



FONDO NACIONAL  
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

# *TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR CON ELTROMBOPAG*

Realizada: Setiembre 2019



# TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR CON ELTROMBOPAG

NORMATIVA DE COBERTURA  
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

FONDO NACIONAL  
DE RECURSOS

Realizada: Setiembre 2019

## FNR – Normativa de Cobertura

### TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR CON ELTROMBOPAG

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

***El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.***

Fondo Nacional de Recursos  
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso  
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783  
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

**Técnicos Asesores: Dr. Pablo Muxi, y Dr. Lem Martinez**

Fondo Nacional de Recursos, Setiembre 2019. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): **Tratamiento de la aplasia medular con Eltrombopag**. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Setiembre 2019.

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>Aplasia Medular</b> .....	<b>6</b>
<b>Tratamiento de la Aplasia de Médula Ósea (AA)</b> .....	<b>7</b>
<b>Eltrombopag</b> .....	<b>7</b>
<b>Criterios de severidad</b> .....	<b>8</b>
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b> .....	<b>9</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> .....	<b>9</b>
<b>PROTOCOLO DE TRATAMIENTO</b> .....	<b>9</b>
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b> .....	<b>10</b>
<b>Evaluación técnica de las solicitudes</b> .....	<b>10</b>
<b>Requisitos del trámite de autorización</b> .....	<b>10</b>
<b>Paraclínica necesaria para la autorización</b> .....	<b>12</b>
<b>SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b> .....	<b>13</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>14</b>

## INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto precio son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

### **Aplasia Medular**

La aplasia adquirida de médula ósea (AA) se debe a una afectación de la célula madre pluripotente medular que determina una pancitopenia periférica.

Se plantean distintas teorías en su génesis, todas determinan un daño de la célula madre sea por acción directa o por mediación inmunológica. Se vincula como responsables de esta agresión celular a agentes químicos o físicos, infecciones virales, y enfermedades inmunológicas.

Se define la Anemia Aplásica como la presencia de una médula ósea hipocelular (menos de 25% de células, o de 25% a 50% si menos del 30% son hematopoyéticas) en ausencia de fibrosis o sustitución, con pancitopenia (Hb

menor a 10 mg/dL, plaquetas menor a 50.000/mm<sup>3</sup> y neutropenia menor a 1500/mm<sup>3</sup>).

La severidad de la pancitopenia, la celularidad medular, y la edad del paciente son los indicadores pronósticos de esta entidad. Estos deben ser tenidos en cuenta al momento de tomar decisiones terapéuticas.

Las infecciones (sobre todo sepsis bacteriana e infecciones fúngicas invasivas) son la primera causa de muerte, seguida de los sangrados.

La primera decisión a tomar es la de determinar el momento de iniciar una terapéutica, una AA moderada puede resolverse espontáneamente pero también puede evolucionar a una forma severa o muy severa. Generalmente se inicia el tratamiento cuando la depresión de una de las líneas hematológica presenta manifestaciones clínicas evidentes o se hace dependiente de reposición desde Banco de Sangre. Hay una teoría que indica que el inicio precoz de una terapia inmunosupresora podría rescatar mayor número de células madres aún no afectadas por el mecanismo inmune mediador de la agresión celular.

El tratamiento de sostén se basa en el uso de reposición con hemoderivados, quelantes del hierro y factores estimulantes de las diferentes líneas celulares: Filgastrin, Eritropoyetina y Eltrombopag. Pueden ser necesarios agentes antivirales, antifúngicos y antibióticos en el curso del tratamiento, así como medidas de aislamiento y profilaxis de infecciones adecuadas.

### **Tratamiento de la Aplasia de Médula Ósea (AA).**

El tratamiento de la AA depende de la severidad de la misma y de la edad del paciente. Las dos opciones principales de tratamiento son el alo-TPH y la terapia inmunosupresora. Ambas tienen riesgos y beneficios que deben ser evaluados por el equipo multidisciplinario de atención médica para determinar cuál de ellas reporta mejor relación riesgo/beneficio a cada paciente en forma individual. Se debe entonces tener una completa información de las 2 opciones para que con el paciente y su familia se opte por una de ellas.

El alo-TPH como modalidad terapéutica ya se encuentran incluido en la cobertura del F.N.R.; actualmente se incorpora Eltrombopag.

### **Eltrombopag**

Eltrombopag es un agonista del receptor de la Trombopoyetina (TPO-RA), de administración oral, que induce la proliferación y la diferenciación de células progenitoras en la médula ósea.

En pacientes con Anemia Aplásica refractaria a la terapia inmunosupresora, eltrombopag muestra una respuesta en las tres líneas hematopoyéticas de hasta 40%.

### **Criterios de severidad**

- AA Severa: Médula ósea hipocelular, y al menos 2 de éstos 3 criterios en sangre periférica: reticulocitos menores a 20.000/mm<sup>3</sup>, plaquetopenia menor a 20.000/mm<sup>3</sup> y neutrófilos menores a 500/mm<sup>3</sup>.
- AA Muy severa: Neutrófilos menores a 200/mm<sup>3</sup> y el resto de los criterios de AA severa.
- AA No severa: No completa los criterios de AA severa.



## INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el medicamento Eltrombopag para el tratamiento de la aplasia medular, exclusivamente para las indicaciones y protocolos que se detallan.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Aplasia medular adquirida, severa o muy severa, con recaída o refractariedad, luego de terapia inmunosupresora.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Neoplasia sólida activa, o tratamiento con quimioterapia en los últimos 2 meses.
- Embarazo.

## PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

- La dosis recomendada de Eltrombopag va desde los 50 a 300 mg.
- En adultos y población pediátrica desde los 6 años de edad, la dosis inicial recomendada de Eltrombopag es de 50 mg una vez al día.
- En población pediátrica de 1 a 5 años de edad, la dosis inicial recomendada es de 25 mg una vez al día.
- Ajustar dosis (descenso de 25 mg) en afectación hepática severa.
- Hasta normalización del hemograma.

## AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología hematológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

**Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).**

### Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante

### Requisitos del trámite de autorización

#### - Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán ingresadas por el prestador de salud del paciente al sistema informático del Fondo Nacional de Recursos a través del Portal, en dónde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

#### - Indicación

La indicación del tratamiento con Eltrombopag, constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente. En consecuencia es responsabilidad del médico hematólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico hematólogo tratante, identificado con su número de caja profesional

#### - Documentación necesaria

La documentación que debe adjuntarse incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario cuyo modelo es aportado por el FNR y en dónde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud y del tratamiento solicitado. Este formulario deberá ser digitalizado y adjuntado junto con la otra documentación solicitada.

- Hoja de consentimiento informado

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del tratamiento solicitado. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores. Tal como se expresa en el punto anterior el documento debe ser digitalizado y adjuntado.

- **Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR**

Este consentimiento debe acompañar también la documentación que debe ser adjuntada. En el mismo se recaba la voluntad del paciente para que el equipo de técnicos del FNR realice auditorias y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados en base a los datos que surgen del tratamiento. Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR. En todos los casos se preserva la identidad de las personas.

- **Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico)**

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado no permitirá el ingreso de la solicitud.

- **Historia Clínica**

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

### **Paraclínica necesaria para la autorización**

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Hemograma completo, con lámina periférica y reticulocitosis.
- Mielograma y biopsia de médula ósea.
- Estudio citogenético y FISH.
- Descartar HPN.
- Dosificación de vitamina B12 y ácido fólico.
- Serología para virus de hepatitis (VHA, VHB, VHC y VHE)
- Serología para Virus Epstein Barr, Citomegalovirus, VIH, Parvovirus B19)
- Rx Tx y Ecografía abdominal. Complementar con TAC cuando se considere necesario.
- Funcional y enzimograma hepático. Azoemia, creatininemia e ionograma.
- PEF
- Tipificación HLA del paciente y potenciales donantes emparentados.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

## SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento con Eltrombopag en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que se consideren pertinentes. Concomitantemente, podrá contactarse al paciente para ser evaluado en el FNR.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on - line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes. Se deben declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
3. Finalizado el tratamiento, el Médico tratante deberá enviar al FNR, resumen del tratamiento realizado en formulario diseñado para tal fin, haciendo constar dosis y fecha del tratamiento realizado; siendo obligatorio la declaración de complicaciones o efectos adversos así como resultado terapéutico obtenido.
4. Evaluación de respuesta al tratamiento.

Mientras se mantenga el tratamiento con Eltrombopag, se deberá enviar control mensual de hemograma con lámina, funcional y enzimograma hepático.

5. El FNR implementará actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los demás procedimientos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
6. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del FNR [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy).

**Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente**

## BIBLIOGRAFIA

1. Killick S, Bown N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*, 2016, 172, 187–207.
2. Desmond R, Townsley D, Dunbar C, et al. Eltrombopag in aplastic anaemia. *Semin Hematol*. 2015 January; 52(1): 31–37.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Technology appraisal guidance [TA293]. 24 July 2013. Last updated:26 October 2018.
4. Hwang YY, Gill H, Chan TSY, Leung GMK, Cheung CYM, Kwong YL. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. *Hematology*. 2018 Aug;23(7):399-404. doi: 10.1080/10245332.2017.1422306. Epub 2018 Jan 5.
5. Lengline E, Drenou B, Peterlin P, et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *European Hematology Association Haematologica* 2018 Volume 103(2):212-220
6. Yeo-Kyeong Kim, Seung-Sin Lee, Sung-Hoon Jeong, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in adult refractory immune thrombocytopenia. *Blood Res*. 2015 Mar;50(1):19-25. doi: 10.5045/br.2015.50.1.19. Epub 2015 Mar 24.
7. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold D. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):561-567. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.561.
8. Hong, Y., Li, X., Wan, B. et al. Efficacy and Safety of Eltrombopag for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis *Clin Drug Investig* (2019) 39: 141. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0725-2>
9. Fondo Nacional de Recursos. Informe de la Comisión Técnica Asesora sobre la incorporación del fármaco Eltrombopag. Diciembre 2018.