



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CON ELTROMBOPAG

Realizada: Abril 2019



TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CON ELTROMBOPAG

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Realizada: Abril 2019

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA CON ELTROMBOPAG

El documento se encuentra disponible en: 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
www.fnr.gub.uy

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

Fondo Nacional de Recursos, Abril 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 trombocitopenia inmune primaria con Eltrombopag**. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Abril 2019.

Contenido

INTRODUCCIÓN	6
Trombocitopenia Inmune Primaria	6
Opciones terapéuticas	7
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	8
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	9
Evaluación técnica de las solicitudes	9
Requisitos del trámite de autorización	9
Paraclínica necesaria para la autorización	11
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	11
BIBLIOGRAFIA	13

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.

Trombocitopenia Inmune Primaria.

La trombocitopenia inmune primaria es una trombocitopenia adquirida, mediada por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios. Se manifiesta por una tendencia aumentada a presentar sangrados. Es una de las causas más comunes de plaquetopenia en el adulto.

Su diagnóstico es de exclusión, según lo establecido por el International Working Group (IWG), definiéndola como una plaquetopenia menor a 100.000/mm³ primaria, en ausencia de otras causas que lo expliquen (antes llamada Púrpura Trombocitopénico Idiopático).

Opciones terapéuticas

El objetivo terapéutico es alcanzar un nivel de seguridad del conteo plaquetario, que evite el sangrado espontáneo, para lo que se plantea un nivel mínimo de 30.000/mm³.

El tratamiento de segunda línea, está destinado a pacientes con trombocitopenia, asociado a sangrado, y/o persistencia de plaquetopenia menor a 30.000/mm³, luego de tratamiento corticoideo y con inmunoglobulina i.v. (Trombocitopenia inmune refractaria).

Se define como **refractaria** cuando se mantiene una trombocitopenia menor a 30.000/mm³ a pesar de la aplicación del tratamiento de primera línea adecuado a las guías.

- Prednisona v.o. 1 mg/Kg/día por 21 días o Dexametasona v.o. 40 mg/día por 4 días seguido en caso de ausencia de respuesta de Inmunoglobulina i.v. 1 gr/Kg/día por 2 días.

Las opciones para tratamiento de segunda línea son la esplenectomía, el Rituximab, y los agonistas de los receptores de la trombopoyetina TPO-RA como Eltrombopag.

La esplenectomía y el Rituximab, logran una remisión por mayor lapso de tiempo, pero presentan como desventajas, el riesgo anestésico-quirúrgico de la primera, y de inmunosupresión por parte del Rituximab.

Eltrombopag es un agonista del receptor de la Trombopoyetina (TPO-RA), que induce la proliferación y la diferenciación de los megacariocitos, desde células progenitoras de la médula ósea, incrementando la producción de plaquetas.

Es una droga de administración v.o., de mantenimiento, que requiere administración continua.

Aproximadamente un 20% de los pacientes esplenectomizados no responden, y un 10 a 20% de los pacientes que responden luego recaen.

En esos casos estaría indicado el uso de Eltrombopag, logrando tasas de respuesta de más del 79%.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El Fondo Nacional de Recursos financia **Eltrombopag** para el tratamiento de segunda línea de la Trombocitopenia Inmune Primaria (antes llamada Idiopática) en pacientes de más de 1 año de edad, refractarios a otros tratamientos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El FNR cubrirá el tratamiento en pacientes que reúnan estas condiciones:

- Plaquetopenia confirmada menor a 30.000/mm³, cumpliendo los criterios del International Working Group (IWG) para el diagnóstico de la trombocitopenia inmune primaria.
- Pacientes mayores de 1 año de edad.
- Refractoriedad al tratamiento con corticoides y con inmunoglobulina i.v. o intolerancia a dicho tratamiento.
- Recaída luego de esplenectomía, o si la misma está contraindicada o fue rechazada por el paciente.
- Situación clínica del paciente al diagnóstico que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.

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 25 a los 75 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.
- El objetivo del tratamiento no es lograr el conteo de plaquetas normal, sino un número seguro (>50.000/uL) con la menor dosis posible. Al llegar a 150.000 plaquetas/uL se debe disminuir la dosis en 25 mg y controlar en 15 días.
- Ajustar dosis (descenso de 25 mg) en situaciones de afectación hepática severa.

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 con Eltrombopag 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 preimpreso, 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, prestación solicitada. 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:

- Estudios humorales: hemograma con lámina periférica; crisis; glicemia; funcional y enzimograma hepático; ionograma; creatininemia y azoemia. PEF, orina. LDH. Test de Coombs. Dosificación de inmunoglobulinas.
- Serologías para VHB, VHC, VIH VDRL
- TSH
- ANA. Anticardiolipina. Anti beta2glicoproteína.
- Descartar Helicobacter Pylori.
- TAC de tórax, abdomen y pelvis.
- BetaHCG
- Mielograma con inmunofenotipo

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.

Evaluación de respuesta al tratamiento, se debe adjuntar:

- Informe clínico mensual.
- Hemograma mensual.
- Funcional y Enzimograma Hepático mensual.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Falta de respuesta al tratamiento (Luego de 4 semanas de tratamiento con dosis de 75 mg/día, no se alcanzó un recuento plaquetario mayor o igual a 30.000/uL).
 - Recuento de plaquetas mayor o igual a 250.000/uL.
 - Intolerancia o toxicidad al tratamiento
 - Aumento de enzimas hepáticas, con valores de TGO, TGP o BT mayor a 3 veces el valor inicial.
 - Síndrome mielodisplásico.
 - Aparición de nuevos eventos tromboembólicos arteriales o venosos
3. Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico hematólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.
 4. 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.
 5. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del FNR 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. 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.
2. 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.
3. Kelton JG, Urbensky 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.
4. Neunert C, Lambert M. More than one pathway: novel treatment for ITP. *Blood* 2019 133:629-630; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-892778>
5. Rilla N, Eltrombopag en púrpura trombocitopénica inmune Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica SESPA. Hospital Gral La Mancha Centro. Enero 2016. Disponible en: https://www.astursalud.es/documents/31867/36150/ELTROMBOPAG_informe+tecnico+2016.pdf/8598a45a-6a66-8f7e-0610-a164484d3443
6. Bussel JB, Povan D, Shamsi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 Feb 21;373(9664):641-8
7. Fondo Nacional de Recursos. Informe de la Comisión Técnica Asesora sobre la incorporación del fármaco Eltrombopag. Diciembre 2018.
8. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003 Feb; 120(4):574-96.