



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 015-DETS-IETSI-2020

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA DE RIESGO BAJO O INTERMEDIO RECIÉN DIAGNOSTICADA



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2020



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.



REVISOR CLÍNICO

- Celina Herrera Cunti – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

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



FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de trióxido de arsénico en pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticados. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú, 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



ATRA	Del inglés, all-trans retinoic acid.
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
EC	Ensayo clínico.
EMA	European Medicines Agency.
EORTC	Del inglés, European Organization for Research and Treatment of Cancer.
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria.
FDA	Food and Drug Administration.
GPC	Guía de práctica clínica.
HADS	Del inglés, Hospital Anxiety and Depression Scale.
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
LPA	Leucemia promielocítica aguda.
LILACS	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
MA	Meta-Análisis.
MeSH	Del inglés, Medical Sub Heading.
NCCN	National Comprehensive Cancer Network.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.
PICO	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa <i>Outcome</i>
PML	De inglés, promyelocytic leukemia.
QLQ-C30	De inglés, quality of life questionnaire.
RARα	De inglés, retinoic acid receptor alpha.





RC	Remisión completa.
ROS	Del inglés, reactive oxygen species.
RS	Revisión Sistemática.
SMC	Scottish Medicines Consortium.
TOA	Trióxido de arsénico.



CONTENIDO



I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TRIÓXIDO DE ARSÉNICO.....	11
III. METODOLOGÍA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
IV. RESULTADOS	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	18
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	21
iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	25
V. DISCUSIÓN	34
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	38
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	43



I. RESUMEN EJECUTIVO



- La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo infrecuente de leucemia mieloide aguda caracterizada por una anomalía citogenética que involucra al gen del receptor alfa de ácido retinoico (RAR α , por sus siglas en inglés). La LPA es una enfermedad infrecuente, con una incidencia menor a 0.6/100,000 habitantes.
- Actualmente, en EsSalud, el tratamiento de los pacientes con LPA consiste en el esquema ácido transretinoico (ATRA, por sus siglas en inglés) más antraciclinas (doxorubicina o daunorubicina). Los especialistas de EsSalud consideran que el esquema trióxido de arsénico (TOA) más ATRA, sin antraciclinas, lograría mayores tasas de sobrevida que los esquemas disponibles actualmente. Por este motivo, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación del uso de TOA más ATRA, sin antraciclinas, en comparación con los esquemas ATRA más antraciclinas.
- En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de TOA más ATRA, sin antraciclinas, en comparación con los esquemas ATRA más antraciclinas (doxorubicina o daunorubicina) en pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticados. Los desenlaces de interés fueron sobrevida global, remisión completa de enfermedad, tasa de recaída e incidencia de eventos adversos.
- Después de una búsqueda sistemática de la literatura científica se identificó la siguiente evidencia que ayuda a responder la pregunta PICO del presente dictamen preliminar: dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en 2019 y por la European LeukemiaNET en 2019; tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) realizadas por la Canadian Agency of Drugs and Technologies in Health (CADTH) en 2014, por la Scottish Medicines Consortium (SMC) en 2019 y por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en 2018; y dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA): APL0406 del 2017 y AML17 del 2015.
- Las dos GPC identificadas (del NCCN y de la European LeukemiaNet) coinciden en recomendar el esquema TOA más ATRA, como primera alternativa de tratamiento para pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticada. Ambas GPC se apoyan en los ECA fase III: APL0406 y AML17, pero no presentan información de la metodología utilizada para valorar la calidad de la evidencia. Además, ambos estudios presentan limitaciones que impiden formular una conclusión sobre la superioridad del esquema TOA más ATRA con respecto al esquema ATRA más antraciclinas.





- Las tres ETS identificadas también coinciden en recomendar el esquema TOA más ATRA, como tratamiento para pacientes adultos con LPA, de riesgo bajo o intermedio, recién diagnosticada; sin embargo, la evidencia utilizada no fue la misma para todas las ETS. Las conclusiones de SMC y NICE se apoyan en los ECA fase III: APL0406 y AML17; y la conclusión de CADTH se apoya en la primera publicación del estudio APL0406 y en el ensayo clínico de Shen 2004. La aprobación del esquema TOA más ATRA, para las tres ETS, se apoyó en los resultados de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de eventos y el análisis económico proporcionado por el laboratorio; sin embargo, la evidencia sobre la supervivencia global no muestra diferencias entre el esquema TOA más ATRA y el esquema ATRA más antraciclinas. Finalmente, de acuerdo con el análisis económico proporcionado por el laboratorio y revisado por CADTH, SMC y NICE, el esquema TOA más ATRA sería costo-efectivo en comparación con el esquema ATRA más antraciclinas; sin embargo, debe tenerse en cuenta que los resultados de costo-efectividad dependen del contexto de cada país.



- Los ECA incluidos en el presente dictamen preliminar (APL0406 y AML17) presentan limitaciones que afectan la utilidad de los resultados. Así, al ser diseños de etiqueta abierta, no existe cegamiento de la intervención; por lo tanto, la medición y reporte de desenlaces subjetivos (por ejemplo, algunas subescalas de calidad de vida) pueden verse afectados. Además, los pacientes pudieron recibir cuidados diferenciados, según el grupo de tratamiento al cual fueron aleatorizados; lo cual explicaría algunas de las diferencias reportadas.



- Los resultados de los ECA APL0406 y AML17 no muestran diferencia entre el esquema TOA más ATRA y el esquema ATRA más antraciclinas en los desenlaces: tasa de remisión, eventos adversos y calidad de vida. Los resultados de supervivencia global fueron inconsistentes entre los estudios; sin embargo, los análisis estadísticos realizados por el equipo evaluador del IETSI (como aproximación a un análisis por intención a tratar) no mostraron diferencia en la incidencia de mortalidad en alguno de los ECA. Los estudios solo reportaron diferencia en la tasa de recaída; sin embargo, al tratarse de un desenlace secundario, dentro de estudios con limitaciones en los diseños de estudio y el análisis estadístico empleado, no podemos concluir con certeza que el esquema TOA más ATRA es superior al esquema ATRA más antraciclinas en términos de tasa de recaída. Adicionalmente, llama la atención que la diferencia observada en la tasa de recaída no se vea reflejada en otros desenlaces relacionados, como la calidad de vida.
- A la fecha, la evidencia sugiere que el esquema TOA más ATRA ofrece tasas similares de supervivencia global, tasa de remisión, incidencia de eventos adversos y calidad de vida que el esquema ATRA más antraciclinas (idarubicina). Aunque el ECA APL0406 reporta que el esquema TOA más ATRA produce mejores tasas



de sobrevida libre de enfermedad, no se han reportado mejores resultados en otros desenlaces de relevancia clínica, como: la sobrevida global, la calidad de vida o la incidencia de eventos adversos. Por otro lado, aunque idarubicina no está disponible en EsSalud; en su lugar se dispone de doxorubicina y daunorubicina; los cuales han mostrado resultados de eficacia similares a los observados con idarubicina. Finalmente, dado que TOA es una tecnología de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.

- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de trióxido de arsénico para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo o intermedio, recién diagnosticada.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del esquema de inducción trióxido de arsénico (TOA) más ácido transretinoico (ATRA, por sus siglas en inglés) y sin antraciclinas; comparado con el esquema ATRA más antraciclinas para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo o intermedio que hayan sido recién diagnosticados.

Así, el Dr. José Luis Untama Flores, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de trióxido de arsénico según la siguiente pregunta PICO inicial:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati

Población	Pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda debut de riesgo bajo e intermedio (<10 mil leucocitos/ μ L al debut).
Intervención	Trióxido de arsénico 0.15 mg/Kg/día EV, hasta la remisión completa (máximo 60 días) + ATRA 45 mg/m ² , seguidos de ciclos de consolidación.
Comparador	Esquema quimioterápico con antracíclicos.
Desenlace	Tasas sobrevida libre de eventos. Sobrevida global.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica con la médica hematóloga, Dra. Celina Herrera Cunti, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticados.
Intervención	Inducción con TOA más ATRA, sin antraciclinas.
Comparador	Inducción con ATRA más antraciclinas ¹
Desenlace	Sobrevida global. Remisión completa. Eventos adversos ² . Tasa de recaída.

1. Doxorubicina y daunorubicina; las cuales están disponibles en ESSALUD.

2. Énfasis en el síndrome de diferenciación.



B. ASPECTOS GENERALES



La LPA es un subtipo infrecuente de leucemia mieloide aguda caracterizada por una anomalía citogenética que involucra al gen del receptor alfa de ácido retinoico (RAR α , por sus siglas en inglés). La LPA se presenta entre el 5 – 8 % de los pacientes con leucemia mieloide aguda (Yamamoto y Goodman 2008; Cingam y Koshy 2019). Entre el 90 – 95 % de los pacientes con LPA presentan la translocación t(15;17) (q22; q21); la cual fusiona el gen RAR α con el gen de la leucemia promielocítica (PML, por sus siglas en inglés) (Arber et al. 2016). La proteína que resulta de este gen de fusión (PML/RAR α) provoca el cese de la diferenciación de las células mieloides más allá del estado promielocítico; lo cual resulta en una acumulación de promielocitos en la médula ósea y sangre periférica (Walker y Held-Warmkessel 2010). El exceso de promielocitos induce un estado pro-coagulante y la inmadurez de los promielocitos impide una adecuada defensa ante las infecciones (Cingam y Koshy 2019). Las otras translocaciones asociadas a la LPA fusionan el gen RAR α con los genes NPM, PLZF, NuMA y STAT5b. Los genes involucrados en la translocación explican la respuesta (NPM-RAR α , NuMA-RAR α) o refractariedad (PLZF-RAR α , STAT5B-RAR α) al tratamiento con retinoides (Cingam y Koshy 2019).



La LPA es una enfermedad infrecuente, con una incidencia menor a 0.6/100,000 habitantes (Miranda-Filho et al. 2018). La incidencia de LPA se incrementa a partir de la segunda década de vida y alcanza una meseta en la adultez temprana y esta se mantiene hasta los 60 años de edad, después de la cual empieza a decaer (Vickers, Jackson, y Taylor 2000). La mediana de edad de los pacientes con LPA es 47 años (Cingam y Koshy 2019). La incidencia de LPA es similar entre varones y mujeres (Yamamoto y Goodman 2008).

La LPA se clasifica según el riesgo de recaída. Se considera que la LPA es de bajo riesgo si el recuento inicial de glóbulos blancos es menor o igual a $10 \times 10^9/L$ y el recuento plaquetario es mayor a $40 \times 10^9/L$; de riesgo intermedio si el recuento glóbulos blancos es menor o igual a $10 \times 10^9/L$ y el recuento plaquetario es menor o igual a $40 \times 10^9/L$; y de riesgo alto si el recuento glóbulos blancos es mayor a $10 \times 10^9/L$ (M. A. Sanz et al. 2000). Al utilizarse esta clasificación, se observa que las tasas de recaída y de muerte temprana son muy superiores en el grupo de alto riesgo, comparado con los grupos de riesgo bajo o intermedio. La inclusión de esta clasificación permite un manejo diferenciado de los pacientes y promueve la investigación de tratamientos más eficaces, según el grupo de riesgo (Coutre 2010).

La LPA es una emergencia médica que presenta una alta mortalidad en el periodo previo al tratamiento; sin embargo, la mayoría de pacientes logra la remisión completa (RC) y mejora su sobrevida después del tratamiento (Cingam y Koshy 2019). Todos los esquemas de tratamiento están basados en el uso de ATRA; la cual induce la diferenciación celular en pacientes con LPA. ATRA aumenta la tasa de RC evitando la





hipoplasia de médula ósea y las coagulopatías características de la LPA (Huang et al. 1988; Ni, Hu, y Cai 2019). El principal evento adverso, debido al uso de estos agentes diferenciadores, es el síndrome de diferenciación; el cuál se caracteriza por fiebre, edema periférico, edema pulmonar, y falla multiorgánica que puede ser fatal si no es tratada a tiempo (Cingam y Koshy 2019). Otra complicación producida por los agentes diferenciadores es la hiperleucocitosis. La hipertensión intracraneal idiopática se debe el tratamiento con derivados del ácido retinoico (Cingam y Koshy 2019).

Actualmente, en EsSalud, el tratamiento de los pacientes con LPA consiste en el esquema ATRA más antraciclinas (doxorubicina o daunorubicina). Los especialistas de EsSalud consideran que el esquema TOA más ATRA, sin antraciclinas, lograría mayor tasa de sobrevida que los esquemas disponibles actualmente. Por este motivo, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la eficacia y seguridad del esquema TOA más ATRA, sin antraciclinas, en comparación con los esquemas ATRA más antraciclinas.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del esquema TOA más ATRA, sin antraciclinas, en comparación con los esquemas ATRA más antraciclinas en pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticados.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TRIÓXIDO DE ARSÉNICO



El arsénico ha sido utilizado durante un largo tiempo para el tratamiento de diversas patologías; entre ellas, las neoplasias. TOA es un subproducto industrial de algunos derivados naturales del arsénico natural que fue utilizado para el tratamiento de determinadas neoplasias hasta 1953; año en que fue reemplazado por la quimioterapia con busulfán. En la década de los 70, investigaciones realizadas en China mostraron resultados favorables al utilizar TOA en el tratamiento de pacientes con LPA (Rao, Li, y Zhang 2013).

Los mecanismos de acción de TOA son: promoción de la diferenciación, inducción de la apoptosis y la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) (McCulloch, Brown, y Iland 2017). La promoción de la diferenciación se produce al administrar TOA a bajas dosis (0.1–0.5 $\mu\text{mol/L}$). TOA se une con la mitad PML de la proteína de fusión PML/RAR α (la cual es responsable del cese de la diferenciación de las células mieloides) e induce su degradación (McCulloch, Brown, y Iland 2017; Zhou 2012). Adicionalmente, TOA también promovería la diferenciación mediante la inducción de acetilación de las histonas y la alteración de la transcripción genética (List et al. 2003). La inducción de la apoptosis se produce con TOA a altas dosis (1–2 $\mu\text{mol/L}$); mediante la activación de la cascada de la caspasa, reducción del potencial de membrana mitocondrial y la producción de ROS. TOA incrementa los niveles de ROS



mediante la inhibición de la enzima glutatión peroxidasa; la cual es la responsable de eliminar las ROS (Park et al. 2005).

En el año 2000, TOA (trisenox®) fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la inducción de remisión y consolidación en pacientes con LPA refractaria o en recaída post tratamiento con retinoides y antraciclinas y con presencia de la translocación t(15;17) o la expresión del gen de fusión PML/RAR α . A partir del 2018, TOA también cuenta con autorización de FDA para utilizarse, en combinación con ATRA, en el tratamiento de pacientes adultos con LPA de riesgo bajo recién diagnosticada y con presencia de translocación t(15;17) o expresión del gen PML/RAR α . (Food and Drug Administration 2019). Por otro lado, el año 2005, TOA (trisenox®) fue autorizado por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con LPA refractaria o en recaída. A partir del año 2016, TOA cuenta con autorización de la EMA para el tratamiento (junto con retinoides) de pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticado y para el tratamiento de pacientes con LPA que no hayan respondido a tratamientos con retinoides y quimioterápicos, o cuando la LPA reaparece luego de este tipo de tratamiento (European Medicines Agency 2018). TOA no cuenta con registro sanitario en Perú (DIGEMID 2019).

De acuerdo con las indicaciones señaladas por FDA y EMA, el esquema de tratamiento con TOA para pacientes con LPA de bajo riesgo recién diagnosticada consiste en: hasta sesenta días de inducción a dosis de 0.15mg/Kg/día endovenoso en combinación con ATRA hasta la remisión de médula ósea. Durante la terapia de consolidación, TOA se administra a dosis de 0.15 mg/Kg/día endovenoso, en combinación con ATRA, cinco días por semana durante las semanas 1-4 (dentro de ciclos de 8 semanas) durante un total de 4 ciclos (Food and Drug Administration 2019).



El uso de TOA conlleva sus propios riesgos; razón por la cual, la FDA brinda una serie de advertencias. En primer lugar, la FDA resalta que TOA es un producto cancerígeno; por lo tanto, los pacientes que reciben TOA deben ser evaluados periódicamente ante el posible desarrollo de nuevas neoplasias. En segundo lugar, TOA también puede causar daño fetal; por lo tanto, se debe advertir a las pacientes mujeres sobre este riesgo y recomendar métodos anticonceptivos eficaces. Finalmente, ante la hepatotoxicidad producida por el esquema TOA más ATRA, la función hepática debe ser evaluada al menos dos veces a la semana, durante el tratamiento con TOA. Por otro lado, las reacciones adversas más frecuentes (más del 30 %) incluyen: leucocitosis, neutropenia trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hepatotoxicidad, fiebre, fatiga, insomnio, taquicardia, prolongación el intervalo QTc, edema, hiperglicemia, hipokalemia, hipomagnesemia, disnea, tos, rash o escozor, irritación de garganta, dolor articular, cefalea, parestesia y mareos.



El costo de adquisición de TOA es mayor que el de las antraciclinas (daunorubicina y doxorubicina). El precio de compra de TOA más económico es de aproximadamente



\$ 700.00 dólares americanos por un vial (6 mg). En consecuencia, durante la fase de inducción, el costo de adquisición de TOA por paciente puede ascender hasta \$36,750.00 y durante la fase de consolidación, el costo puede ascender hasta \$49,000.00. Por lo tanto, el costo de adquisición de TOA para el tratamiento completo de un solo paciente puede ascender hasta \$85,750.00; lo cual equivale a S/ 291,550.00. Por otro lado, durante la fase de inducción, los costos de adquisición de los esquemas con doxorubicina y daunorubicina ascienden a S/ 65.71 y S/ 1,265.26, respectivamente. Durante la fase de consolidación, los precios de los esquemas con doxorubicina y daunorubicina ascienden a S/ 131.44 y S/ 843.51, respectivamente.

Tabla 3. Costos de adquisición de TOA y antraciclinas

Denominación común internacional	Presentación	Costo
Daunorubicina 20 mg	Caja de cartón con 1 vial con polvo para solución inyectable.	S/ 58.577 ^a
Doxorubicina 50 mg	Caja de cartón con un vial 50 mg	S/ 10.140 ^a
Doxorubicina 10 mg	Caja de cartón con un vial 10 mg	S/ 4.670 ^a
Trióxido de arsénico (Trisenox ®)	Vial de 12 mg/6mL.	\$ 695.84 - \$ 814.93 ^b

Fuentes:

^a Sistema SAP/R3-EsSalud.

^b Sitio web de ScriptSave WellRx. Sitio web <https://www.wellrx.com/> Fecha de último acceso: 26 de diciembre de 2019.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del esquema TOA más ATRA, sin antraciclinas en el tratamiento de pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticada.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER)
- Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- National Health Service (NHS)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en el estudio de neoplasias hematológicas:

- Alberta Health Services (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Adicionalmente, se emplearon motores de búsqueda para las bases de datos: PubMed-Medline, the Cochrane Library y LILACS.

Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica, pero lo suficientemente sensible, que permita obtener información para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos de búsqueda relacionados con la población de interés y la intervención en





evaluación. Se emplearon términos controlados, términos generales de lenguaje libre y filtros específicos para cada motor de búsqueda.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 26 de noviembre de 2019 (fecha de la primera búsqueda bibliográfica).

Las estrategias de búsqueda de evidencia científica utilizadas se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda se enfocó, sobretodo, en GPC, ETS y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Para esta revisión se incluyeron GPC que brinden recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticada; así como ETS sobre el uso de TOA en estos pacientes y ECA o RS (con o sin MA) que compararon el esquema TOA más ATRA, sin antraciclinas, con esquemas que consisten en ATRA más antraciclinas. Solo se incluyeron aquellas publicaciones que estuviesen en idioma español o inglés.



Se excluyeron aquellas GPC publicadas antes de 2016; año que se aprobó, por primera vez, el uso de TOA para el tratamiento de pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticada. También se excluyeron ensayos clínicos (EC) publicados solo como resúmenes en conferencias o congresos, así como aquellos EC realizados en modelos no humanos u otros modelos in vitro.

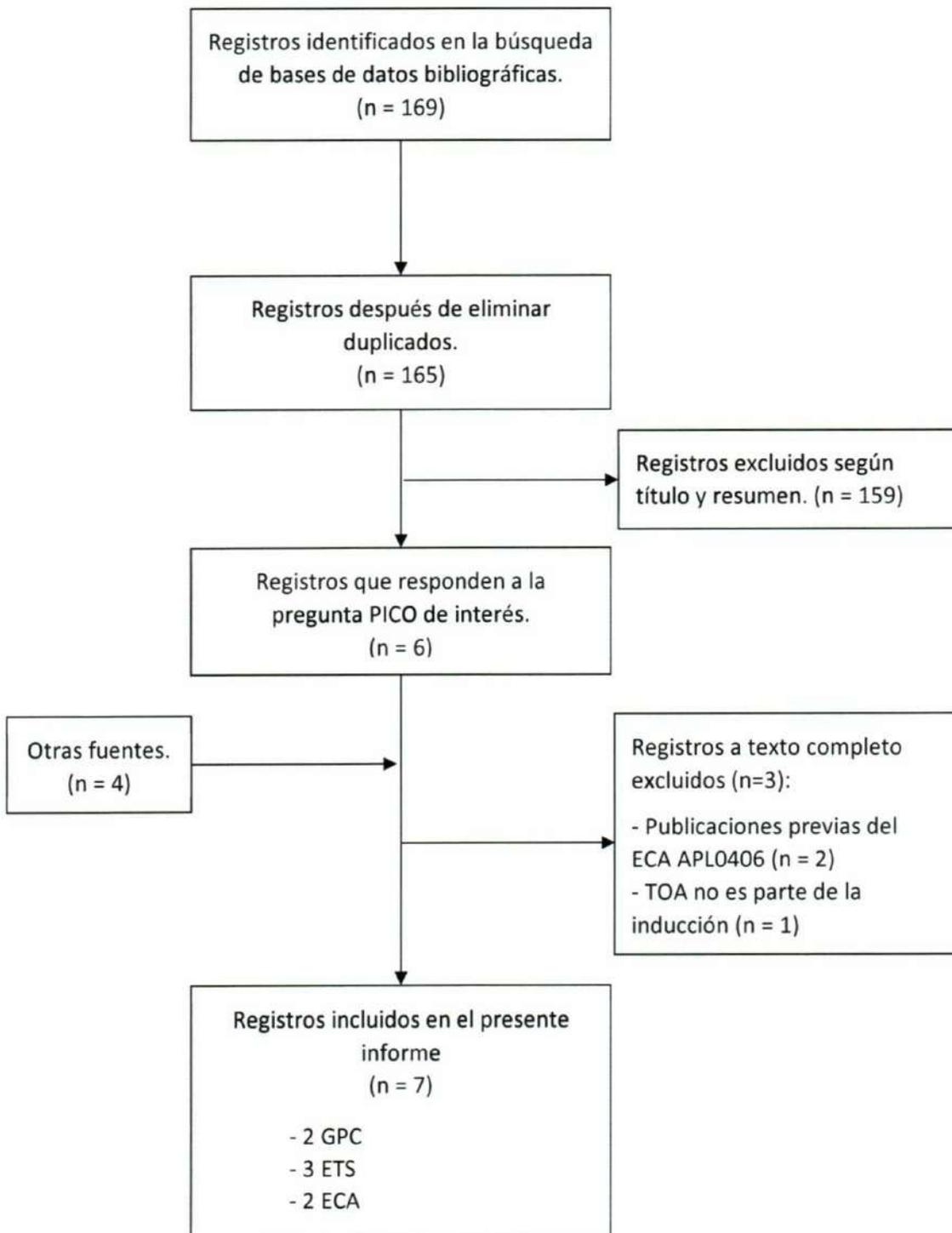


La evidencia encontrada fue seleccionada manualmente tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

IV. RESULTADOS



Figura 1: Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada



GPC = Guía de práctica clínica, ETS = Evaluación de tecnología sanitaria, ECA = Ensayo clínico controlado aleatorizado



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- European LeukemiaNet 2019. “*Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet*” (Miguel A. Sanz et al. 2019).
- National Comprehensive Cancer Network 2019. “*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2020*” (Tallman et al. 2019).

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014. “*Final recommendation for arsenic trioxide (Trisenox) for acute promyelocytic leukemia*” (CADTH 2014).
- Scottish Medicines Consortium 2019. “*Arsenic trioxide 1mg/mL concentrate for solution for infusion (Trisenox®)*” (Scottish Medicines Consortium 2019).
- National Institute for Health and Care Excellence 2018. “*Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia*” (National Institute for Health and Care Excellence 2018a).



Revisiones sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Burnett et al., 2015. “*Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial*” (Burnett et al. 2015).



- Platzbecker et al., 2017. *“Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial”* (Platzbecker et al. 2017).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- Powell et al., 2010. *“Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710”* (Powell et al. 2010).

Este ECA fue excluido del presente dictamen preliminar porque TOA formó parte del esquema de consolidación; no del esquema de inducción como se señala en la solicitud dirigida al IETSI.

- Lo-Coco et al., 2013. *“Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia”* (Lo-Coco et al. 2013).
- Efficace et al., 2014. *“Randomized phase III trial of retinoic acid and arsenic trioxide versus retinoic acid and chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia: Health related quality-of-life outcomes”* (Efficace et al. 2014).

Estas publicaciones fueron excluidas del presente dictamen preliminar porque corresponden a los primeros resultados del ECA APL0406, cuando el reclutamiento aún no había terminado. Sin embargo, actualmente se disponen de resultados más recientes del estudio APL0406 (Platzbecker et al. 2017).



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

European LeukemiaNet 2019. “Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet”
(Miguel A. Sanz et al. 2019)

El objetivo de esta GPC es brindar información sobre el manejo de la LPA; tanto en pacientes con nuevo diagnóstico, como en pacientes en recaída. La presente publicación es una actualización de la GPC publicada en el 2009 (Miguel A. Sanz et al. 2009). Para esta actualización, se conformó un panel de 21 profesionales con experiencia clínica y en investigación de la LPA. Luego, se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en inglés, entre los años 2009 y 2018, en las bases



de datos PubMed, Cochrane y Medline. Los niveles de evidencia y grados de recomendación fueron establecidos en base a las “General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine” (World Health Organization 2000). No se especifica la metodología utilizada para la selección de la evidencia o la formulación de las recomendaciones.

Recomendaciones

Esta GPC recomienda que, en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio, el esquema de inducción sea TOA más ATRA, sin quimioterapia. Si TOA estuviese contraindicado o no estuviese disponible, puede reemplazarse con quimioterapia basada en antraciclinas. El nivel de evidencia de esta recomendación es Ib; es decir, la evidencia proviene de al menos un ECA. El grado de recomendación es A; es decir, requirieron de: al menos un ECA como parte del cuerpo de evidencia, la calidad de la evidencia debe ser, en promedio, buena y debe guiar de forma consistente hacia la recomendación brindada. Esta recomendación está basada en los resultados de dos ECA: APL0406 (Lo-Coco et al. 2013; Platzbecker et al. 2017) y AML17 (Burnett et al. 2015) y un ensayo clínico sin grupo de comparación (Abaza et al. 2017).

La recomendación 1.17 de esta GPC también señala que TOA debe restringirse a aquellos pacientes en quienes el gen de fusión PML/RAR α está confirmado. El nivel de evidencia de esta recomendación es IIb; es decir, la evidencia proviene de al menos un estudio experimental bien diseñado aunque no hubiese aleatorización. El grado de recomendación es B; es decir, requirieron de ensayos clínicos (no ECA) bien diseñados. La GPC no indica cuál es la evidencia utilizada para formular esta recomendación.

Análisis crítico

Se consideró el rigor metodológico de esta GPC de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, esta GPC no presenta la estrategia de búsqueda, los descriptores utilizados, ni menciona los métodos utilizados para la selección de la evidencia. Sin esta información no es posible valorar la posible introducción de sesgos en la selección de la evidencia utilizada; sin embargo, los estudios seleccionados para formular la recomendación coinciden con los estudios más recientes empleados en otras GPC, ETS y en este dictamen preliminar. Esta GPC tampoco presenta las fortalezas y limitaciones de la evidencia utilizada. De acuerdo con el grado de recomendación, la calidad promedio del cuerpo de evidencia es buena, pero sin la descripción del análisis de la evidencia, no es posible averiguar cómo esta evidencia fue evaluada. Por otro lado, esta GPC tampoco brinda información sobre el procedimiento utilizado para la formulación de las recomendaciones o si hubo una revisión externa. La ausencia de esta información, sumada a la ausencia del análisis crítico de la evidencia utilizada, genera incertidumbre sobre la fortaleza de las recomendaciones brindadas.



En conclusión, esta GPC recomienda el uso del esquema TOA más ATRA sobre el esquema ATRA más antraciclinas en la población de interés del presente dictamen, pero es necesario valorar la calidad de la evidencia utilizada para formular esta recomendación para estar seguros que las fortalezas de los ECA utilizados superen sus limitaciones.

National Comprehensive Cancer Network 2019. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2020" (Tallman et al. 2019)

Esta GPC tiene como objetivo brindar recomendaciones sobre el tratamiento de LPA basándose en la evidencia disponible. La descripción del procedimiento utilizado para la elaboración de esta GPC se encuentra en la página web del NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2019). Brevemente, la búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed y está restringida a estudios realizados en humanos y publicados en inglés. Solo se incluyen ensayos clínicos fase II, III o IV, guías, meta-análisis, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y estudios de validación. Las recomendaciones que no disponen de evidencia de alto nivel se basan tanto en evidencia de bajo nivel, como en la opinión de expertos. Las recomendaciones son clasificadas en cuatro categorías. Categoría 1, recomendación basada en evidencia de alto nivel con consenso uniforme que la intervención es apropiada. Categoría 2A, basada en evidencia de bajo nivel con consenso uniforme que la intervención es apropiada. Categoría 2B, basada en evidencia de bajo nivel con consenso que la intervención es apropiada. Categoría 3, basada en evidencia de cualquier nivel con desacuerdo mayores que la intervención es apropiada.

Recomendaciones

Esta GPC recomienda el uso de TOA como parte del tratamiento de inducción y consolidación en pacientes adultos con LPA de bajo riesgo¹. Los dos regímenes recomendados son: TOA (0.15 mg/Kg) más ATRA (45 mg/m²) y TOA (0.3 mg/Kg) más ATRA (45 mg/m²). Las recomendaciones de ambos regímenes son categoría 1. Los EC utilizados para recomendar cada régimen fueron los estudios APL0406 (Lo-Coco et al. 2013) y AML17 (Burnett et al. 2015). Si TOA estuviese contraindicado, el régimen recomendado es ATRA (45 mg/m²) más idarubicina (12 mg/m²). La recomendación de este régimen también es categoría 1 y se sustenta en un ensayo clínico sin grupo control (Miguel A. Sanz et al. 2010).

¹ NCCN clasifica el riesgo de recaída en riesgo bajo y riesgo alto basándose únicamente en el recuento de glóbulos blancos. De este modo, todos los pacientes clasificados como de riesgo bajo e intermedio según la clasificación de Sanz et al 2000 son clasificados como de riesgo bajo según la GPC de NCCN. Los pacientes de riesgo alto son los mismos para ambas clasificaciones.

Análisis crítico



Se consideró el rigor metodológico de esta GPC de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, la búsqueda bibliográfica de esta GPC estuvo limitada a una sola base de datos (PubMed) y un solo idioma (inglés). Aunque la evidencia utilizada para formular la recomendación de interés del presente dictamen preliminar coincide con la utilizada por la GPC de la European LeukemiaNet y otras ETS, la información del estudio APL0406 no corresponde a los resultados más recientes. Por otro lado, la graduación de las recomendaciones brindadas está basada únicamente en el tipo de evidencia utilizada, sin un análisis crítico de la misma. Sin este análisis crítico, no es posible conocer cuáles fueron las fortalezas y limitaciones de los ECA que se tomaron en cuenta para tomar una decisión sobre las recomendaciones a brindar.

En conclusión, de manera similar a la GPC de la European LeukemiaNet, la recomendación de esta GPC responde directamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar y recomienda el uso de TOA más ATRA sobre ATRA más antraciclinas en la población de interés, pero es necesario revisar los resultados más recientes del ECA APL0406 y realizar una valoración crítica de la evidencia para tener mayor seguridad de la consistencia entre la validez y precisión de los resultados de los ECA utilizados y las recomendaciones brindadas.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014. "Final recommendation for arsenic trioxide (Trisenox) for acute promyelocytic leukemia" (CADTH 2014)



Esta ETS fue desarrollada por la *pan-Canadian Oncology Drug Review* (parte del CADTH) y tuvo como propósito evaluar el uso de TOA en pacientes con LPA refractaria o en recaída y en pacientes con LPA recién diagnosticada y sin tratamiento previo.

Recomendaciones

En pacientes con LPA recién diagnosticada, el comité revisor recomienda el financiamiento de TOA (Trisenox®) en combinación con ATRA, como tratamiento de primera línea para la inducción de remisión y/o consolidación de la LPA de riesgo bajo o intermedio. El comité realiza esta recomendación porque considera que existe un beneficio clínico neto, está alineado con las expectativas de los pacientes y porque en esta población resulta ser costo-efectivo.

Esta recomendación se apoya en dos ECA (Lo-Coco et al. 2013; Shen et al. 2004). El argumento del beneficio clínico se apoya en los resultados del ECA de no-inferioridad de Lo-Coco et al; el cual reportó que la tasa de supervivencia libre de eventos a los 2 años



era significativamente superior en el grupo que recibió TOA más ATRA, en comparación con el grupo que recibió ATRA más antraciclinas (97 % versus 86 %, respectivamente). Por otro lado, el estudio de Shen et al., reportó que las tasas de RC eran altas y similares entre los tres esquemas de inducción estudiados (ATRA solo, TOA solo y la combinación de TOA más ATRA); pero en el grupo que recibió TOA más ATRA, la RC se alcanzó con mayor velocidad. Además, este estudio también reportó que los pacientes que recibieron el esquema combinado TOA más ATRA tuvieron menor cantidad de transcripciones del PML-RAR α (esta diferencia se mantuvo luego de la etapa de consolidación) y menor incidencia de recaídas (0/20 pacientes versus 7/37 pacientes tratados con monoterapia) después de una mediana de seguimiento de 18 meses (rango: 8-30 meses).

El argumento de la alineación con las expectativas del paciente se basa en la baja frecuencia de efectos tóxicos. Aunque, al momento de la publicación de esta ETS no existían estudios que evaluaran la calidad de vida, el comité consideró que TOA podría mejorar la calidad de vida; dado que se evitarían los efectos tóxicos asociados al uso de ATRA más antraciclinas. De los estudios incluidos en la ETS, el único estudio que evaluó la seguridad de TOA (mediante la incidencia de muerte) fue el ECA de Lo-Coco et al; el cual reportó solo una muerte en el grupo que recibió TOA más ATRA (1/77, 1.30 %) y siete muertes en el grupo que recibió ATRA más antraciclinas (7/79, 8.86 %).

El panel de orientación económica de la *pan-Canadian Oncology Drug Review* concluyó que las estimaciones de costo-efectividad de la empresa manufacturera era similar a la obtenida por ellos mismos y que ambas se encontraban dentro de un rango aceptable. La ETS no muestra los resultados de esta evaluación económica.

Análisis crítico

La recomendación de esta ETS corresponde a la población de interés del presente dictamen preliminar; sin embargo, la evidencia utilizada para formular esta recomendación se limita a dos ECA (Lo-Coco et al. 2013; Shen et al. 2004). El estudio de Lo-Coco et al., será descrito con mayor detalle en la sección de evaluación de ECA. Por lo pronto, podemos adelantar que se trató de un ECA de no-inferioridad; por lo tanto, los resultados de este ECA son insuficientes para concluir si un esquema es superior a otro en cualquier desenlace. Por otro lado, el ECA de Shen et al., comparó el esquema de TOA más ATRA con monoterapias (TOA solo y ATRA solo); sin embargo, actualmente, el tratamiento de la LPA no se realiza con monoterapia. Adicionalmente, CADTH reconoce las varias limitaciones del ECA de Shen et al; lo cual resta validez a sus resultados.

Estas limitaciones también afectan los otros argumentos de la recomendación. Así, las conclusiones sobre la baja toxicidad del esquema TOA más ATRA están basadas en las frecuencias absolutas de muerte (sin un análisis estadístico de por medio) de un solo estudio. Por lo tanto, la sospecha de mejora de la calidad de vida basada únicamente



en la baja frecuencia absoluta de muertes no puede tomarse como evidencia suficiente para afirmar que el esquema TOA más ATRA es más seguro que el esquema ATRA más antraciclinas. Finalmente, la ETS reporta que las estimaciones de costo efectividad son aceptables, pero no reporta la metodología utilizada o los resultados obtenidos con dicho análisis. Sin esta información no es posible valorar la calidad de la evidencia utilizada.

En conclusión, aunque la recomendación de esta ETS está dirigida a la población de interés del presente dictamen preliminar, la escasa evidencia disponible y las limitaciones de las mismas, impiden tomar una posición sobre la superioridad del esquema TOA más ATRA, en comparación con el esquema ATRA más antraciclinas.

Scottish Medicines Consortium 2019. "Arsenic trioxide 1mg/mL concentrate for solution for infusion (Trisenox®)" (Scottish Medicines Consortium 2019)

Esta ETS fue elaborada por el *Scottish Medicines Consortium* para valorar el uso de TOA más ATRA para la inducción de remisión y consolidación en pacientes adultos recién diagnosticados con LPA de riesgo bajo o intermedio (recuento de glóbulos blancos menor o igual que $10 \times 10^9/L$), caracterizada por la presencia de translocación t(15;17) y/o la presencia del gen de fusión PML/RAR α . El documento no describe la metodología utilizada para realizar la búsqueda y selección bibliográfica, la valoración de la evidencia o la formulación de la decisión a tomar.



Recomendaciones

El SMC aprobó el uso de TOA (Trisenox®), en combinación con ATRA, para la inducción de remisión y consolidación en pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticada. La recomendación está basada en dos ECA de etiqueta abierta: APL0406 (Lo-Coco et al. 2013; Platzbecker et al. 2017) y AML17 (Burnett et al. 2015).



Análisis crítico

La recomendación de esta ETS también incluye a la población de interés del presente dictamen preliminar. La evidencia utilizada consiste en dos ECA de etiqueta abierta: APL0406 (Lo-Coco et al. 2013; Platzbecker et al. 2017) y AML17 (Burnett et al. 2015). Ambos ECAs serán descritos con mayor detalle en la sección de evaluación de ECA. Brevemente, el ECA APL0406 es un estudio de no-inferioridad en la sobrevida libre de eventos y los resultados del estudio AML17 tuvieron como desenlace principal la calidad de vida. Por lo tanto, los resultados de ambos estudios son insuficientes para concluir si un esquema es superior a otro en términos de sobrevida global, RC o incidencia de eventos adversos.



Esta ETS sí presenta el análisis económico del esquema TOA más ATRA y además señala que el análisis económico realizado por el laboratorio presenta tres limitaciones: 1) asumir que la probabilidad de recaída permanece constante en el tiempo cuando no hay datos a largo plazo que apoyen este supuesto, 2) el modelo permite transiciones del tratamiento de inducción de segunda línea y remisión de segunda línea al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; lo cual sobrestima los costos dentro del grupo ATRA más antraciclinas, y 3) el análisis de sensibilidad realizado no considera escenarios más conservadores. Estas limitaciones afectan la validez de estos resultados. Por este motivo, SMC solicitó al laboratorio realizar análisis adicionales incluyendo otros escenarios y estos resultados adicionales condujeron a SMC a concluir que el esquema TOA más ATRA es más costo-efectivo que el esquema ATRA más antraciclinas. Aunque la ETS concluye que el costo adicional de la tecnología evaluada está dentro del rango aceptable, se debe tomar en cuenta que los análisis económicos dependen mucho del contexto en el cual se realizan.

En conclusión, aunque la recomendación de esta ETS está dirigida a la población de interés del presente dictamen preliminar, las limitaciones de la evidencia disponible, no permiten asumir con total certeza que el esquema TOA más ATRA es más eficaz o seguro que el esquema ATRA más antraciclinas.

National Institute for Health and Care Excellence 2018. “Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia” (National Institute for Health and Care Excellence 2018a)

Esta ETS fue elaborada por el National Institute for Health and Care Excellence para valorar el uso de TOA como parte del tratamiento para la LPA. La metodología utilizada para las evaluaciones de NICE se encuentra en su página web: www.nice.org.uk (National Institute for Health and Care Excellence 2018b).

Recomendaciones

El NICE recomienda el uso de TOA como una opción de tratamiento para inducir la remisión y consolidación en pacientes adultos con LPA (caracterizada por la presencia de la translocación t(15;17) o el gen PML/RAR α) no tratada, de riesgo bajo o intermedio (recuento de glóbulos blancos $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ o menos) o con LPA refractaria o en recaída, después de terapia con retinoides y quimioterapia. La recomendación para pacientes con LPA no tratada (población de interés del presente dictamen preliminar) está basada en dos ECAs: APL0406 (Platzbecker et al. 2017) y AML17 (Burnett et al. 2015).

Análisis crítico

La recomendación de esta ETS también corresponde a la población de interés del presente dictamen preliminar. La evidencia utilizada se limita a dos ECA de etiqueta





abierta: APL0406 (Platzbecker et al. 2017) y AML17 (Burnett et al. 2015). Como ya se mencionó anteriormente, el ECA APL0406 es un estudio de no-inferioridad y los resultados del estudio AML17 no mostraron diferencia en su desenlace principal (calidad de vida). Por dichos motivos, estos estudios son insuficientes para concluir si un esquema es superior a otro en los desenlaces de interés de este dictamen preliminar. Ambos ECA serán descritos con mayor detalle en la sección de evaluación de ECA.

Esta ETS también discutió el análisis económico realizado por el laboratorio y también reconoció limitaciones que afectaban la razón de costo incremental del esquema TOA más ATRA, comparado con el esquema ATRA más idarubicina. Al realizar su propio análisis, con los ajustes respectivos, concluyó que el esquema TOA más ATRA continuaba siendo costo efectivo; sin embargo, no podía asegurar que el costo fuese menor que el del esquema ATRA + idarubicina.

En conclusión, la recomendación de esta ETS está dirigida a la población de interés del presente dictamen preliminar, pero utiliza como evidencia los mismos dos ECA que las GPC y ETS descritas anteriormente. Por lo tanto, en este caso, tampoco es posible adoptar una posición que favorezca el esquema TOA más ATRA por sobre el esquema ATRA más antraciclinas.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Burnett et al., 2015. "Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial" (Burnett et al. 2015)

El estudio AML17 es un ECA fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta, que evaluó los efectos de TOA en pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo o leucemia mieloide aguda. Debido a la alta tasa de curación con el tratamiento estándar actual, el objetivo principal del ECA AML17 fue evaluar la potencial mejora en la calidad de vida; sin afectar la supervivencia de los pacientes. La presente publicación de Burnett et al. incluyó solo a pacientes con LPA (de cualquier grado de severidad). Este estudio fue aprobado por Wales REC 3 y se encuentra registrado bajo el *International Standard Randomised Controlled Trial Number* ISRCTN55675535. El estudio fue financiado por Cancer Research UK.

Se incluyeron pacientes de 16 años o más, con sospecha de LPA y confirmación molecular del gen de fusión PML/RAR α . Se excluyeron a los pacientes con tratamiento previo para la LPA, neoplasia maligna activa concurrente, arritmia cardíaca substancial, electrocardiograma anormal o con signos de neuropatía, fracción de eyección ventricular menor al 50 %, enfermedad potencialmente mortal no controlada,

insuficiencia cardiaca o pulmonar severa no controlada y mujeres gestantes o en periodo de lactancia.



Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: ATRA más idarubicina o TOA más ATRA. Los pacientes del grupo ATRA más idarubicina recibieron cuatro cursos de tratamiento (el primero de inducción y el resto de consolidación). La dosis de ATRA fue de 45 mg/m² vía oral (dividida en dos tomas por día). Durante el primer curso, esta dosis fue administrada por hasta 60 días. En los cursos siguientes, la misma dosis se administró en los días 1-15. La dosis de idarubicina fue de 12mg/m² endovenoso en los días 2, 4, 6 y 8 del primer curso; 5 mg/m² en los días 1-4 del segundo curso y 12 mg/m² en el primer día del cuarto curso. Adicionalmente, se administró mitoxantrona 10 mg/m² en los días 1-4 del tercer curso. Los pacientes del grupo TOA + ATRA recibieron cinco cursos de tratamiento (el primero de inducción y el resto de consolidación). La dosis de ATRA fue 45 mg/m² vía oral (dividida en dos tomas por día). Esta dosis fue administrada en los días 1-60 del primer curso (o hasta la remisión), en los días 1-14 y 29-42 del segundo, tercer y cuarto curso, y en los días 1-14 del quinto curso. La dosis de TOA fue 0.3 mg/Kg, endovenoso, en los días 1-5 de cada curso. Luego, la dosis fue 0.25 mg/Kg dos veces por semana, en las semanas 2-8 del primer curso y en las semanas 2-4 de los cursos 2-5. Ninguno de los grupos recibió terapia de mantenimiento ni profilaxis para el sistema nervioso central.



El desenlace primario fue la valoración de la calidad de vida. Para este fin se utilizaron: el cuestionario QLQ-C30 de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). El QLQ-C30 evalúa la calidad de vida relacionada a la salud en base a cinco dominios funcionales (físico, emocional, social, de rol y cognitivo) y ocho síntomas (fatiga, dolor, náusea y vómitos, estreñimiento, diarrea, insomnio, disnea y pérdida del apetito). El puntaje del QLQ-C30 va de 0 a 100; dónde los puntajes más altos reflejan disminución funcional y mayor carga de síntomas (EORTC 2020). El HADS evalúa la ansiedad y la depresión por separado. El puntaje de ambas subescalas del HADS (ansiedad y depresión) van de 0 a 21 puntos. Estos puntajes se clasifican en: no-caso (hasta 7 puntos), caso leve (8-10 puntos), caso moderado (11-14 puntos) y caso severo (15-21 puntos). Los cuestionarios QLQ-C30 y HADS fueron completados en la medición basal y en los meses 3, 6, 12 y 24 (post aleatorización). Los casos de toxicidad fueron registrados usando el National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTC) versión 3.0. Otros desenlaces evaluados que coinciden con la PICO de interés del presente dictamen preliminar fueron: sobrevida global, remisión completa²,



² Se considera remisión completa si el paciente presenta menos de 5% de blastos en el aspirado de médula osea con espículas medulares, recuento de al menos 200 células nucleadas, recuento de neutrófilos mayor de 1,000/ μ L y recuento plaquetario mayor o igual a 100,000/ μ L.



incidencia de recaídas (morfológica³ o molecular⁴) e incidencia de síndrome mielodisplásico relacionado al tratamiento o leucemia mieloide aguda.

Todos los análisis fueron por intención de tratar y todos los pacientes fueron evaluados para todos los desenlaces. El cálculo del tamaño de muestra fue de 300 participantes, pero el estudio se cerró después de enrolar a 235 pacientes elegibles porque no hubo más suministro del medicamento. Con este tamaño de muestra, el estudio tuvo 72 % de poder estadístico para detectar una diferencia de un tercio de desviación estándar en el puntaje de calidad de vida u 80% de poder estadístico para detectar 3/8 de una desviación estándar en el puntaje de calidad de vida (7.5 puntos de 100 en la EORTC QLQ-C30).

Resultados

Se reclutaron a 235 participantes; 116 en el grupo TOA más ATRA y 119 en el grupo ATRA más idarubicina. De los 235 participantes, 57 eran pacientes de alto riesgo (30 en el grupo TOA más ATRA y 27 en el grupo ATRA más idarubicina). La mediana de seguimiento fue de 30.5 meses (rango intercuartil: 3 - 41.2 meses).

Calidad de vida

El cuestionario EORTC QLQ-C30 no mostró diferencia en el funcionamiento global (diferencia de puntaje: 2.17, IC95 %: -2.79 – 7.12, valor-p=0.39). En el análisis por subescalas, solo se observó diferencias (a favor de TOA más ATRA) en dos de las quince subescalas evaluadas: en el funcionamiento de roles (diferencia de puntaje: 6.74, IC95 %: 0.26 – 13.21, valor-p=0.04) y en el funcionamiento cognitivo (diferencia de puntaje: 5.95, IC95 %: 0.26 – 11.63, valor-p=0.04). No hubo diferencia en los puntajes de la escala HADS; tanto para ansiedad (diferencia de puntaje: 0.62, IC95 %: -0.45 – 1.69, valor-p=0.26) como para depresión (diferencia de puntaje: 0.67, IC95 %: -0.35 – 1.69, valor-p=0.19).

Sobrevida global

No se observó diferencia en la supervivencia global a los 30 días (*hazard ratio*=0.72, IC95 %: 0.23 – 2.31, valor-p=0.56), 60 días (*hazard ratio*=0.55, IC95 %: 0.21 – 1.43, valor-p=0.22) o 4 años (*hazard ratio*=0.60, IC95 %: 0.26 – 1.42, valor-p=0.25).

Remisión completa

Tampoco se observó diferencia en la remisión completa (*odds ratio*=0.54, IC95 %: 0.21 – 1.34, valor-p=0.18).

³ Se considera recaída morfológica si luego de lograrse la remisión completa hay reaparición de blastos en sangre periférica o la presencia de 5% o más de blastos en médula ósea, no atribuible a otras causas.

⁴ Se considera recaída molecular si luego de lograrse la remisión completa y un PCR cuantitativo a tiempo real negativo para el gen de fusión PML-RAR α ; el paciente presenta PCR cuantitativo a tiempo real positivo en dos muestras consecutivas (con al menos 2 semanas de diferencia entre ambas muestras) de médula ósea.

Recaída



Por otro lado, los pacientes que recibieron el esquema TOA más ATRA mostraron menor incidencia de recaída morfológica (*hazard ratio*=0.16, IC95 %: 0.06–0.46, valor-*p*=0.0007) y de recaída molecular (*hazard ratio*=0.12, IC95 %: 0.05–0.30, valor-*p*<0.0001) que los pacientes que recibieron el esquema ATRA más + antraciclinas.

Eventos adversos

Finalmente, 53 de los pacientes que recibieron TOA más ATRA y 46 de los pacientes que recibieron ATRA más antraciclinas presentaron eventos adversos serios (incluyendo muerte). Durante los cursos de tratamiento 1 y 2, se presentaron toxicidades grado 3 y 4 en 40 de los pacientes que recibieron TOA más ATRA y en 57 de los pacientes que recibieron ATRA más antraciclinas. El estudio no reporta los resultados de ninguna prueba estadística para comparar la incidencia de eventos adversos serios o toxicidades en ambos grupos.

Análisis crítico

Este ECA responde indirectamente a la pregunta PICO porque la población de interés del presente dictamen preliminar (pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio) es un subconjunto de la población estudiada. La población de interés del dictamen preliminar representa aproximadamente el 76 % de la muestra estudiada y estuvo distribuida aleatoriamente entre los grupos de comparación; por lo tanto, aunque aproximadamente la cuarta parte de la muestra no corresponde a la población de interés del dictamen, los resultados nos ofrecen una aproximación acerca de la población de interés del dictamen preliminar.



A pesar del diseño de estudio (etiqueta abierta) y las características propias del desenlace evaluado (subjetividad en la autovaloración de la calidad de vida), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el funcionamiento global medido con la escala QLQ-C30 ni en los puntajes obtenidos con la escala HADS. Los ECA de etiqueta abierta pueden introducir sesgo de selección (por ejemplo, por el cambio del tratamiento debido a no querer la intervención asignada) y sesgo de información (por ejemplo, por la medición diferenciada de los desenlaces según el grupo de intervención) debido a que los participantes y evaluadores conocen la intervención que recibe cada participante. La evaluación de la calidad de vida tiene un fuerte componente subjetivo; por lo tanto, el participante al ser consciente de la intervención recibida puede introducir sesgo de información al afectarse su percepción de los signos y síntomas evaluados. En este escenario, el sesgo de información generaría diferencias mayores a la real; por lo tanto, es posible que las diferencias reales entre los esquemas de tratamiento sean menores a las reportadas.



El tamaño de muestra estudiado es menor al calculado inicialmente; lo cual afecta la certeza y la precisión de las estimaciones calculadas. En el estudio se evaluaron 65



(22 %) participantes menos que lo calculado inicialmente; lo cual redujo del poder de las pruebas estadísticas utilizadas. Sin embargo, las diferencias observadas en las subescalas de calidad de vida son mucho menores a lo esperado en el cálculo de tamaño de muestra inicial. Por lo tanto, es probable que la ausencia de diferencias estadística no se deba al menor tamaño de muestra evaluado; sino a la similitud de los puntajes de calidad de vida en los grupos de comparación. Esto mismo aplica para los desenlaces secundarios.

En conclusión, los resultados de este ECA sugieren que no hay diferencia en la calidad de vida entre los esquemas TOA más ATRA y ATRA más antraciclinas en el tratamiento de pacientes con LPA. Por otro lado, las limitaciones del estudio restan validez y precisión a los resultados; lo cual, sumado a las diferencias con la población de interés del dictamen, nos obliga a tomar estos resultados con precaución.

Platzbecker et al., 2017. "Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial" (Platzbecker et al. 2017)

El estudio APL0406 es un ECA fase III, de no inferioridad, multicéntrico. Este estudio fue diseñado para evaluar si el esquema TOA más ATRA es no-inferior al esquema ATRA más antraciclinas (en términos de sobrevida libre de eventos) en el tratamiento de pacientes con LPA, luego de un seguimiento de dos años. Este estudio está registrado en la página web ClinicalTrials.gov con el código NCT00482833. El estudio fue patrocinado por el *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto*, la *Associazione Italiana Contro le Leucemie, Linfomi e Mieloma* *Associazione Italiana contro le Leucemie*, la *Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro* y el Ministerio de educación e investigación de Alemania. El estudio fue aprobado por los comités de todas las instituciones participantes del estudio.



Se incluyeron a pacientes de 18 a 71 años de edad con LPA de riesgo bajo o intermedio, recién diagnosticada y confirmada con la presencia del gen de fusión PML/RAR α . Los pacientes enrolados fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de comparación: TOA más ATRA o ATRA más antraciclinas. La asignación aleatoria estuvo estratificada por institución de estudio.

El desenlace primario es la sobrevida libre de eventos luego de dos años de seguimiento, a partir del diagnóstico. Entre los desenlaces secundarios evaluados, los que coinciden con la PICO de interés del presente dictamen preliminar fueron: tasa de RC hematológica después de la inducción, sobrevida global a los dos años, incidencia acumulada de recaída, incidencia y severidad de casos de toxicidad y calidad de vida. La sobrevida global fue medida desde el diagnóstico y el evento fue la muerte por



cualquier causa. La incidencia acumulada de recaída fue medida desde la RC hematológica hasta la primera recaída (hematológica o molecular)⁵ considerando a la muerte durante RC como riesgo competitivo. La calidad de vida fue medida utilizando el cuestionario EORTC QLQ-C30.

El tamaño de muestra inicial fue de 162 participantes; el cual fue alcanzado en septiembre de 2010. Sin embargo, debido a la baja tasa de cumplimiento en el llenado de la encuesta de calidad de vida, el reclutamiento fue reiniciado en marzo de 2011 hasta alcanzar el nuevo tamaño de muestra de 276 participantes.

Resultados

Se enrolaron a 276 pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio; los cuales fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: TOA más ATRA o ATRA más antraciclinas. De ellos, se excluyeron a 10 pacientes (6 por tener resultado negativo para el gen de fusión PML/RAR α y 4 por no recibir tratamiento); pero no se especifica a qué grupos pertenecían. De los 266 participantes restantes, 129 pertenecieron al grupo que recibió TOA más ATRA y 137 al grupo que recibió ATRA más antraciclinas. Dos participantes del grupo que recibió TOA más ATRA y uno del grupo que recibió ATRA más antraciclinas discontinuaron el tratamiento antes de terminar la fase de inducción. Finalmente, a 12 participantes del grupo que recibió TOA más ATRA y 17 del grupo que recibió ATRA más antraciclinas no se les realizó la prueba PCR después de la consolidación. Todos los desenlaces fueron evaluados a los 24 y 50 meses de seguimiento. Las principales características demográficas, clínicas y de laboratorio de los 266 pacientes fueron similares entre ambos grupos de comparación.



Sobrevida global

Durante la terapia de inducción, ocurrieron cuatro muertes; todas ellas en el grupo ATRA más antraciclinas. Durante la terapia de consolidación, ocurrieron seis muertes más (cinco de ellas en el grupo ATRA más antraciclinas). No se reportaron muertes en la terapia de mantenimiento. Al comparar las curvas de sobrevida mediante la prueba log-rank, el estudio reportó que la diferencia fue estadísticamente significativa a favor del esquema TOA más ATRA (valor-p=0.0073). Debido al bajo número de eventos, el equipo evaluador del IETSI comparó la incidencia de mortalidad de ambos esquemas; no observándose diferencia estadísticamente significativa (exacta de Fisher=0.067; riesgo relativo=0.15, IC 95%: 0.02 – 1.22).

⁵ **Remisión completa hematológica:** Menos de 5% de blastos en el aspirado de médula ósea con espículas medulares, recuento de al menos 200 células nucleadas, recuento de neutrófilos mayor de 1,000/ μ L y recuento plaquetario mayor o igual a 100,000/ μ L. **Recaída hematológica:** Reaparición de blastos en sangre periférica o presencia de 5% o más de blastos en médula ósea no atribuible a otras causas después de haberse logrado la remisión completa. **Recaída molecular:** PCR cuantitativo a tiempo real positivo en dos muestras consecutivas (con al menos 2 semanas de diferencia entre ambas muestras) de médula ósea después de haberse logrado la remisión completa + PCR cuantitativo a tiempo real negativo para el gen de fusión PML-RAR α .

Remisión completa

La RC hematológica después de la terapia de inducción se evaluó en 127 pacientes del grupo TOA más ATRA y 136 pacientes del grupo ATRA más antraciclinas. Los 127 pacientes (100 %) del grupo TOA más ATRA y 132 pacientes (97 %) del grupo ATRA más antraciclinas lograron la RC hematológica (valor-p=0.12). Este resultado es consistente con el obtenido por el equipo evaluador en el análisis que incluye a los 266 pacientes asignados a los grupos de intervención (exacta de Fisher = 0.448).

La evaluación del gen de fusión PML/RAR α , después del tercer ciclo de la terapia de consolidación, se realizó en 115 pacientes del grupo TOA más ATRA y 119 pacientes del grupo ATRA más antraciclinas. Todos los pacientes (100 %) del grupo TOA más ATRA y 117 pacientes (98.3 %) del grupo ATRA más antraciclinas mostraron resultados negativos para el gen de fusión PML/RAR α (exacta de Fisher calculada por el equipo evaluador=0.498). Este resultado también es consistente con el obtenido por el equipo evaluador en el análisis con los 266 pacientes asignados a los grupos de intervención (exacta de Fisher = 0.463).

Eventos adversos

Se reportaron 95 eventos adversos serios en 65 pacientes: 43 eventos adversos serios ocurrieron en grupo TOA más ATRA y 52 en el grupo ATRA más antraciclinas. El artículo no especifica cuál fue el número de pacientes afectados en cada grupo y la página web ClinicalTrials.gov tampoco tiene resultados publicados. Los casos de neutropenia y trombocitopenia, de grado 3 o 4, durante más de 15 días fueron más frecuentes en el grupo que recibió ATRA más antraciclinas (valor-p<0.001); tanto durante la terapia de inducción, como en los tres ciclos de la terapia de consolidación. Por otro lado, los participantes que recibieron el esquema TOA más ATRA tuvieron mayor incidencia de hepatotoxicidad grado 3 o 4 (valor-p<0.001) y mayor incidencia de prolongación del intervalo QT (valor-p<0.001) durante la terapia de inducción; y mayor incidencia de neurotoxicidad (valor-p no reportado) durante la terapia consolidación.

Durante la terapia de inducción, la incidencia de síndrome de diferenciación moderado o severo fue similar entre los grupos TOA más ATRA y ATRA más antraciclinas. De los 129 pacientes del grupo TOA más ATRA, 16 (12 %) presentaron síndrome de diferenciación moderado y 5 (4 %) severo y de los 137 pacientes del grupo ATRA más antraciclinas, 9 (7 %) presentaron síndrome de diferenciación moderado y 8 (6 %) severo (valor-p= 0.38). No se reportaron otros casos de síndrome de diferenciación durante las terapias de consolidación o mantenimiento.

Todos los episodios de toxicidad se resolvieron luego de suspender temporalmente el TOA y/o el ATRA o reducir la quimioterapia durante la terapia de mantenimiento.



Tasa de recaída

El ECA reporta que durante el seguimiento se presentaron 17 casos de recaída (2 en el grupo TOA más ATRA y 15 en el grupo ATRA más antraciclina). La incidencia acumulada de recaída fue mayor en el grupo ATRA más antraciclina (valor-p de la prueba de Gray=0.0013). Este resultado es consistente con el obtenido por el equipo evaluador (valor-p de la prueba $\chi^2 = 0.002$; riesgo relativo=0.14; IC 95%: 0.03 – 0.59); considerando como denominadores a los pacientes que lograron la RC hematológica después de la terapia de inducción (127 en el grupo TOA más ATRA y 132 en el grupo ATRA más antraciclina).

Calidad de vida

Sobre la calidad de vida, el ECA señala que los resultados obtenidos, según el EORTC QLQ-C30, son consistentes con los resultados reportados en una publicación previa (Efficace et al. 2014). En dicha publicación se reportó que la mayor diferencia se observó al finalizar la terapia de inducción en la subescala de severidad de la fatiga (diferencia de puntajes promedio= -9.3; IC 95%: -17.8 a -0.7; valor-p=0.034); sin embargo esta diferencia se desvaneció después del tercer ciclo de la terapia de consolidación (valor-p=0.660). La única otra diferencia estadísticamente significativa se observó en la subescala de náusea y vómitos (diferencia de puntajes promedio= -5.1; IC95%: -9. a -0.5); sin embargo, los intervalos de confianza de ambas subescalas incluyen valores que no se traducen en diferencias clínicamente relevantes.

La publicación descrita en el presente dictamen (Platzbecker et al. 2017) no reporta las estimaciones de las diferencias de los puntajes promedio, ni sus respectivos intervalos de confianza. En su lugar, el ECA solo señala que la diferencia observada en la subescala de severidad de la fatiga también resultó significativa en este estudio (valor-p=0.008).

Análisis crítico

Los desenlaces de interés del presente dictamen preliminar son desenlaces secundarios dentro de este ECA de no inferioridad; por lo tanto, los resultados de estos desenlaces deben interpretarse con precaución. El objetivo principal de este ECA es comparar la supervivencia libre de eventos entre los grupos TOA más ATRA y ATRA más antraciclina. Los desenlaces supervivencia global, remisión completa, tasa de recaída, eventos adversos y calidad de vida son desenlaces secundarios dentro del estudio; por lo tanto, estos deben tomarse como exploratorios y deben interpretarse con suma precaución. Esto cobra especial importancia debido al diseño de no inferioridad; el cual no permite formular conclusiones sobre la superioridad del esquema de TOA más ATRA, con respecto al esquema ATRA más antraciclina. La hipótesis nula puesta a prueba es que el esquema TOA más ATRA es inferior al esquema ATRA más antraciclina. Al rechazar esta hipótesis nula, podemos concluir que el esquema TOA más ATRA no es inferior al esquema ATRA más antraciclina; pero no podemos afirmar que es superior. En





consecuencia, intentar formular conclusiones sobre la superioridad del esquema TOA más ATRA para desenlaces secundarios en un estudio cuyo diseño no permite formular conclusiones de superioridad no sería adecuado.

La exclusión de pacientes luego de la asignación aleatoria de la intervención impide el análisis por intención a tratar e introduce riesgo de sesgo de selección. Por definición, los análisis por intención de tratar deben realizarse con toda la muestra que participó del proceso de asignación aleatoria de la intervención (independiente de la pérdida al seguimiento o cambios en la intervención). No obstante, 10 pacientes inicialmente aleatorizados fueron excluidos de los análisis (6 por no cumplir con los criterios de inclusión y 4 porque no recibieron el tratamiento) sin reportar a qué grupo de intervención pertenecían. Esto es de suma importancia porque la asignación aleatoria de sujetos que no cumplían con los criterios de inclusión genera suspicacia sobre la rigurosidad con la cual se llevó a cabo el estudio. Adicionalmente, al tratarse de un estudio de etiqueta abierta, la exclusión de esos 10 pacientes podría introducir sesgo de selección; lo cual, sumado a la poca cantidad de casos de muerte y recaída, podrían explicar las diferencias estadísticamente significativas observadas para los desenlaces de sobrevida global e incidencia acumulada de recaída.

La baja cantidad de muertes y recaída introducen riesgo de sesgo en los resultados; por lo tanto, las interpretaciones de los resultados de los análisis de sobrevida global e incidencia acumulada de recaída deben realizarse con suma precaución. Debido a la baja frecuencia de eventos (10 muertes y 17 recaídas), las funciones de distribución no pueden modelarse correctamente; por lo tanto los parámetros estimados podrían estar sujetos a error y no serían confiables. En estos escenarios, otras pruebas estadísticas (e.g., chi-cuadrado o exacta de Fisher) ofrecería resultados más robustos. Así, el equipo evaluador del IETSI no encontró diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de mortalidad (exacta de Fisher=0.463); pero si en la incidencia de recaída (valor-p chi-cuadrado=0.002). El cambio en el valor-p del análisis de sobrevida global es muestra que estos resultados no son estables ante cambios pequeños en la frecuencia del evento o del tamaño de muestra. Adicionalmente, la prueba de Gray utilizada para comparar las incidencias acumuladas de recaídas no toma en cuenta las censuras (y en consecuencia, los riesgos competitivos); por lo tanto, las diferencias observadas están sujetas a error. Todo esto nos sugiere que, los resultados podrían estar sesgados; por lo tanto, estos resultados exploratorios deben corroborarse mediante ECA de superioridad adecuadamente diseñados para evaluar estos desenlaces.



En conclusión, las limitaciones en el diseño de estudio (e.g., ECA de no inferioridad, de etiqueta abierta, aleatorización de participantes que no cumplen con los criterios de inclusión) y el análisis estadístico (exclusión de pacientes para los análisis por intención a tratar, pocos eventos de muerte y recaída) generan incertidumbre sobre la validez de los resultados reportados y las conclusiones que se desprenden de ellos.

V. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de TOA (en términos de sobrevida global, remisión completa de enfermedad, incidencia de eventos adversos y tasa de recaída) como parte del tratamiento para pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticada. La evidencia utilizada para el presente dictamen preliminar consiste en dos GPC que brindan recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio, tres ETS que brindan recomendaciones sobre el uso de TOA como parte del tratamiento de pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio y dos ECA fase III que compararon los esquemas TOA más ATRA versus ATRA más antraciclinas en el tratamiento de pacientes con LPA. Aunque ambos ECA evaluaron el esquema TOA más ATRA versus ATRA más antraciclinas en la población de interés, cabe mencionar que la antraciclina utilizada en los estudios (idarubicina) no forma parte de los comparadores establecidos en la pregunta PICO del presente dictamen preliminar (doxorubicina o daunorubicina). A pesar de ello, estos estudios fueron incluidos por representar la mejor evidencia disponible sobre el uso de TOA más ATRA en pacientes adultos con LPA recién diagnosticados. Además, la evidencia disponible no ha demostrado la superioridad entre una u otra antraciclina, por lo que se esperaría un resultado similar entre el comparador utilizado en los estudios y el comparador de interés (Khorshid et al. 2011; Miguel A. Sanz et al. 2015).

Las dos GPC identificadas (una del NCCN y la otra de la European LeukemiaNet) coinciden en recomendar el esquema TOA más ATRA, como primera alternativa de tratamiento para pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticada. Ambas GPC basan sus recomendaciones en los resultados de dos ECA fase III: APL0406 y AML17. Aunque ambas GPC se apoyan en los mismos ECA, el grado de recomendación difiere entre ellas. Mientras que NCCN clasifica su recomendación como de alto nivel (categoría 1); la European LeukemiaNet la gradúa en basándose solo en la inclusión de un ECA como sustento de la recomendación. Ninguna de las GPC presenta la metodología utilizada para valorar la calidad de la evidencia utilizada para formular sus recomendaciones. La información sobre la valoración de la calidad de la evidencia es indispensable para formarse una idea de la rigurosidad de los estudios sobre los cuales se apoyan las recomendaciones brindadas por las GPC. En este caso, ambos estudios presentan limitaciones que impiden formular una conclusión sobre la superioridad del esquema TOA más ATRA con respecto al esquema ATRA más antraciclinas. Por otro lado, resaltamos que la GPC de la European LeukemiaNet hace énfasis en que el esquema TOA más ATRA debe utilizarse solo en pacientes con expresión del gen de fusión PML/RAR α . En otras palabras, es necesario realizar un análisis genético de los pacientes antes de tomar la decisión de iniciar el esquema TOA más ATRA; de lo contrario este esquema no debería utilizarse.





Las tres ETS identificadas (de CADTH, SMC y NICE) también coinciden en recomendar el esquema TOA más ATRA, como alternativa de tratamiento para pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio recién diagnosticada, pero la evidencia utilizada no fue la misma para todas las ETS. Así, las ETS de SMC y NICE, publicadas entre 2018 y 2019, se apoyan en las publicaciones más recientes de los ECA fase III: APL0406 y AML17 (al igual que las GPC); sin embargo, la ETS de CADTH, publicada en 2014, se apoya en la primera publicación del estudio APL0406; la cual tenía un tamaño de muestra menor, en comparación a la publicación más reciente (Platzbecker et al. 2017). Adicionalmente, las recomendaciones de CADTH también se apoyan en otras dos publicaciones (Powell et al. 2010; Shen et al. 2004) que no fueron utilizadas por las otras ETS; posiblemente debido a las limitaciones de dichos estudios y/o la disponibilidad de evidencia en el momento de su elaboración. La aprobación del esquema TOA más ATRA se apoya en los resultados favorables observados para la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida libre de eventos y el análisis económico proporcionado por el laboratorio. A pesar de ello, la evidencia sobre la sobrevida global entre los esquemas TOA más ATRA y ATRA más antraciclina está sujeta a múltiples fuentes de sesgo; las cuales afectan la validez de los resultados reportados. Adicionalmente, el análisis económico proporcionado por el laboratorio, presenta limitaciones que favorecerían al esquema TOA más ATRA. Las ETS sugieren que, pese a estas limitaciones, el esquema TOA más ATRA sería costo-efectivo; pero, como lo señala la ETS de NICE, esto no significa que el esquema TOA más ATRA ahorre costos, en comparación con el esquema ATRA más antraciclina. Finalmente, a diferencia de las GPC; todas las ETS especifican que los pacientes con LPA deben expresar el gen de fusión PML/RAR α para recibir el tratamiento con el esquema TOA más ATRA; por lo tanto, se vuelve a enfatizar la necesidad de realizar ese diagnóstico antes de iniciar el tratamiento con TOA más ATRA.



Los ECA incluidos en este dictamen preliminar son: APL0406 (Platzbecker et al. 2017) y AML17 (Burnett et al. 2015). APL0406 es un ECA fase III, de no inferioridad, de etiqueta abierta, en pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio. Por otro lado, AML17 es un ECA fase III, de etiqueta abierta que también incluyó a pacientes con LPA de alto riesgo. Ambos ECA presentan limitaciones que afectan la utilidad de los resultados. Así, al ser diseños de etiqueta abierta, no existe cegamiento de la intervención; por lo tanto, la medición y reporte de desenlaces subjetivos (por ejemplo, algunas subescalas de calidad de vida) pueden verse afectados. Además, los pacientes pudieron recibir cuidados diferenciados, según el grupo de tratamiento al cual fueron aleatorizados; lo cual explicaría algunas de las diferencias reportadas.



Los resultados de los ECA APL0406 y AML17 no muestran diferencia entre el esquema TOA más ATRA y el esquema ATRA más antraciclina en la mayoría de desenlaces de interés del presente dictamen preliminar: tasa de remisión, eventos adversos y calidad de vida. Los análisis estadísticos realizados por el equipo evaluador del IETSI, asumiendo un diseño por intención a tratar (para aproximarse a la evaluación de



superioridad del esquema TOA más ATRA o del esquema ATRA más antraciclinas), no mostraron diferencia estadísticamente significativa para estos desenlaces. Los resultados de sobrevida global fueron inconsistentes entre los estudios; sin embargo, los análisis estadísticos realizados por el equipo evaluador del IETSI no mostraron diferencia en la incidencia de mortalidad en alguno de los ECA. Los estudios solo reportaron, de manera consistente, diferencia en la tasa de recaída; sin embargo, al tratarse de un desenlace secundario, dentro de estudios con limitaciones en los diseños de estudio y el análisis estadístico empleado, no podemos concluir con certeza que el esquema TOA más ATRA es superior al esquema ATRA más antraciclinas en términos de tasa de recaída. Adicionalmente, llama la atención que la diferencia observada en la tasa de recaída no se vea reflejada en otros desenlaces relacionados, como la calidad de vida. En consecuencia, dado que no se encontró diferencia estadística en los desenlaces principales para el presente dictamen preliminar; y que la diferencia observada en la tasa de recaída está sujeta a riesgos de sesgo de selección e información y no se condice con los resultados de otros desenlaces relacionados, no es posible afirmar que el esquema TOA más ATRA sea más eficaz o seguro que el esquema ATRA más antraciclinas.

En resumen, a la fecha, la evidencia sugiere que el esquema TOA más ATRA ofrece las mismas tasas de sobrevida global, tasa de remisión, incidencia de eventos adversos y calidad de vida que el esquema ATRA más idarubicina. Aunque idarubicina no está disponible en EsSalud; en su lugar se dispone de doxorubicina y daunorubicina; los cuales han mostrado resultados de eficacia similares a los observados con idarubicina (Khorshid et al. 2011; Miguel A. Sanz et al. 2015). Adicionalmente, aunque el ECA APL0406 muestra mejor tasa de sobrevida libre de enfermedad, esta no se ha traducido en mejores resultados de mayor relevancia clínica; como son: la tasa de sobrevida global, la tasa de remisión, la calidad de vida o la incidencia de eventos adversos. Finalmente, dado que TOA es una tecnología de alto costo, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorga a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que las alternativas actualmente utilizadas sería un gasto que no es posible justificar técnicamente.

Con lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que el esquema TOA más ATRA sea más eficaz y/o seguro que los esquemas ATRA más antraciclinas en pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio, recién diagnosticada. De este modo, dado que TOA no ha probado ofrecer beneficios adicionales a los esquemas usados actualmente en términos de eficacia, seguridad o costos, los esquemas con doxorubicina y daunorubicina disponibles en EsSalud persisten como la mejor alternativa disponible para el tratamiento de la población mencionada.

VI. CONCLUSIONES



- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre la eficacia y seguridad del esquema TOA más ATRA en comparación con ATRA más antraciclinas para el tratamiento de pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio, recién diagnosticada. Se recolectó la evidencia de tres GPC, tres ETS y dos ECA fase III.
- El equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) La LPA es una enfermedad infrecuente con una alta tasa de respuesta al tratamiento, ii) La evidencia disponible muestra que el esquema TOA más ATRA ofrece las mismas tasas de sobrevida global, tasa de remisión, calidad de vida e incidencia de eventos adversos que el esquema ATRA más idarubicina, iii) Los esquemas de tratamiento ATRA más antraciclinas (doxorubicina o daunorubicina) han mostrado resultados similares a los observados con ATRA más idarubicina y iv) Ante las similitudes en la sobrevida global, tasa de remisión, incidencia de eventos adversos y calidad de vida, el precio de TOA resulta ser elevado y no es costo-oportuno para EsSalud.
- Por todo lo mencionado, el IETSI, no aprueba el uso de TOA para el tratamiento de pacientes adultos con LPA de riesgo bajo o intermedio, recién diagnosticada.



VII. RECOMENDACIONES



Se recomienda el uso de esquemas basados en ATRA más antraciclinas (doxorubicina o daunorubicina), actualmente disponibles en el petitorio farmacológico de EsSalud, como esquemas de tratamiento para pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio, recién diagnosticada. Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Abaza, Yasmin, Hagop Kantarjian, Guillermo Garcia-Manero, Elihu Estey, Gautam Borthakur, Elias Jabbour, Stefan Faderl, et al. 2017. «Long-Term Outcome of Acute Promyelocytic Leukemia Treated with All-Trans-Retinoic Acid, Arsenic Trioxide, and Gemtuzumab». *Blood* 129 (10): 1275-83. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-736686>.

Arber, D. A., A. Orazi, R. Hasserjian, J. Thiele, M. J. Borowitz, M. M. Le Beau, C. D. Bloomfield, M. Cazzola, y J. W. Vardiman. 2016. «The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia». *Blood* 127 (20): 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

Burnett, Alan K, Nigel H Russell, Robert K Hills, David Bowen, Jonathan Kell, Steve Knapper, Yvonne G Morgan, et al. 2015. «Arsenic Trioxide and All-Trans Retinoic Acid Treatment for Acute Promyelocytic Leukaemia in All Risk Groups (AML17): Results of a Randomised, Controlled, Phase 3 Trial». *The Lancet Oncology* 16 (13): 1295-1305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00193-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00193-X).

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2014. «Final recommendation for arsenic trioxide (Trisenox) for acute promyelocytic leukemia».

Cingam, Shashank R., y Nebu V. Koshy. 2019. «Cancer, Acute Promyelocytic Leukemia (APL, APML)». En *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459352/>.

Coutre, Steven. 2010. «Classification and Risk Stratification for Acute Promyelocytic Leukemia». *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 10 Suppl 3 (octubre): S127-129. <https://doi.org/10.3816/CLML.2010.s.024>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2019. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Efficace, Fabio, Franco Mandelli, Giuseppe Avvisati, Francesco Cottone, Felicetto Ferrara, Eros Di Bona, Giorgina Specchia, et al. 2014. «Randomized Phase III Trial of Retinoic Acid and Arsenic Trioxide versus Retinoic Acid and Chemotherapy in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Health-Related Quality-of-Life Outcomes». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (30): 3406-12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.3453>.

EORTC. 2020. «EORTC Quality of Life Website | EORTC Quality of Life Group Website». EORTC – Quality of Life. 2020. <https://qol.eortc.org/>.

European Medicines Agency. 2018. «Trisenox». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trisenox>.

Food and Drug Administration. 2019. «Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products». 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021248>.

Huang, M. E., Y. C. Ye, S. R. Chen, J. R. Chai, J. X. Lu, L. Zhao, L. J. Gu, y Z. Y. Wang. 1988. «Use of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia». *Blood* 72 (2): 567-72.



Khorshid, Ola, Amira Diaa, Mohamed Abd El Moaty, Rafat Abd El Fatah, Ihab El Dessouki, Maha Abd El Hamid, Essam El Noshokaty, Ghada El Saied, Tamer M Fouad, y Safaa M Ramadan. 2011. «Clinical Features and Treatment Outcome of Acute Promyelocytic Leukemia Patients Treated at Cairo National Cancer Institute in Egypt». *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 3 (1). <https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.060>.

List, A., M. Beran, J. DiPersio, J. Slack, N. Vey, C. S. Rosenfeld, y P. Greenberg. 2003. «Opportunities for Trisenox (Arsenic Trioxide) in the Treatment of Myelodysplastic Syndromes». *Leukemia* 17 (8): 1499-1507. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403021>.

Lo-Coco, Francesco, Giuseppe Avvisati, Marco Vignetti, Christian Thiede, Sonia Maria Orlando, Simona Iacobelli, Felicetto Ferrara, et al. 2013. «Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia». *New England Journal of Medicine* 369 (2): 111-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300874>.

McCulloch, Derek, Christina Brown, y Harry Iland. 2017. «Retinoic Acid and Arsenic Trioxide in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: Current Perspectives». *OncoTargets and Therapy* 10: 1585-1601. <https://doi.org/10.2147/OTT.S100513>.

Miranda-Filho, Adalberto, Marion Piñeros, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Alain Monnereau, y Freddie Bray. 2018. «Epidemiological Patterns of Leukaemia in 184 Countries: A Population-Based Study». *The Lancet. Haematology* 5 (1): e14-24. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30232-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30232-6).

National Comprehensive Cancer Network. 2019. «Development and Update of the NCCN Guidelines®». 2019. <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2018a. «Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia».

———. 2018b. «Developing NICE Guidelines: The Manual». 2018. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/introduction-and-overview>.

Ni, Xiaoling, Guohua Hu, y Xun Cai. 2019. «The Success and the Challenge of All-Trans Retinoic Acid in the Treatment of Cancer». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 59 (sup1): S71-80. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1509201>.

Park, Myung-Jin, Jae-Young Lee, Hee-Jin Kwak, Chang-Min Park, Hyung-Chahn Lee, Sang Hyeok Woo, Hyun-Ok Jin, et al. 2005. «Arsenic Trioxide (As₂O₃) Inhibits Invasion of HT1080 Human Fibrosarcoma Cells: Role of Nuclear Factor-KB and Reactive Oxygen Species». *Journal of Cellular Biochemistry* 95 (5): 955-69. <https://doi.org/10.1002/jcb.20452>.

Platzbecker, Uwe, Giuseppe Avvisati, Laura Cicconi, Christian Thiede, Francesca Paoloni, Marco Vignetti, Felicetto Ferrara, et al. 2017. «Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial.» *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (6): 605-12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1982>.

Powell, Bayard L., Barry Moser, Wendy Stock, Robert E. Gallagher, Cheryl L. Willman, Richard M. Stone, Jacob M. Rowe, et al. 2010. «Arsenic Trioxide Improves Event-Free and Overall Survival for Adults with Acute Promyelocytic Leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710». *Blood* 116 (19): 3751-57. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-269621>.



Rao, Yi, Runhong Li, y Daqing Zhang. 2013. «A Drug from Poison: How the Therapeutic Effect of Arsenic Trioxide on Acute Promyelocytic Leukemia Was Discovered». *Science China. Life Sciences* 56 (6): 495-502. <https://doi.org/10.1007/s11427-013-4487-z>.

Sanz, M. A., F. Lo Coco, G. Martín, G. Avvisati, C. Rayón, T. Barbui, J. Díaz-Mediavilla, et al. 2000. «Definition of Relapse Risk and Role of Nonanthracycline Drugs for Consolidation in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: A Joint Study of the PETHEMA and GIMEMA Cooperative Groups». *Blood* 96 (4): 1247-53.

Sanz, Miguel A., Pierre Fenau, Martin S. Tallman, Elihu H. Estey, Bob Löwenberg, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, et al. 2019. «Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet». *Blood* 133 (15): 1630-43. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-894980>.

Sanz, Miguel A., David Grimwade, Martin S. Tallman, Bob Lowenberg, Pierre Fenau, Elihu H. Estey, Tomoki Naoe, et al. 2009. «Management of Acute Promyelocytic Leukemia: Recommendations from an Expert Panel on Behalf of the European LeukemiaNet». *Blood* 113 (9): 1875-91. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-150250>.

Sanz, Miguel A., Pau Montesinos, Haesook T. Kim, Guillermo J. Ruiz-Argüelles, María S. Undurraga, María R. Uriarte, Lem Martínez, et al. 2015. «All-Trans Retinoic Acid with Daunorubicin or Idarubicin for Risk-Adapted Treatment of Acute Promyelocytic Leukaemia: A Matched-Pair Analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL Studies». *Annals of Hematology* 94 (8): 1347-56. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2393-0>.

Sanz, Miguel A., Pau Montesinos, Chelo Rayón, Alexandra Holowiecka, Javier de la Serna, Gustavo Milone, Elena de Lisa, et al. 2010. «Risk-Adapted Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia Based on All-Trans Retinoic Acid and Anthracycline with Addition of Cytarabine in Consolidation Therapy for High-Risk Patients: Further Improvements in Treatment Outcome». *Blood* 115 (25): 5137-46. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-266007>.

Scottish Medicines Consortium. 2019. «Arsenic trioxide 1mg/mL concentrate for solution for infusion (Trisenox®)».

Shen, Zhi-Xiang, Zhan-Zhong Shi, Jing Fang, Bai-Wei Gu, Jun-Min Li, Yong-Mei Zhu, Jing-Yi Shi, et al. 2004. «All-Trans Retinoic Acid/As₂O₃ Combination Yields a High Quality Remission and Survival in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (15): 5328-35. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400053101>.

Tallman, Martin S., Eunice S. Wang, Jessica K. Altman, Frederick R. Appelbaum, Vijaya Raj Bhatt, Dale Bixby, Steven E. Coutre, et al. 2019. «Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology». *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 17 (6): 721-49. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0028>.

Vickers, M., G. Jackson, y P. Taylor. 2000. «The Incidence of Acute Promyelocytic Leukemia Appears Constant over Most of a Human Lifespan, Implying Only One Rate Limiting Mutation». *Leukemia* 14 (4): 722-26. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401722>.

Walker, Deborah Kirk, y Jeanne Held-Warmkessel. 2010. «Acute Promyelocytic Leukemia: An Overview with Implications for Oncology Nurses». *Clinical Journal of Oncology Nursing* 14 (6): 747-59. <https://doi.org/10.1188/10.CJON.747-759>.

World Health Organization. 2000. «General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine».



Yamamoto, Jennifer F., y Marc T. Goodman. 2008. «Patterns of Leukemia Incidence in the United States by Subtype and Demographic Characteristics, 1997-2002». *Cancer Causes & Control*: CCC 19 (4): 379-90. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9097-2>.

Zhou, Jin. 2012. «Arsenic Trioxide: An Ancient Drug Revived». *Chinese Medical Journal* 125 (19): 3556-60.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed.

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	Arsenic Trioxide"[Mesh]	2758
#2	s2O3[Title/Abstract]"	1027
#3	Arsenous Anhydride[Title/Abstract]"	15
#4	Diarsenic Trioxide[Title/Abstract]"	3
#5	Arsenic Oxide[Title/Abstract]"	40
#6	Naonobin[Title/Abstract]"	0
#7	Trisenox[Title/Abstract]"	39
#8	Trixenox[Title/Abstract]"	1
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3080
#10	"Leukemia, Promyelocytic, Acute"[Mesh]	7114
#11	Acute promyelocytic leukemia[Title/Abstract]"	6170
#12	Acute myeloid leukemia M3[Title/Abstract]"	7
#13	M3 ANLL[Title/Abstract]"	4
#14	Progranulocytic Leukemia[Title/Abstract]"	19
#15	AML M3[Title/Abstract]"	166
#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	9653
#17	#9 AND #16	1179
#18	new[Title/Abstract]"	2407732
#19	newly[Title/Abstract]"	245658
#20	recent[Title/Abstract]"	1060716
#21	recently[Title/Abstract]"	701464
#22	first[Title/Abstract]"	2413366
#23	diagnosis[Title/Abstract]"	1507608
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	5864237
#25	#24 AND #25	384905
#26	#9 AND #16 AND #25	25

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en the Cochrane Library

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	Arsenic trioxide	207
#2	As203	3
#3	Trisenox	7
#4	Arsenic oxide	12
#5	#1 Or #2 OR #3 OR #4	219
#6	Acute promyelocytic leukemia	491
#7	#5 AND #6	118

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	Arsenic trioxide	23
#2	Trisenox	0
#3	Arsenic oxide	6
#4	#1 OR #2 OR #3	29

