochrane sobre el tratamiento de TI con ART, la que incluyó una búsqueda hasta marzo de 2011 (Zeng Y y cols., 2011). Por esto la revisión realizada por nuestra División fue en el periodo comprendido entre el 01/04/2011 al 07/10/2011.

La búsqueda en PubMed resultó en 8 publicaciones, de las cuales ninguna correspondía a ensayos clínicos con los criterios de inclusión establecidos. La búsqueda en la base de ensayos clínicos de la Biblioteca Cochrane resultó en 13 registros, los cuales eran anteriores al 01/04/2011.

La búsqueda no identificó nuevos ensayos clínicos para actualizar la revisión de la Cochrane, por lo que en este informe fueron considerados los resultados obtenidos en la misma.

### ***Resultados de la revisión de la Cochrane.***

Debido a que la revisión Cochrane incluye 2 fármacos, se reprocesaron los resultados para obtener únicamente los correspondientes a Eltrombopag (2).

### ***Tipos de estudios incluidos en la revisión.***

Se incluyeron estudios aleatorizados y controlados. Se excluyeron otros tipos de estudios, como ensayos cuasi-aleatorizados o cruzados, los cuales aumentan la introducción de sesgos.

### ***Tipos de participantes.***

Adultos y niños (hombres o mujeres), con un diagnóstico de TI crónico y un conteo de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/L$  sin importar el tratamiento previo.

### ***Tipos de intervención.***

- ART *versus* placebo o no tratamiento.
- ART más otros fármacos *versus* los mismos otros fármacos.
- ART *versus* otros fármacos.
- ART *versus* esplenectomía.
- ART *versus* otro ART o distinta posología.

### **VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD.**

VARIABLES PRIMARIAS:

- i) sobrevida global;
- ii) incidencia de sangrado severo (escalas de sangrado de la OMS grados III y IV).

VARIABLES SECUNDARIAS:

- iii) Respuesta plaquetaria global (tasa de respuesta durable más respuesta transitoria);
- iv) Todos los subtipos de respuestas (respuesta completa y parcial);
- v) Respuesta sostenida o duradera (conteo de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante 6 meses o las últimas 8 semanas de tratamiento);
- vi) Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta un conteo de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ ;
- vii) Incidencia y severidad de los sangrados;
- viii) Eventos adversos evaluados de acuerdo a Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 3.0.

### **Características de los ensayos incluidos**

Para Eltrombopag la revisión incluyó 3 ensayos: i) NCT00102739 (Bussel JBy cols, 2009), (Bussel JBy cols, 2007), y ii) NCT00370331 (Cheng G y cols., 2011).

- ✓ Estudios NCT00102739 (Bussel JBy cols., 2009) (Bussel JBy cols., 2007). En la primera parte del estudio, se incluyeron 118 sujetos adultos con TI y un conteo de plaquetas menor a  $30.000/mm^3$  que habían tenido una recaída o que el conteo de plaquetas no había respondido a por lo menos un tratamiento estándar. Los sujetos fueron randomizados para recibir placebo o 30, 50 y 75 mg por día de Eltrombopag. La variable de eficacia principal fue la proporción de pacientes con un conteo de plaquetas igual o mayor a  $50.000$  plaquetas por  $mm^3$  en el día 43 (Bussel JBy cols., 2007). Por otro lado, la revisión Cochrane incluyó en el meta-análisis la rama de tratamiento de 30 mg por día. Debido a que la inclusión de esta rama puede generar una subestimación del efecto del fármaco debido a que el protocolo no permite ajustes de dosis, se realizó el análisis incluyendo y excluyendo esta rama de tratamiento. Además, a diferencia de lo realizado en la revisión Cochrane ambas partes del estudio se incluyeron como ensayos separados en el procesamiento estadístico.

En la segunda parte del estudio, 114 sujetos adultos con PTI crónica y un conteo de plaquetas menor a  $30.000/mm^3$  fueron aleatorizados (relación 2:1) para recibir tratamiento estándar más 50 mg por día de Eltrombopag o tratamiento estándar más placebo. Luego de la semana 3, fue permitido aumentar la dosis de Eltrombopag a 75 mg en los pacientes que presentaron un conteo menor a  $50.000$  plaquetas por  $mm^3$ . La variable de eficacia principal fue definida igual que en la primera parte (Bussel JBy cols., 2009).

- ✓ Estudio NCT00370331 (3). Se incluyeron 197 sujetos adultos con TI crónica con más de 6 meses de duración, previamente tratados y con un conteo de plaquetas menor a 30.000/mm<sup>3</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados (relación 2:1) para recibir tratamiento estándar más 50 mg diarios de Eltrombopag o tratamiento estándar más placebo durante 6 meses. La variable de eficacia principal fue un conteo de plaquetas entre 50.000-400.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>.

Los meta-análisis fueron reprocesados siguiendo los mismos criterios estadísticos definidos en la revisión Cochrane. Se realizó un reprocesamiento de los datos debido a las razones expuestas en el ítem “Estudios NCT00102739 (Bussel JBy cols., 2009) (Bussel JBy cols., 2007)”.

### Resultados de eficacia<sup>1</sup>

Para la evaluación de los sangrados severos se consideró el estudio (Cheng G y cols., 2011), obteniéndose una diferencia no significativa entre las ramas del estudio (RR: 0,34; IC95%: [0,08-1,47])<sup>2</sup>.

Los resultados del meta-análisis considerando la rama de 30 mg de Eltrombopag del estudio (Bussel JB y cols., 2007) se encuentran en el Anexo 1.

La respuesta plaquetaria global resultó en una diferencia significativa entre tratamientos, favoreciendo a Eltrombopag (RR: 3,48; IC95%: [2,46-4,93]). En el mismo sentido, resultaron significativas la respuesta completa (RR: 10,42; IC95%: [2,61-41,64]) e incidencia de sangrados grados OMS 1-4 (RR: 0,75; IC95%: [0,66-0,86]).

### Resultados de seguridad<sup>3</sup>

No se encontraron diferencias significativas en eventos adversos totales y eventos adversos severos entre las ramas de tratamiento (RR: 1,06; IC95%: [0,76-1,47] y RR: 1,07; IC95%: [0,58-2,00]).

### Calidad de vida

Los pacientes tratados con Eltrombopag mostraron mejorías con respecto al placebo en la función física, vitalidad, función emocional, componentes mentales de la escala SF-36v2 y en la escala FACT-Th6. Por otro lado no se encontraron diferencias significativas en dolor corporal, sociabilidad y otros (Cheng G y cols., 2011).

En el estudio (Bussel JBy cols., 2009) (Bussel JBy cols., 2007) no se encontraron diferencias significativas en ningún parámetro de calidad de vida entre ambos grupos de tratamientos. La única diferencia

<sup>1</sup>Ver Anexo 1 para tablas de resultados.

<sup>2</sup>RR: Riesgo relativo; IC95%: Intervalo de confianza de 95%.

<sup>3</sup>Ver Anexo 1 para tablas de resultados.

significativa fue una disminución de la función emocional en el grupo que recibió 75 mg de Eltrombopag (Bussel JBy cols., 2007).

## DISCUSIÓN

En cuanto a las variables de eficacia incluidas en este informe, ninguno de los estudios evaluó la sobrevida global de los pacientes.

La inclusión de la rama de tratamiento con 30 mg de Eltrombopag no modifica en forma significativa los resultados del meta-análisis. Si bien este fármaco puede administrarse en una posología de 25 mg por día, la rama de tratamiento de 30 mg en el ensayo (Bussel JBy cols., 2007) no permitía el ajuste de dosis por lo que puede resultar en una subestimación de la eficacia. Por esto, se decidió considerar los resultados que excluyen este grupo de tratamiento.

El tratamiento con Eltrombopag adicionado a la terapia estándar no demostró una diferencia significativa en la incidencia de sangrados severos, los cuales son los de mayor relevancia del punto de vista clínico. Para las variables respuesta plaquetaria global, respuesta completa y sangrados grados OMS 1-4, Eltrombopag adicionado a la terapia estándar mostró diferencias significativas respecto al grupo control.

El tratamiento con Eltrombopag no presentó diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos severos y totales, teniendo un perfil de seguridad adecuado. Sin embargo los ensayos han mostrado que puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad, los cuales generalmente son eventos moderados y reversibles. En pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo el tratamiento con Eltrombopag puede resultar en un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos, incluso presentando el conteo de plaquetas bajo o normal. Es importante indicar que los estudios son de corta duración, por lo que es necesario estudios a más largo plazo para poder caracterizar de mejor forma la seguridad de este fármaco.

Los resultados de calidad de vida no son concordantes entre los estudios, mostrándose una tendencia favorable a Eltrombopag en el ensayo (Cheng G y cols., 2011).

Por otro lado la Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia de la American Society of Hematology, recomienda el uso de agonistas de los receptores de la trombopoyetina en pacientes con riesgo de sangrado que recaen luego de esplenectomía, o que presentan una contraindicación para la esplenectomía y que han fallado a otros tratamientos.

### **Consideraciones Farmacoeconómicas**

Según lo informado por el titular del registro de Revolade® en Uruguay, el costo del tratamiento con 75 mg diarios de Eltrombopag durante 28 días sería de \$U 75.000 (USD 3.750, tasa de cambio \$U 20 = USD 1). Esto resulta en un costo máximo anual por paciente de USD 48.884, considerando únicamente la compra del medicamento, para la dosis máxima recomendada. Esta estimación del costo puede verse reducida en pacientes que reciban 50 mg diarios de Eltrombopag.

### **Resultados de otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Québec, Canada.*

*REVOLADE<sup>MC</sup> – Purpura thrombopénique idiopathique (PTI). Octubre 2011.*

El INESSS considera que Eltrombopag presenta un valor terapéutico para el tratamiento de la PTI, ya que aumenta el recuento de plaquetas y reduce sangrados clínicamente significativos. Si bien los resultados del estudio se basan en medidas indirectas como el recuento de plaquetas, el INESSS considera que es una variable que se vincula con el riesgo de sangrado. Sin embargo, el análisis costo-utilidad resultó en un valor medio aproximado de USD 754.000/QALY, por lo que no cumplió con los criterios económicos y farmacoeconómicos. En consecuencia el INESS no recomienda el ingreso de Eltrombopag al listado de medicamentos incluidos en el sistema de salud.

## **CONCLUSIONES**

Si bien el tratamiento de pacientes con TI crónica con Eltrombopag adicionado a la terapia estándar no demostró una reducción significativa de sangrados severos, otras variables de eficacia han presentado mejoras significativas. Considerando que el fármaco presenta un perfil de seguridad aceptable, el tratamiento resulta en un balance riesgo-beneficio favorable.

Para decidir el ingreso de Eltrombopag al FTM es necesario realizar una evaluación económica. Si bien las evaluaciones económicas no son extrapolables entre distintos países, tanto el INESSS como el NICE han concluido que la terapia con Eltrombopag adicionado al tratamiento estándar no es una alternativa costo-efectiva.

## ANEXO

### Resultados de eficacia.

Figura 1. Resultados de sangrados severos.

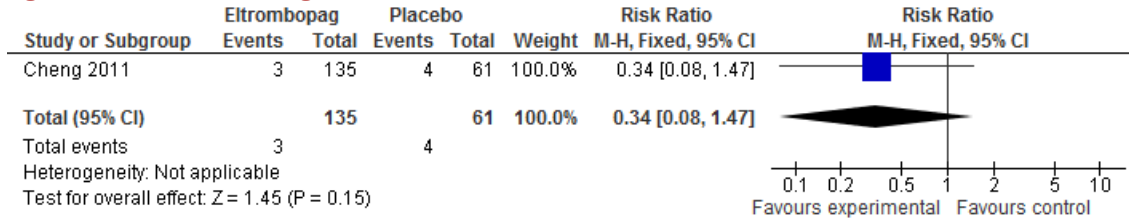


Figura 2. Resultados de respuesta plaquetaria global, sin considerar la rama de tratamiento de 30 mg de dosis.

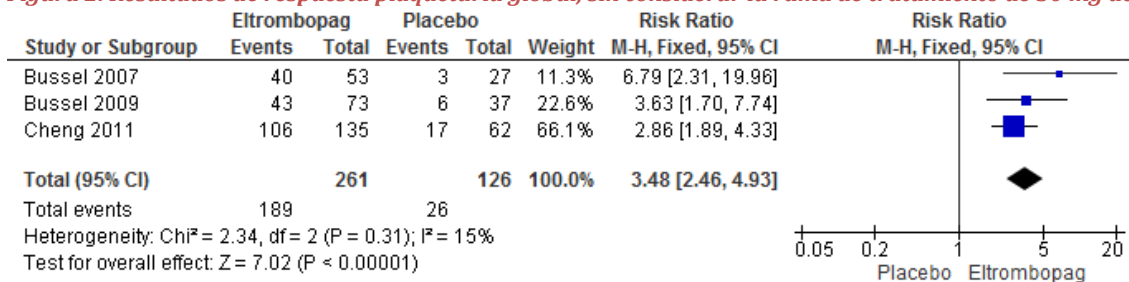


Figura 3. Resultados de respuesta plaquetaria global, considerando la rama de tratamiento de 30 mg de dosis.

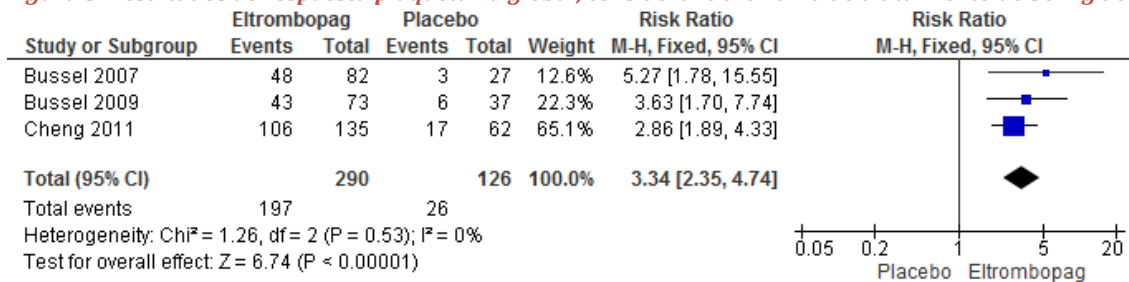


Figura 4. Resultados para respuesta completa, sin considerar la rama de tratamiento de 30 mg de dosis.

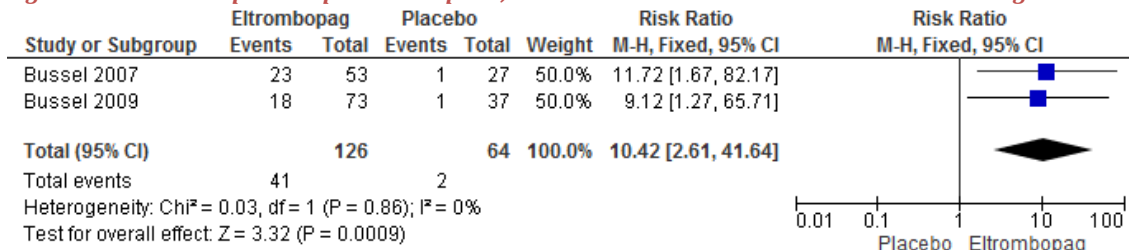
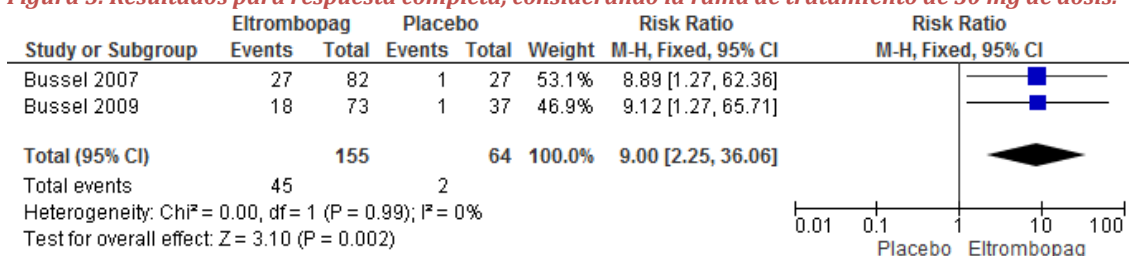
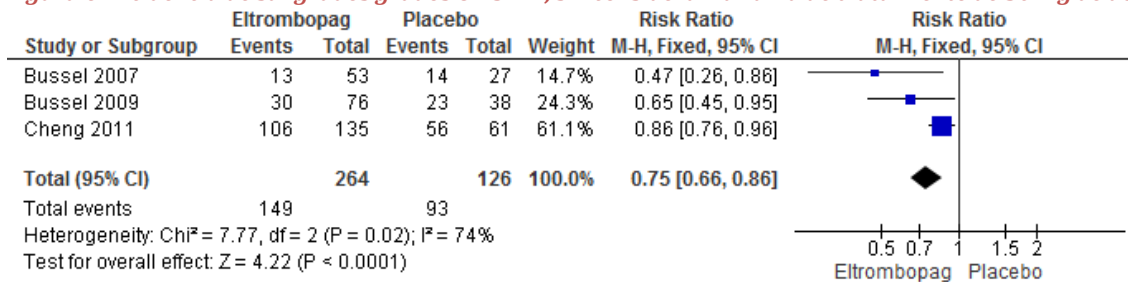


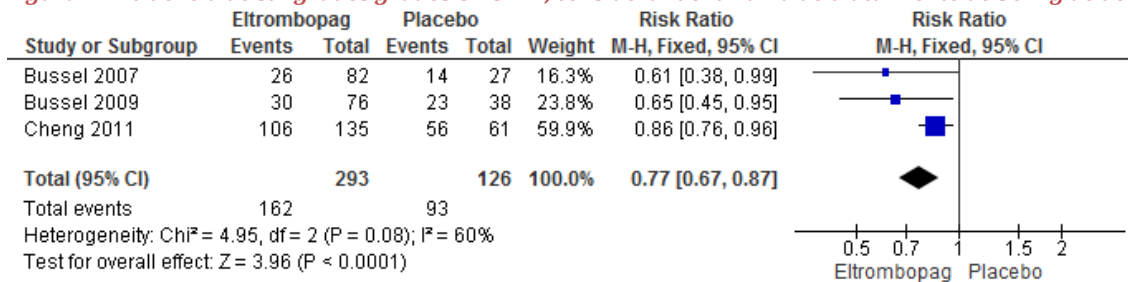
Figura 5. Resultados para respuesta completa, considerando la rama de tratamiento de 30 mg de dosis.



**Figura 6. Incidencia de sangrados grados OMS 1-4, sin considerar la rama de tratamiento de 30 mg de dosis.**

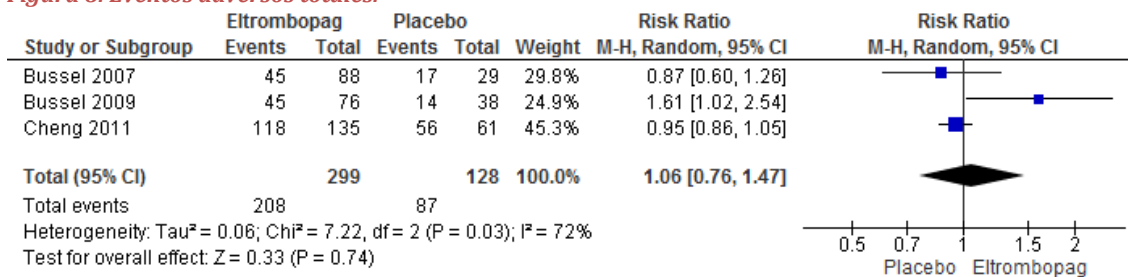


**Figura 7. Incidencia de sangrados grados OMS 1-4, considerando la rama de tratamiento de 30 mg de dosis.**

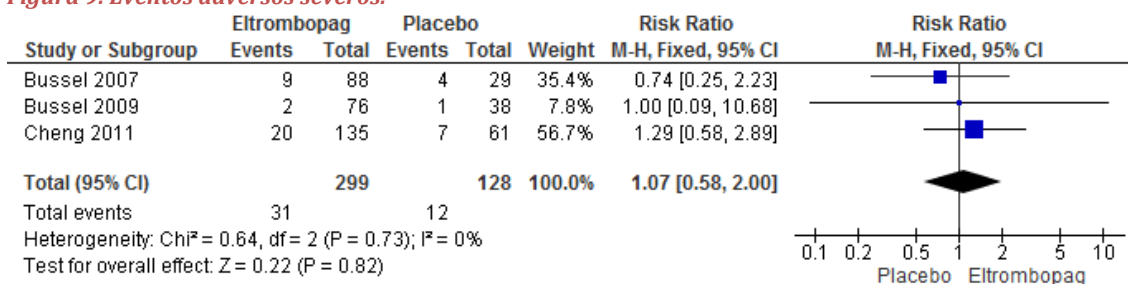


## Resultados de eficacia.

**Figura 8. Eventos adversos totales.**



**Figura 9. Eventos adversos severos.**





## BIBLIOGRAFÍA

1. *Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients.* Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR y Group., *Northern Region Haematology*. 6, 2003, Br J Haematol., Vol. 122, págs. 966-74.
2. *TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.* Zeng Y, Duan X, Xu J, Ni X. 8, 2011, Cochrane Database Syst Rev., Vol. DOI: 10.1002/14651858.CD008235.pub7, pág. CD008235.
3. *Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study.* Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. 9763, 2011, Lancet, Vol. 377, págs. 393-402.
4. *Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T.* The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*. 2001 Mar;137(3):280-4.
5. *Finlay AY, Coles EC.* The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol*. 1995 Feb;132(2):236-44.
6. *Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE.* The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000 May;27(5):1247-50.
7. *Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS.* Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc*. 1978 Aug;53(8):511-8.
8. *Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al.* European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):729-36.
9. *Kurd SK, Gelfand JM.* The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):218-24.
10. *WJ., Taylor.* Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Aug;14(4):369-74.
11. *Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
12. *Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T.* Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):136-9.
13. *DD., Gladman.* Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 May;38(2):373-86.
14. *Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al.* European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):4-12.



15. **Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al.** Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013-20.
16. **Langley RG, Ellis CN.** Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):563-9.
17. **(NICE)., National Institute of Health and Clinical Excellence.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *NICE technology appraisal guidance* 199. August 2010.
18. **Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
19. **Devlin N, Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004 May;13(5):437-52.
20. **Roy S, Madhavan SS.** Making a case for employing a societal perspective in the evaluation of Medicaid prescription drug interventions. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(4):281-96.
21. **Krol M, Brouwer W, Rutten F.** Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics.* 2013 Jul;31(7):537-49.
22. **B., Jönsson.** Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ.* 2009 Oct;10(4):357-9.
23. **Health, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in y 2006.** Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. *Disponible en: <http://www.cadth.ca/>.*
24. **Health Information and Quality Authority. Ireland, 2010.** Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. *Disponible en: <http://www.hiqa.ie/>.*
25. **Department of Economics and Public Health Assessment. Haute Autorité de Santé. 2012, France.** Choices in Methods for Economic Evaluation. *Disponible en: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).*
26. **III Atlas de incidencia de cáncer en el Uruguay. cáncer, Comisión honorario de lucha contra el.** Montevideo-Uruguay : s.n., 2002-2006.
27. **Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer . Chao, Ma.** China : s.n., 2009.
28. **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Jadad AR Moore RA, Carroll D, et al.** 1996.
29. **Higgins, Green S.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2011.
30. **Ma Chao, Xie Jiawei, Liu Wanxia, Wang Guoming, Zuo Shuyao, Wang Xufu, Wu Fengyu.** *Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): diagnostic agent for use in well-differentiated thyroid cancer.* 2009.

31. *A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer.* **Pilli T, Brianzoni E, Capocetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A.** 2007, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 92, págs. 3542-6.
32. *Iodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thyroid hormone withdrawal.* **Taïeb D, Sebag F, Farman-Ara B, Portal T, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Bourrelly M, Mancini J, De Micco C, Auquier P, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O.** Francia : s.n., Abril de 2010, J Clin Endocrinol Metab., Vol. 95(7), págs. 3283-90.
33. *Cetuximab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin as first-line treatment for metastatic.* **Van Cutsem, Eric.** 15, 20 de Mayo de 2011, Journal of Clinical Oncology, Vol. 29.
34. *Efficacy according to biomarker status of Cetuximab plus FOLFOX-4 as first line treatment form metastatic colorectal cancer: the OPUS study.* **Bokemeyer.** 2011, Annals of Oncology .
35. **Barrios, Enrique.** *III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay.* Montevideo : s.n., 2010. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. ISBN 978-9974-8157-3-5.
36. **Globocan.** *Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008.* [En línea] 2008. [Citado el: 20 de Mayo de 2011.] <http://globocan.iarc.fr/>.
37. **FNR.** *Informe interno.* Montevideo : s.n., 2009.
38. **Cátedra de Oncología Médica.** *Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Pautas de oncología médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento.* Montevideo : s.n., 2009.
39. **Higgins JPT, Green S.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* The Cochrane Collaboration. s.l.: Versión 5.1.0 (updated March 2011), 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
40. *Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials.* **Liu, L.** 2009, Colorectal Disease, Vol. 12, págs. 399-406.
41. *Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer.* **Nie, Fang.** 2009, Journal of Digestive Diseases, Vol. 10, págs. 247-257.
42. *Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.* **Van Cutsem, Eric.** 2009, The New England Journal of Medicine, Vol. 360, págs. 1408-1417. ISSN 0028-4793.
43. *Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer.* **Bokemeyer, Carsten.** 2008, Journal of Clinical Oncology, Vol. 26.

44. *Randomized, Phase II Study of the Insulin- Like Growth Factor-1 Receptor Inhibitor IMC-A12, with or without Cetuximab in patients with Cetuximab or Panitumumab Refractory Metastatic Colorectal Cancer.* **Reidy, Diane Lauren.** 27, 2010, Journal of Clinical Oncology, Vol. 28.
45. *Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK.* **Borner, M.** 2008, Annals of Oncology, Vol. 19, págs. 1288-1292.
46. *Cetuximab for the treatment of Colorectal Cancer.* **Jonker, Derek J.** 2007, The New England Journal of Medicine, Vol. 357, págs. 2040-2048.
47. *Chemotherapy, Bevacizumab and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer.* **Tol, Jolien.** 6, 2009, The New England Journal of Medicine, Vol. 360, págs. 563-572.
48. *EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.* **Sobrero, Alberto F.** 14, 10 de Mayo de 2008, Journal of Clinical Oncology, Vol. 26.
49. *Identification of potentially responsive subset when Cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first line advanced colorectal cancer: Mature results of the MRC COIN trial.* **Maughan, T.S.** 2009.
50. **Nacional Cancer Institute.** *Common Toxicity Criteria Manual Versión 2.0.* 1999.
51. **NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence.** *Bevacizumab and Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer.* 2009. <http://guidance.nice.org.uk/TA118/QuickRefGuide/pdf/English>.
52. **INESSS, Institut National d'excellence en santé et services sociaux.** *Avis au Ministre.* 2009. <http://www.inesss.qc.ca>.
53. **EMA.** Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. [En línea] 27 de Julio de 2005a. [Citado el: 20 de Mayo de 2011.] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003637.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf).
54. **FDA.** Guidance for Industry CLinical Trial Endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. [En línea] mayo de 2007. [Citado el: 20 de Mayo de 2011.] <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.
55. **EMA.** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [En línea] 2005b. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf).
56. *The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee*

- for Medicinal Products for Human Use. Nieto M, Calvo G, Hudson I, Feldschreiber P, Brown D, Lee CC, Lay G, Valeri A, Abadie E, Thomas A, Pignatti F.* 9, 2011, *Haematologica*, Vol. 96, págs. e33-40.
57. *The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA y Hematology., American Society of.* 16, 2011, *Blood*, Vol. 117, págs. 4190-207.
58. *The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Frederiksen H, Schmidt K.* 3, 1999, *Blood*, Vol. 94, págs. 909-13.
59. **Higgins JP, Altman DG. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JP, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008]. In: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). 2008.**
60. *Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone N, Arning M.* 9664, 2009, *Lancet*, Vol. 373, págs. 641-8.
61. *Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arning M, Provan D, Jenkins JM.* 22, 2007, *N Engl J Med*, Vol. 357, págs. 2237-47.