



# **Uso de trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda**

**Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**IRETS 2024-022**



# Uso de trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda (IRETS 2024-022)

## Cómo leer este informe

El presente documento consta de tres partes:

- **Informe de Evaluación (IE 2024-023)**, realizado por el Consejo Técnico.
- **Informe de Síntesis de la Evidencia (IR 2024-022)**, realizado por el Departamento de Documentación y Análisis.
- **Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-025)**, realizado por el Departamento de Investigación Clínica y Económica.

## Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia, seguridad y aspectos económicos del uso de trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud. AETSU evalúa tecnologías sanitarias y sus conclusiones no tienen efecto vinculante para el Ministerio de Salud Pública, ni para ninguna otra institución estatal.

## Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Uso de trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda. IRETS 2024-022. Montevideo, Uruguay; 2024.

**Fecha:** noviembre, 2024

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)**

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)



## Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

### **Gerente Técnico**

Dr. Santiago Torales

### **Consejo Técnico**

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

Dr. Javier Pintos

### **Departamento de Documentación y Análisis**

Analistas: Br. Alejandro Esteves, Br. Manuela Onetto

Coordinadores: Lic. Florencia Alcoba, Br. Emanuel Medina

### **Departamento de Investigación Clínica y Económica**

Analistas: Br. Sofía Ferraro, Br. Analía Vieira da Cunha

Coordinador: Lic. Dahiana Rosa

### **Compaginación**

Dra. Eliana Estela

### **Declaración de conflictos de interés**

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.



## Glosario de abreviaturas

AETSU	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ATO	trióxido de arsénico
ATRA	ácido transretinoico
AVACs	años de vida ajustados por calidad
RCEI	razón costo efectividad incremental
CDA-AMC	<i>Canada's Drug Agency</i>
D1	dominio de proceso de aleatorización
D2	dominio de desviaciones de las intervenciones previstas
D3	dominio de datos de resultados faltantes
D4	dominio medición del <i>outcome</i>
D5	dominio de selección del resultado informado
EA	eventos adversos
ECA	ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30</i>
EORTC QLQ-CIPN20	<i>Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic 20</i>
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
IC95%	intervalo de confianza 95%
IV	intravenoso
ITT	intención de tratar
LPA	leucemia promielocítica aguda
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence (UK)</i>
NR	no restringido
LMA	leucemia mieloide aguda
LPA	leucemia promielocítica aguda
pCODR	<i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i>
PP	por protocolo
QT	quimioterapia
RS-MA	revisión sistemática con metaanálisis
RoB-2	<i>A revised Cochrane risk-of-bias 2 tool for randomized trials</i>
SG	sobrevida global
SLE	sobrevida libre de eventos
SLEnf.	sobrevida libre de enfermedad
SoF	<i>Summary of Findings</i>



# ÍNDICE

<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>7</b>
<b>PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA .....</b>	<b>12</b>
<b>3. OBJETIVO .....</b>	<b>12</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
5.1 EFICACIA: RIESGO BAJO-INTERMEDIO .....	17
5.2 EFICACIA: AMBOS RIESGOS.....	18
5.3 CALIDAD DE VIDA: RIESGO BAJO-INTERMEDIO .....	20
5.4 CALIDAD DE VIDA: AMBOS RIESGOS .....	21
5.5 SEGURIDAD: RIESGO BAJO-INTERMEDIO .....	21
5.6 SEGURIDAD: AMBOS RIESGOS .....	22
<b>6. COBERTURA INTERNACIONAL .....</b>	<b>30</b>
<b>7. EVALUACIONES ECONÓMICAS Y POLÍTICAS DE COBERTURA EN OTROS PAÍSES .....</b>	<b>30</b>
7.1 EVIDENCIA ECONÓMICA INTERNACIONAL.....	31
7.2 INFORMES ECONÓMICOS DE AGENCIAS DE REFERENCIA .....	32
7.3 COBERTURA INTERNACIONAL .....	33
<b>8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>36</b>
<b>INFORME RÁPIDO.....</b>	<b>40</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>41</b>
<b>1. MAGNITUD DEL PROBLEMA .....</b>	<b>43</b>
<b>2. TECNOLOGÍA SANITARIA .....</b>	<b>44</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>44</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>45</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
<b>6. EVIDENCIA ACTUAL .....</b>	<b>63</b>
<b>7. REFERENCIAS .....</b>	<b>65</b>



<b>INFORME DE REVISIÓN DE EVALUACIONES ECONÓMICAS</b> .....	<b>68</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>69</b>
<b>1. MAGNITUD DEL PROBLEMA</b> .....	<b>71</b>
<b>2. TECNOLOGÍA SANITARIA</b> .....	<b>72</b>
<b>3. OBJETIVO</b> .....	<b>72</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>73</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>75</b>
5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS.....	75
5.1.1 Descripción tabulada cualitativa y cuantitativa de la evidencia.....	76
5.1.2 Descripción narrativa complementaria de la evidencia resultados de calidad metodológica y transferibilidad.....	78
5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA .....	80
5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA .....	81
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>82</b>
<b>7. REFERENCIAS</b> .....	<b>84</b>

## RESUMEN

### Introducción

La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) con alteraciones genéticas recurrentes, resultando en la indiferenciación de células promielocíticas. Este subtipo de leucemia representa 10% a 15% de los casos de LMA. En Uruguay en 2021, la incidencia de la leucemia mieloide aguda fue 3,3/100.000 individuos, no obstante, no se dispone de datos epidemiológicos específicos para la leucemia promielocítica aguda. Esta enfermedad se clasifica en dos categorías de riesgo de recaída: bajo/intermedio y alto, lo cual condiciona la estrategia terapéutica a seguir. El tratamiento consiste en ácido transretinoico, el cual se asocia con trióxido de arsénico o con tratamiento dirigido (gemtuzumab ozogamicin), pudiendo también combinarse con quimioterapia.

### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura en Uruguay del uso de trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio y alto, recién diagnosticada y en recaída.

### Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis del Informe de Síntesis de Evidencia (IR 2024-022) realizado por el Departamento de Documentación y Análisis, y los aspectos económicos considerados que se encuentran en el documento Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-025) realizado por el Departamento de Investigación Clínica y Económica, ambos informes forman parte del proceso de revisión de evidencias de AETSU. Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos. Se analizó la certeza de la evidencia de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*, se realizó la tabla *Summary of Findings* y en caso de ser necesario la realización de un metaanálisis se utilizó el RevMan Web. Las conclusiones se redactaron según lo recomendado por el documento “Redacción de los resultados con la terminología de GRADE” de Cochrane Iberoamérica.

### Resultados

Toda la evidencia identificada evaluó al trióxido de arsénico (ATO) en asociación con el ácido transretinoico (ATRA) vs. ácido transretinoico (ATRA) + quimioterapia para las fases de inducción y/o consolidación. El análisis de la evidencia sobre la eficacia se presenta para las situaciones clínicas según riesgo. Para la situación que incluye **ambos riesgos**, el metaanálisis *Ma 2016* evidenció (con alto nivel de certeza) un aumento en la supervivencia global (HR= 0,44;

IC95% 0,24 a 0,82), aunque los estudios AML17 y APL2012 no mostraron beneficios sobre este desenlace crítico a corto plazo (30 días: 4% vs. 6%, HR= 0,72; IC95%: 0,23 a 2,31, p= 0,56 // 60 días: 5% vs. 9%, HR= 0,55; IC95%: 0,21 a 1,43, p= 0,22) o el largo plazo (4 años: 93% vs. 89%, HR= 0,60; IC95%: 0,26 a 1,42, p= 0,25). En cuanto a los resultados para los otros desenlaces, se observaron mejoras en la sobrevida libre de eventos (91% ATRA + ATO vs. 70% ATRA + QT; HR= 0,35; IC95%: 0,18 a 0,68), sobrevida libre de enfermedad (a 3 años: 80% vs. 63%, p< 0,0001), incidencia acumulada de recaída morfológica de 1% vs. 18% (HR= 0,16; IC95%: 0,06 a 0,46; p= 0,0007) e incidencia acumulada de recaída molecular de 0% vs. 27% (HR= 0,12; IC95%: 0,05 a 0,30; p <0,0001). Con respecto a los pacientes en **riesgo bajo-intermedio**, a corto plazo se demostró la no inferioridad del tratamiento con ATRA + ATO, generando incluso una mejor probabilidad de sobrevida global (99% en el grupo intervención vs. 91% en el grupo control; p = 0,02) y de sobrevida libre de enfermedad (97% vs. 85%, IC95%: 2 a 23; p <0,001); manteniéndose diferencias estadísticamente significativas en el largo plazo en pacientes libre de eventos (97,3% vs. 80,0%; p<0,001). Asimismo, el 99,2% de los pacientes en el grupo intervención vs. 92,6% de los pacientes del grupo control permanecían vivos (p= 0,0073). También se evidenció que la tasa de sobrevida libre de enfermedad fue 97,3% vs. 82,6%; p <0,001 y que la incidencia acumulada de recaída, en el grupo intervención fue 1,9% vs. 13,9% en el grupo control (p= 0,0013). Luego de una media de seguimiento de 66,4 meses se mantuvieron mejoras en la sobrevida libre de enfermedad (96,6% vs. 79,8%; p<0,001) y la incidencia acumulada de recaída (7% vs. 15,5%; p= 0,0013). Con respecto a la seguridad, ATO + ATRA presentó menos eventos adversos hematológicos grado 3 o 4 tanto en la fase de inducción como en la consolidación (nivel de certeza alto): sin embargo, tiene más eventos adversos hepáticos grado 3 o 5 (moderada certeza). La evidencia sobre calidad de vida resultó de baja certeza: la puntuación media del cuestionario EORTC QLQ-C30 mostró mejoras al final de la inducción, pero no sostenido en la etapa de consolidación; en el largo plazo podría mejorar la función de roles, la disnea y el componente físico de esta escala. En relación con el perfil económico, cuatro estudios modelados sobre pacientes de riesgo bajo-intermedio, con calidad de elaboración alta a muy alta, muestran a ATRA + ATO con resultados divergentes en cuanto a su costo efectividad (aunque el único informe transferible, para horizontes temporales largos y perspectiva social se mostró no costo efectiva por bajo margen). Canadá, Francia, España y Reino Unido contemplan la cobertura en 1ª línea para riesgo bajo-intermedio y alto, y también de los pacientes refractarios o en recaída.

### Discusión y conclusiones

El tratamiento con ATO + ATRA vs. ATRA + QT mostró resultados de diferente valoración de acuerdo con la situación de riesgo, tanto para desenlaces críticos de eficacia, seguridad (menos alteraciones hematológicas, pero más problemas hepáticos) e igual impacto en la calidad de vida con variable certeza de evidencia. Las evaluaciones económicas consideran





a esta intervención como no costo efectiva. Los países que cubren el uso de ATO lo incluyen en combinación con ATRA en 1ª línea para pacientes con leucemia promielocítica aguda de ambos niveles de riesgo, tanto refractarios como en recaída.



## PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIÓN

- El análisis de la evidencia sobre la eficacia se presenta para las situaciones clínicas según riesgo de recaída. Para la situación que incluye **ambos riesgos**, un metaanálisis (con alto nivel de certeza) mostró un aumento en la supervivencia global (HR= 0,44; IC95% 0,24 a 0,82), aunque los estudios AML17 y APL2012 no mostraron beneficios sobre este desenlace crítico a corto plazo o el largo plazo. Se observaron mejoras en supervivencia libre de eventos (91% vs. 70%; HR= 0,35; IC95%: 0,18 a 0,68), supervivencia libre de enfermedad a 3 años (80% vs. 63%;  $p < 0,0001$ ), incidencia acumulada de recaída morfológica (1% vs. 18%; HR= 0,16; IC95%: 0,06 a 0,46;  $p = 0,0007$ ) e incidencia acumulada de recaída molecular (0% vs. 27%; HR= 0,12; IC95%: 0,05 a 0,30;  $p < 0,0001$ ).
- En pacientes de **riesgo bajo-intermedio**, a corto plazo se demostró la no inferioridad del tratamiento con ATRA + ATO, con mejor probabilidad de supervivencia global (99% vs. 91%,  $p = 0,02$ ) y de supervivencia libre de enfermedad (97% vs. 85%;  $p < 0,001$ ). En el largo plazo se mantuvieron diferencias significativas en pacientes libre de eventos (97,3% vs. 80,0%;  $p < 0,001$ ). Asimismo, el 99,2% de los pacientes en el grupo intervención y 92,6% de los pacientes del grupo control permanecían vivos (IC95%: 87,9 a 97,5;  $p = 0,0073$ ). Además, se evidenció que la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue 97,3% vs. 82,6% ( $p < 0,001$ ) y que la incidencia acumulada de recaída fue 1,9% vs. 13,9% ( $p = 0,0013$ ). Luego de una media de seguimiento de 66,4 meses se mantuvieron mejoras en la supervivencia libre de enfermedad (96,6% vs. 79,8%;  $p < 0,001$ ) y la incidencia acumulada de recaída (7% vs. 15,5%;  $p = 0,0013$ ).
- Con respecto a la seguridad, ATO + ATRA presenta menor cantidad de eventos adversos hematológicos grado 3 o 4, tanto en la fase de inducción como en la consolidación, que el tratamiento con ATRA + QT (nivel de certeza alto). Sin embargo, existieron más eventos adversos hepáticos grado 3 o 5 (certeza moderada).
- En relación con la calidad de vida, evidencia de baja calidad sugiere un posible beneficio en la puntuación media del cuestionario EORTC QLQ-C30 al final de la inducción (no mantenido en la etapa de consolidación). A largo plazo, evidencia de baja calidad sugiere que ATRA + ATO vs. ATRA + QT podría mejorar la función de roles, la disnea y el componente físico en la evaluación de la calidad de vida.
- En 4 estudios económicos identificados, modelados sobre pacientes de riesgo bajo-intermedio, con calidad de elaboración alta a muy alta, muestran que ATRA + ATO presenta resultados divergentes en cuanto a su costo efectividad. Sin embargo, el único informe transferible (para horizontes temporales prolongados y perspectiva social) mostró a la intervención como no costo efectiva por bajo margen.
- Países como Canadá, Francia, España y Reino Unido contemplan la cobertura de ATRA + ATO para el tratamiento en 1ª línea de pacientes con LPA de riesgo bajo-intermedio y alto, así como pacientes refractarios o en recaída.

## 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por presentar una proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide, las cuales desplazan las células normales, generando como consecuencia una insuficiencia medular. Clínicamente se manifiesta por repercusión del estado general, fiebre (30-80% de los casos), manifestaciones hemorrágicas cutaneomucosas (40% de los casos), así como hepatomegalia o esplenomegalia (33% de los casos).

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de LMA en la que existe una translocación entre los cromosomas 15 y 17, generando un gen de fusión denominado PML/RAR, que determina una excesiva producción de promielocitos (glóbulos blancos inmaduros). Aproximadamente el 95% de los pacientes con diagnóstico de LPA presentan esta anomalía. Clínicamente se caracteriza por una mayor tendencia a la coagulopatía, hemorragia y muerte precoz (1,2,3,4).

La LPA representa el 10% a 15% de los casos de LMA, su incidencia en Europa se estima en 1/1.000.000 de individuos (5). En Uruguay, la incidencia de la LMA fue de 3,3/100.000 individuos en el 2021 (6), no obstante, no se dispone de datos epidemiológicos para esta enfermedad.

La LPA se estratifica en dos categorías de riesgo en relación con la sobrevida sin recaídas y el recuento de glóbulos blancos (GB): riesgo bajo/intermedio y riesgo alto (GB>10,000/microL) (2,4).

El tratamiento de la LPA se divide en tres fases: (a) terapia de inducción, (b) de consolidación y (c) de mantenimiento (2). El tratamiento de la LPA depende del nivel de riesgo y situación clínica del paciente, pudiendo: ácido transretinoico (ATRA), antraciclinas, quimioterápicos, trióxido de arsénico (ATO), o con tratamiento dirigido (gemtuzumab ozogamicin). Para la fase de inducción, cuyo objetivo es lograr la remisión de la enfermedad, el tratamiento incluye ATRA combinado con: ATO, ozogamicina gemtuzumab, QT con una antraciclina o QT combinado con ATO. Con respecto a la fase de consolidación, en la cual se pretende mantener la remisión, se suele administrar los mismos fármacos que en la fase anterior, pero a dosis y tiempos de tratamiento diferentes. Finalmente, para la fase de mantenimiento en la cual se pretende asegurar la remisión a largo plazo, se sugiere el tratamiento con ATRA solo o en combinación con QT. (7,4,8).

Los pacientes con LPA presentan un pronóstico favorable con tasas de remisión completa superiores a 90%, no obstante, 10% a 15% de los pacientes recaen luego del tratamiento inicial (9).

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

El ATO es un derivado inorgánico de arsénico que se utiliza en infusión intravenosa formulado en una solución conteniendo 10 mg/10 ml. El mecanismo de acción mediante el cual destruye las células leucémicas no se conoce por completo, sin embargo, lo que sí es conocido es que actúa degradando la proteína de fusión leucemia promielocítica/receptor alfa del ácido retinoico, la cual bloquea la maduración mieloide en el estadio de promielocito.

En la LPA de riesgo bajo-intermedio recién diagnosticada, en la terapia de inducción ATO se administra por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta lograr una remisión completa. Si no se alcanza la RC en 60 días, debe interrumpirse la administración de ATO. En la terapia de consolidación, ATO se administra por vía intravenosa a 0,15 mg/kg/día, 5 días a la semana. El tratamiento se debe continuar durante 4 semanas e interrumpirse otras 4 semanas, durante un total de 4 ciclos.

En la LPA recidivante o refractaria, en la terapia de inducción se debe administrar por vía intravenosa a una dosis fija de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta lograr la RC. En caso de no alcanzar la RC en 50 días, se debe interrumpir la administración de ATO. En la terapia de consolidación, el tratamiento debe iniciarse entre 3 a 4 semanas luego de finalizada la terapia de inducción. ATO se debe administrar por vía intravenosa a 0,15 mg/kg/día durante 25 dosis, 5 días a la semana, seguido de 2 días de descanso por 5 semanas (10,11).

## 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura en Uruguay del uso de trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio y alto, recién diagnosticada y en recaída.

## 4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica sobre eficacia y seguridad para el presente informe está detallada en el documento adjunto IR 2024-022. Brevemente, se buscaron revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la pregunta PICO. Los aspectos económicos considerados se encuentran detallados en el documento adjunto IREE 2024-025, donde se resume la búsqueda sistemática y evaluación de los estudios económicos relevantes para este informe. Ambos documentos forman parte del proceso de revisión de evidencia de AETSU.



Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos.

Se analizó la calidad de la evidencia para cada uno de los desenlaces de eficacia y seguridad siguiendo la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE), que clasifica a la calidad en cuatro niveles (12):

1. **Alta certeza:** estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.
2. **Moderada certeza:** el efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
3. **Baja certeza:** el efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
4. **Muy baja certeza:** es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

En los casos en que fuera necesario y/o posible se realizó metaanálisis de datos con RevMan Web Version: 7.10.1.

Se realizó la tabla *Summary of Findings* (SoF) utilizando la herramienta GRADEpro (13).

En todos los metaanálisis (MA) se realizó una valoración de la heterogeneidad a través de la prueba de  $I^2$  para cada desenlace y se informó según lo que establece el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas (RS) de intervenciones (14).

La redacción de los resultados se efectuó usando el lenguaje controlado y validado por GRADE Cochrane Iberoamérica (15).

### Pregunta PICO

Las preguntas PICO planteadas para este reporte fueron en parte extraídas del IR 2024-022, a las cuales se le agregaron otros componentes propios del presente informe en función de una comparación integral de diferentes combinaciones e indicaciones del trióxido de arsénico:

**P** – Pacientes  $\geq 16$  años hasta  $\leq 75$  años con leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio y/o riesgo alto, recién diagnosticada y/o en recaída.

**I** – Inducción:

- ATO + ATRA en la LPA de riesgo bajo-intermedio.

- ATO + ATRA, asociado con QT o terapia dirigida, en la LPA de riesgo alto.



Consolidación:

- ATO + ATRA (3-4 ciclos) en LPA de todos los niveles de riesgo; o continuación del tratamiento de inducción en LPA de alto riesgo.

C – ATRA + QT.

O – *outcomes* (variables de resultado):

Eficacia:

- Críticos: sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP), tasa de remisión hematológica completa, duración de la hospitalización, muerte, muerte prematura.
- Importantes: sobrevida libre de eventos (SLE), sobrevida libre de enfermedad (SLEnf), incidencia acumulada de recaídas, tasa de remisión molecular (después de 4 ciclos de consolidación).

Seguridad: EA severos (grado 3 o superior), EA serios; tasa de incidencia acumulada de mielodisplasia o leucemia aguda mieloide secundarias.

Calidad de vida: calidad de vida relacionada con la salud evaluada por herramientas validadas.

**Cobertura en el país**

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy) en el sector “consulta de medicamentos”: en el buscador se introdujo el principio activo (en este caso “tríóxido de arsénico”). En caso de encontrar evidencia científica con un comparador activo, se buscó si dicho fármaco se encontraba registrado en nuestro país.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en su página web [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy). En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó si se encontraba en la normativa de cobertura el nombre del principio activo y su indicación para la patología.

**Evidencia económica**

Se buscaron estudios de evaluaciones económicas acerca del uso del tríóxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio y/o alto, recién diagnosticada y/o en recaída.

**Consulta en otras Agencias de ETS y políticas de cobertura**

Se realizó una búsqueda de informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) efectuadas por otras Agencias, y se revisó la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Latinoamérica y sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

## 5. RESULTADOS

De la búsqueda bibliográfica se seleccionaron cuatro estudios clínicos y cuatro seguimientos incluidos en ocho publicaciones, más una revisión sistemática con metaanálisis que respondían a la pregunta PICO. Los cuatro estudios incluidos son ECAs, dos de no inferioridad (APL0406; APL2012) y dos de superioridad (AML17; C9710), de etiqueta abierta y multicéntricos.

Para el ordenamiento de los resultados se los clasificó según la población objetivo de acuerdo con el riesgo, así como por tiempo de seguimiento.

### Estudio APL0406

ECA fase III que evaluó la eficacia y seguridad del ATRA + ATO (grupo intervención) vs. ATRA + QT (grupo control) en pacientes de 18 a 71 años, con leucemia promielocítica aguda, recién diagnosticada y de riesgo bajo a intermedio.

Se aleatorizaron en una proporción de 1:1, 77 pacientes en el grupo intervención y 79 en el grupo control. El tratamiento en el grupo intervención consistió en ATRA + ATO, tanto en inducción como en consolidación, y en el grupo control consistió en ATRA + idarubicina (fase de inducción) seguido de tres ciclos de ATRA + QT (fase de consolidación). La mediana de seguimiento fue de 34,4 meses.

El *outcome* primario de este estudio fue la supervivencia libre de eventos dos años después del diagnóstico. La no inferioridad se evaluó estimando el intervalo de confianza del 95% bilateral de la diferencia entre las tasas de supervivencia libre de eventos de ambos grupos a los 2 años, y verificando que el límite inferior del intervalo no fuera inferior a -5%.

Los *outcomes* secundarios fueron la tasa de remisión hematológica completa luego de la fase de inducción del tratamiento, la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, la incidencia acumulada de recaídas, los eventos adversos y la cinética de la enfermedad residual mínima. La supervivencia libre de eventos y la supervivencia global también se estimaron como desenlaces de tiempo hasta el evento, mediante el método de Kaplan-Meier.

Como seguimiento de los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en el estudio APL0406 se realizaron 2 publicaciones adicionales. Los *outcomes* se reportaron luego de un tiempo medio de seguimiento de 40,6 y de 66,4 meses.

### Efficace 2014

Estudio sobre resultados de calidad de vida relacionada con la salud de pacientes previamente reclutados en el estudio APL0406, seguido de un estudio de seguimiento para su evaluación a largo plazo. Las medidas de resultado reportadas por el paciente utilizadas fueron: el cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer-Core 30 (EORTC QLQ-C30), el cuestionario de calidad de vida de



la EORTC sobre neuropatía periférica inducida por quimioterapia 20 (*EORTC Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic 20, QLQCIPN 20*) y la Encuesta de salud de formato corto 36 (SF-36).

Los resultados en ambos estudios se presentaron como diferencias en las puntuaciones medias y sus correspondientes IC95%. Las escalas de calidad de vida funcional y global fueron ajustadas por el tiempo transcurrido desde la finalización del protocolo.

### **Estudio AML17**

ECA fase III que evaluó la calidad de vida, la eficacia y la seguridad de ATRA + ATO vs. ATRA + idarubicina en pacientes con síndrome mielodisplásico de alto riesgo y leucemia mieloide aguda, incluida la leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio y riesgo alto. En esta publicación solo se informaron los resultados de los pacientes con leucemia promielocítica aguda.

Se asignaron aleatoriamente, en una proporción 1:1, 116 pacientes en el grupo ATRA + ATO (grupo intervención) y 119 pacientes en el grupo ATRA + idarubicina (grupo control). La mediana de seguimiento fue de 30,5 meses.

El criterio de valoración principal fue la calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria.

Los criterios de valoración secundarios fueron supervivencia global, supervivencia libre de eventos, supervivencia libre de recaída, incidencia de recaída, muerte sin recaída y síndrome mielodisplásico relacionado con el tratamiento o leucemia mieloide aguda.

### **Estudio C9710**

Evaluó la eficacia y seguridad de ATRA + QT + ATO vs. ATRA + QT en pacientes de 15 a 79 años con leucemia promielocítica aguda de todos los niveles de riesgo de progresión que no habían recibido tratamiento previo.

En este ECA de fase III se aleatorizaron 481 individuos, en una proporción de 1:1, a un régimen de inducción estándar (ATRA más citarabina más daunorrubicina), seguido de dos ciclos de terapia de consolidación estándar con o sin ATO administrados inmediatamente después de la inducción y antes del tratamiento de consolidación (ATRA más daunorrubicina). La mediana y la máxima duración del seguimiento fueron 54 y 102 meses, respectivamente.

El desenlace primario fue la supervivencia libre de eventos y los desenlaces secundarios fueron la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y los eventos adversos.

### **Estudio APL2012**



Estudio pragmático fase IV de no-inferioridad realizado por Chen et al (2021) donde se evaluó la eficacia y seguridad de ATO vs. QT como tratamiento de consolidación en pacientes con LPA con riesgo bajo-intermedio y alto, y de reciente diagnóstico.

Todos los pacientes recibieron regímenes basados en ATRA + ATO como tratamiento de inducción de la remisión. En la fase de consolidación, se utilizó ATO para reemplazar o reducir la quimioterapia de manera estratificada por riesgo. Luego, los pacientes fueron tratados con ATRA + ATO como tratamiento de mantenimiento.

Se incluyeron 855 pacientes, de los cuales 8 se perdieron del seguimiento y 34 fallecieron durante la fase de inducción del tratamiento. En total 813 pacientes lograron una remisión completa hematológica, 10 se perdieron del seguimiento, 27 retiraron el consentimiento y 14 pacientes de riesgo intermedio no fueron asignados al grupo ATO o no ATO. En consecuencia, fueron asignados aleatoriamente 387 pacientes al grupo con ATO y 375 al grupo sin ATO.

El resultado primario evaluado fue la sobrevida libre de enfermedad a 3 años con un margen de no inferioridad del -5 %. Los resultados secundarios evaluados fueron la sobrevida global, la incidencia de recaída y los eventos adversos reportados. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global también se estimaron como desenlaces de tiempo hasta el evento, utilizando el método de Kaplan-Meier.

## Ma 2016

Esta revisión sistemática con metaanálisis incluyó los estudios clínicos APL0406, AML17 y APML4, en los cuales se comparaba ATRA + ATO vs. ATRA + QT en inducción y en consolidación del tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda de reciente diagnóstico, de todos los niveles de riesgo. La validez interna de la revisión sistemática fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR de manera ajustada para la realización de este informe, y se consideró adecuada para su inclusión.

## 5.1 Eficacia: riesgo bajo-intermedio

### Estudio APL0406

#### Seguimiento a corto plazo:

En el análisis por intención de tratar, los resultados a los 24 meses del diagnóstico mostraron que 97% (72 de 74) de los pacientes del grupo intervención estaban vivos y sin eventos vs. 86% (65 de 76) de los pacientes en el grupo control. La diferencia en la tasa de SLE fue de 11%, (IC95%: 2 a 22), confirmando la no inferioridad del ATRA + ATO ( $p < 0,001$ ). Esto evidenció una probabilidad de sobrevida global de 99%, (IC95%: 96 a 100) en el grupo intervención y de 91%, (IC95%: 85 a 97) en el grupo control ( $p = 0,02$ ).

El análisis por protocolo mostró resultados similares con una tasa de supervivencia libre de enfermedad de 97% (64 de 66) de los pacientes en el grupo intervención vs. 85% (61 de 72) en el grupo control. La diferencia entre los dos grupos de tratamiento fue de 12%, (IC95%: 2 a 23;  $p < 0,001$ ).

La incidencia acumulada de recaída fue de 1%, (IC95%: 0 a 4) vs. 6%, (IC95%: 0 a 11) en los grupos intervención y control, respectivamente ( $p = 0,24$ ).

#### Seguimiento a largo plazo:

Los resultados a los 50 meses del diagnóstico (mediana de seguimiento 40,6 meses), mostraron que 97,3% (IC95%: 94,3 a 100) de los pacientes del grupo intervención vs. 80,0%, (IC95%: 72,9 a 88,0) de los pacientes del grupo control no habían presentado ningún evento ( $p < 0,001$ ). Asimismo, el 99,2% (IC95%: 97,7 a 100) de los pacientes en el grupo intervención y 92,6% (IC95%: 87,9 a 97,5) de los pacientes del grupo control ( $p = 0,0073$ ) permanecían vivos.

También se evidenció que la tasa de supervivencia libre de enfermedad fue 97,3% (IC95%: 94,3 a 100) vs. 82,6% (IC95%: 75,6 a 90,3;  $p < 0,001$ ) en los grupos intervención y control, respectivamente.

Además, la incidencia acumulada de recaída, en el grupo intervención fue 1,9% vs. 13,9% en el grupo control ( $p = 0,0013$ ).

Luego de una media de seguimiento de 66,4 meses, la supervivencia libre de enfermedad y la incidencia acumulada de recaída, a los 72 meses, para los pacientes en el grupo intervención vs. los pacientes en el grupo control fueron 96,6% vs. 79,8%; 1,7% vs. 15,5%, respectivamente ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,0013$ ), respectivamente.

## **5.2 Eficacia: ambos riesgos**

### **Estudio AML17**

#### Seguimiento a corto plazo:

No hubo diferencias para el desenlace crítico de mortalidad a los 30 días (4% vs. 6%, HR = 0,72; IC95%: 0,23 a 2,31;  $p = 0,56$ ) ni a los 60 días (5% vs. 9%; HR = 0,55; IC95%: 0,21 a 1,43;  $p = 0,22$ ) en el grupo intervención y en el grupo control, respectivamente.

#### Seguimiento a largo plazo:

A los 4 años, tampoco se evidenciaron cambios en la mortalidad: 93% de los pacientes del grupo intervención estaban vivos vs. 89% de los pacientes del grupo control (HR = 0,60; IC95%: 0,26 a 1,42,  $p = 0,25$ ) en general ni en el análisis por subgrupos de riesgo bajo-intermedio (95% vs. 90%; HR = 0,47; IC95%: 0,16 a 1,39;  $p = 0,17$ ) o riesgo alto (87% vs. 84%, HR = 0,82; IC95%: 0,20 a 3,31;  $p = 0,78$ ).

Un 91% de los pacientes de la rama ATRA + ATO sobrevivieron sin eventos en el grupo intervención vs. 70% en el grupo control (HR= 0,35; IC95%: 0,18 a 0,68). Se encontró una incidencia acumulada de recaída morfológica de 1% vs. 18% (HR= 0,16; IC95%: 0,06 a 0,46,  $p=0,0007$ ) y una incidencia acumulada de recaída molecular de 0% vs. 27% (HR= 0,12; IC95%: 0,05 a 0,30;  $p<0,0001$ ).

### **Estudio C9710**

#### Seguimiento a corto plazo:

No se encontraron diferencias en cuanto a la sobrevida global: 86% vs. 81% de los pacientes estaban vivos a los 3 años ( $p=0,07$ ), en el grupo intervención y en el grupo control, respectivamente.

Por otro lado, la sobrevida libre de enfermedad en general a los 3 años en el grupo ATRA + ATO fue de 80% (22 eventos/213) vs. 63% (72 eventos/211) en el grupo control, respectivamente ( $p<0,0001$ ). El beneficio se constató para todas las situaciones de riesgo: 83,6% (31 eventos/189) vs. 67% (59 eventos/179) en riesgo bajo-intermedio ( $p=0,0003$ ), y 64% (20 eventos/55) vs. 34,5% (38 eventos/58) en riesgo alto ( $p=0,015$ ).

### **Estudio APL2012**

#### Seguimiento a corto plazo:

En el análisis de la población por intención a tratar, el 96,1% de los pacientes del grupo intervención permanecieron libres de enfermedad vs. el 92,6% en el grupo control. Esta diferencia (3,45%; IC95%: -0,07 a 6,97), confirmó la no inferioridad de la incorporación de ATO ( $p<0,001$ )

El análisis por protocolo mostró resultados similares. En el grupo intervención 96,6% (286 de 296) vs. 92,9% (276 de 297) de los pacientes en el grupo control permanecieron libres de enfermedad a los 3 años. La diferencia (3,69%; IC95%: 0,12 a 7,26) confirmó la no inferioridad del grupo tratado con ATO ( $p<0,001$ ).

#### Seguimiento a largo plazo:

Para el desenlace crítico de mortalidad, no se encontraron diferencias a 7 años en el resultado en general (96,9 vs. 97,2%; HR= 1,07; IC95%: 0,44 a 2,63;  $p=0,883$ ) ni tampoco para el análisis por subgrupos de riesgo bajo (100% vs. 96,7%, HR= NA,  $p=0,150$ ), intermedio (96,9% vs. 98,7%; HR= 1,96;  $p=0,438$ ) o alto (94,5% vs. 95,3%; HR= 1,07;  $p=0,864$ ) en los grupos de intervención y control, respectivamente.

Tampoco se encontraron mejoras en la sobrevida libre de enfermedad estimada a 7 años en la población general: la misma fue 95,7% en el grupo intervención y 92,6% en el grupo control (HR= 0,55; IC95%: 0,29 a 1,04;  $p=0,066$ ). El análisis de subgrupo mostró diferencia en los pacientes de bajo riesgo (100% vs. 91,6%; HR= NA;  $p=0,012$ ) pero no en los de riesgo

intermedio (95,2% vs. 96,5; HR= 1,17; IC95%: 0,39 a 3,47; p=0,781) o alto (95,7% vs. 92,6%, HR = 0,52; IC95%: 0,22 a 1,24; p=0,14).

La incidencia acumulada de recaída en la población total fue de 2,2% en el grupo intervención vs. 6,1% en el control (HR= 0,35; IC95%: 0,16 a 0,79; p=0,011. El análisis por subgrupos mostró diferencias para riesgo bajo (0% vs. 6,6%; HR= NA; p<0,001) pero no para riesgo intermedio (1,2% vs. 3,5%; HR= 0,34; IC95%: 0,07 a 1,68; p=0,186) ni alto (5,1% vs. 9,9%; HR= 0,50; IC95%: 0,19 a 1,35; p=0,173) en el grupo intervención y control.

### Ma 2016

En el metaanálisis de los estudios APL0406, AML17 y APML4, los resultados de eficacia agrupados fueron los siguientes:

- Tasa de remisión completa: la comparación de la intervención con el control mostró un RR agrupado= 1,05; (IC95%: 1,01 a 1,10) favorable a la intervención (I<sup>2</sup>= 0%). El tratamiento con ATO aumentó la probabilidad de remisión completa en un 5% en pacientes con LPA sin diferenciar ambos niveles de riesgo.
- Tasa de recaída: al comparar la intervención con el control, se observó un RR agrupado= 0,17 (IC95%: 0,08 a 0,37) a favor de ATO (I<sup>2</sup>= 0%): ATO disminuyó el riesgo de recaída en un 83%.
- Sobrevida: la intervención comparada con el control aumenta la sobrevida global (HR= 0,44; IC95% CI: 0.24–0.82), la sobrevida libre de eventos (HR= 0,23; IC95%: 0,07 a 0,77), la sobrevida libre de enfermedad (HR= 0,38; IC95%: 0,22 a 0,67).

Si bien los pacientes reclutados en los estudios clínicos eran de ambos grupos de riesgo, la mayoría correspondían a pacientes de riesgo bajo-intermedio y solo un pequeño subgrupo era de alto riesgo. Por otro lado, el tratamiento fue similar en todos los grupos de riesgo, excepto en la terapia de inducción.

## 5.3 Calidad de vida: riesgo bajo-intermedio

### *Efficace 2014*

#### Seguimiento a corto plazo:

En este estudio se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL), que fue un resultado secundario del estudio APL0406. En total 150 y 142 pacientes fueron evaluables después de las terapias de inducción y consolidación (tercer ciclo), respectivamente.

Los resultados mostraron una diferencia de puntuación media al final de la inducción de -9,3 (IC95%: -17,8 a -0,7; p=0,034), favorable a la intervención, siendo esta diferencia clínicamente relevante (de acuerdo con criterios previamente publicados, que definen la diferencia mínima importante. Sin embargo, luego del tercer ciclo de consolidación la

diferencia en las escalas de medición de la HRQOL entre el grupo intervención y el grupo control fueron marginales.

### ***Efficace 2021***

#### Seguimiento a largo plazo:

En este estudio la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 8 años, en los 161 pacientes del protocolo APL0406. Las diferencias en las puntuaciones medias ajustadas, según el cuestionario EORTC QLQ-C30, entre los pacientes que habían sido tratados previamente con ATRA-ATO vs. ATRA-QT, para el funcionamiento de rol y la disnea fueron 8,4 (IC95%: 0,5 a 16,3) y 8,5 (IC95%: 0,7 a 16,4) a favor de tratamiento con ATO.

Los resultados del SF-36, entre el grupo intervención y el grupo control, mostraron diferencias en la puntuación media ajustada de 4,6 (IC95%: 1,3 a 7,8) en el componente físico, favorable al ATO y clínicamente relevante. Sin embargo, la puntuación del componente mental no mostró diferencias ni clínica ni estadísticamente relevantes.

## **5.4 Calidad de vida: ambos riesgos**

### **Estudio AML17**

No se encontraron diferencias clínica ni estadísticamente significativas en el resultado global del funcionamiento global del cuestionario EORTC QLQ-C30 (tamaño del efecto= 2,17; IC95%: -2,79 a 7,12;  $p=0,39$ ) y los intervalos de confianza descartaron una desventaja clínica mínimamente importante de 6 puntos para ATRA + ATO vs. ATRA + QT. Por otra parte, el efecto para la función de roles fue de 6,74 (IC95%: 0,26 a 13,21) y para la función cognitiva fue de 5,95 (IC95%: 0,26 a 11,63) a favor del tratamiento con ATRA-ATO, siendo diferencia estadísticamente significativas, pero clínicamente no relevantes.

En el resto de las subescalas, tanto del cuestionario EORTC QLQ-C30 como de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) no mostraron diferencias.

## **5.5 Seguridad: riesgo bajo-intermedio**

### **Estudio APL0406**

#### Seguimiento a corto plazo:

A 24 meses, 79% de los pacientes del grupo control vs. 46% del grupo intervención presentaron neutropenia de grado 3 o 4 durante más de 15 días ( $p<0,001$ ). En el segundo ciclo de consolidación el 76% de los pacientes del grupo control vs. 6% del grupo intervención ( $p<0,001$ ) presentaron iguales eventos adversos. Resultados similares se observaron respecto a la trombocitopenia de grado 3 o 4 que duró más de 15 días (88% vs. 59%;  $p<0,001$ ) en la fase de inducción y (65% vs. 6%;  $p<0,001$ ) en el segundo ciclo de consolidación, en el grupo control y el grupo intervención, respectivamente.

Por otra parte, se presentaron más eventos adversos hepáticos grado 3 o grado 4 en el grupo con ATO (63% vs. 6%;  $p < 0,001$ ) en las fases de inducción o consolidación.

#### Seguimiento a largo plazo:

A los 50 meses los resultados respecto a las toxicidades hematológicas y hepáticas fueron similares a los reportados en etapas iniciales.

## 5.6 Seguridad: ambos riesgos

### Estudio APL20 12

#### Seguimiento a corto plazo:

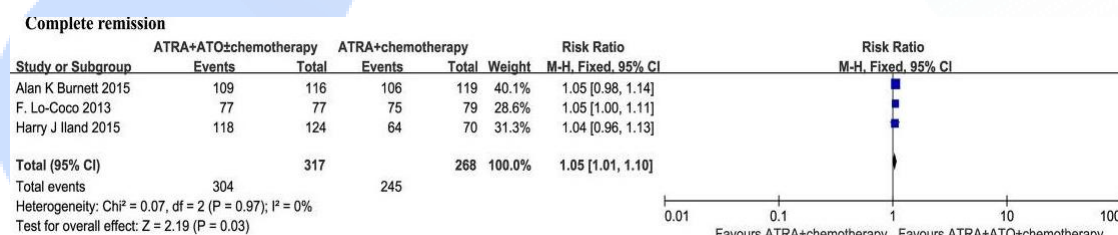
En los pacientes de riesgo bajo-intermedio, 35,9% vs. 92,1% ( $p < 0,0001$ ) y 20% vs. 86,8% ( $p < 0,0001$ ), en el primer y segundo ciclo de consolidación, reportaron neutropenia en el grupo con la intervención y en el control, respectivamente.

En los pacientes de riesgo alto, en la primera consolidación no mostraron diferencias significativas entre el grupo con la intervención y el control para la neutropenia (95,5% vs. 100%;  $p = 0,113$ ) pero si en las siguientes fases de consolidación (29,5% vs. 95,5%;  $p < 0,0001$ ) de los pacientes en los grupos intervención y control, respectivamente.

En los pacientes de todas las condiciones de riesgo se notificaron más trombocitopenias significativas en la primera consolidación en el grupo control, resultados que se repitieron en los siguientes ciclos.

Se notificaron siete eventos adversos hepáticos de grado 3 a 4 (0,3% vs. 0,5%;  $p = 0,861$ ) durante toda la fase de consolidación, en el grupo intervención y en el control, respectivamente.

A continuación, se presentan los *forest plot* y las tablas de los resultados presentados anteriormente.



**Figura 1.** *Forest plot* correspondiente al *outcome* remisión completa (RS Ma et al)



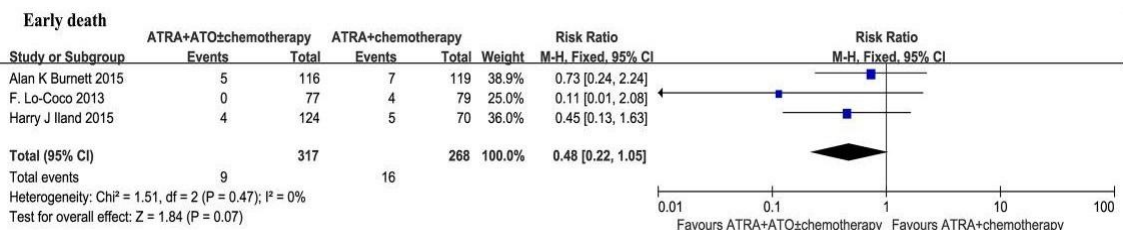


Figura 2. Forest plot correspondiente al outcome muerte prematura (RS Ma et al)

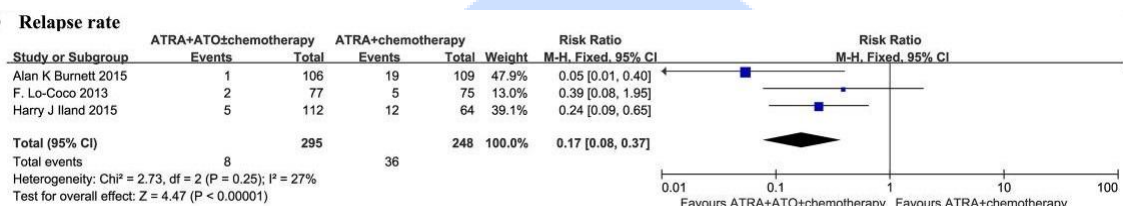


Figura 3. Forest plot correspondiente al outcome tasa de recaída (RS Ma et al)

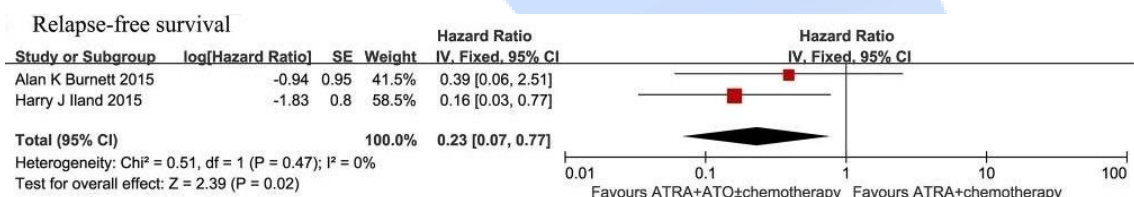


Figura 4. Forest plot correspondiente al outcome sobrevida libre de recaída (RS Ma et al)

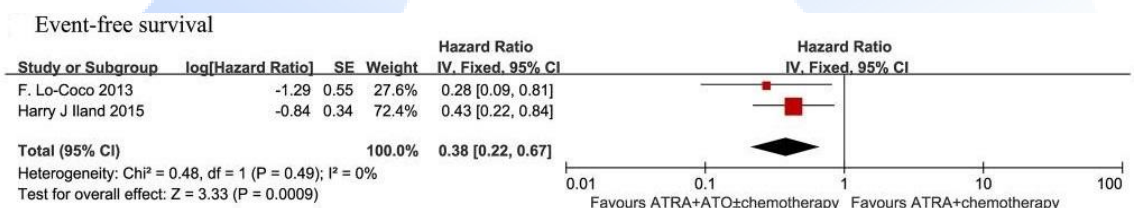


Figura 5. Forest plot correspondiente a sobrevida libre de eventos (RS Ma et al)

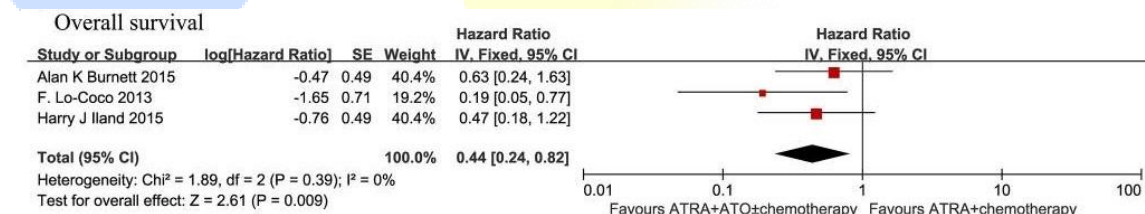


Figura 6. Forest plot correspondiente al outcome sobrevida global (RS Ma et al)



Tabla 2. ECA APL0406 - EFICACIA

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y QT.

Desenlace Nº de participantes	Efecto relativo (IC95%)	Porcentaje, IC95% o eventos		Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT	
Diferencia de la supervivencia libre de eventos (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>11%</b> (IC95%: 2 a 22)		⊕⊕⊕⊕ Alta
Supervivencia global (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>99%</b> 96.0, 100.0	<b>91%</b> 85.0, 97.0	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Supervivencia global (50 meses) Nº de participantes: 266	-	<b>99.2%</b> 97.7, 100.0	<b>92.6%</b> 87.9, 97.5	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Supervivencia libre de enfermedad (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>97%</b> 94.0, 100.0	<b>90%</b> 84.0, 97.0	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Supervivencia libre de enfermedad (50 meses) Nº de participantes: 266	-	<b>97.3%</b> 94.3, 100.0	<b>82.6%</b> 75.6, 90.3	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Supervivencia libre de enfermedad (72 meses) Nº de participantes: 234	-	<b>96.6%</b> 93.4, 99.9	<b>79.8%</b> 72.7, 87.6	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Supervivencia libre de eventos (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>98.3%</b> 95.9, 100.0	<b>86.8%</b> 81.1, 92.8	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Supervivencia libre de eventos (50 meses) Nº de participantes: 266	-	<b>97.3%</b> 94.3, 100.0	<b>80%</b> 72.9, 88.0	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Incidenia acumulada de recaída (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>1%</b> 0.0, 4.0	<b>6%</b> 0.0, 11.0	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Incidenia acumulada de recaída (50 meses) Nº de participantes: 266	-	<b>1.9%</b> 0, 4.5	<b>13.9%</b> 7.1, 20.6	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Incidenia acumulada de recaída (72 meses) Nº de participantes: 234	-	<b>1.7%</b> 0.0, 4.0	<b>15.5%</b> 9.0, 22.0	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; QT, quimioterapia.

a. Riesgo de sesgo D4





**Tabla 3. ECA APL0406 - SEGURIDAD**

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y QT.

Desenlace Nº de participantes	Efecto relativo (IC95%)	Porcentaje, IC95% o eventos		Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT	
Fiebre de origen desconocido y episodios infecciosos (2 años)	-	26	59	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Eventos adversos hepáticos de grado 3 o 4 (2 años) Nº de participantes: 137	-	63%	6%	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Eventos adversos hepáticos de grado 3 o 4 (24 meses) Nº de participantes: 137 Inducción	-	79%	46%	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Eventos adversos hepáticos de grado 3 o 4 (24 meses) Nº de participantes: 137 Segunda consolidación	-	76%	6%	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Eventos adversos hepáticos de grado 3 o 4 (50 meses) Nº de participantes: 266 Segunda consolidación	-	0.8%	0%	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada
Eventos adversos hepáticos de grado 3 o 4 (50 meses) Nº de participantes: 266 Tercera consolidación	-	0%	0%	⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> Moderada

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; QT, quimioterapia.

a. Riesgo de sesgo D4



**Tabla 4. ECA APL0406 - CALIDAD DE VIDA**

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y QT.

Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 (EORTC QLQ-C30).

Desenlace Nº de participantes	Efecto relativo (IC95%)	Puntuación media (DE)		Diferencia (IC95%)	Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT		
Estado de salud global/QoL Luego de inducción Nº de participantes: 162 60 días desde el inicio de la terapia de inducción	-	67.2 (21.8)	64.7 (24.1)	-	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja
Estado de salud global/QoL Luego de tercera consolidación Nº de participantes: 162 225 días de inicio de la consolidación	-	72.7 (22.4)	72.9 (23.4)	-	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja
Estado de salud global/QoL Nº de participantes: 162 (2 años)	-	-	-	6.1 (-1.4, 13.5)	⊕⊕○○ <sup>a</sup> Baja

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; QT, quimioterapia; QoL, Quality of life.

a. Riesgo de sesgo D2



**Tabla 5. ECA APL2012 - EFICACIA**

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda en consolidación

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y antraciclina.

Desenlace/Riesgo Nº de participantes: 755	Efecto relativo (IC95%)	Porcentaje, IC95%		Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT	
Diferencia en la sobrevida libre de enfermedad (3 años)	-	<b>3,45%;</b> (IC95%: -0,07 a 6,97)		⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de enfermedad (3 años) Riesgo intermedio	1,17 (0,39 a 3,47)	97,1 (94,6 a 99,6)	96,5 (93,8 a 99,3)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Sobrevida libre de enfermedad (3 años) Riesgo alto	0,52 (0,22 a 1,24)	93,2 (88,7 a 97,9)	87,4 (81,5 a 93,8)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Sobrevida libre de enfermedad (7 años) Riesgo bajo e intermedio	0,57 (0,22 a 1,44)	96,9 (94,5 a 99,2)	94,8 (91,9 a 97,8)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Sobrevida libre de enfermedad (7 años) Riesgo alto	0,52 (0,22 a 1,24)	93,2 (88,7 a 97,9)	87,4 (81,5 a 93,8)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Sobrevida global (7 años) Riesgo intermedio	1,96 (0,36 a 10,69)	96,9 (93,8 a 100)	98,7 (97,0 a 100)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Sobrevida global (7 años) Riesgo alto	1,11 (0,34 a 3,64)	94,5 (90,3 a 98,9)	95,3 (91,3 a 99,4)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Incidencia acumulada de recaída (7 años) Riesgo intermedio	0,34 (0,07 a 1,68)	1,2 (0,3 a 4,5)	3,5 (1,7 a 7,1)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>
Incidencia acumulada de recaída (7 años) Riesgo alto	0,50 (0,19 a 1,35)	5,1 (2,5 a 10,4)	9,9 (6,1 a 16,1)	⊕⊕○○ Baja <sup>a,b</sup>

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**IC:** Intervalo de confianza; **ATO**, trióxido de arsénico; **ATRA**, ácido transretinoico; **QT**, quimioterapia.

a. Riesgo de sesgo D4 b. Imprecisión (intervalo de confianza extenso).



Tabla 6. ECA APL2012 - SEGURIDAD (toxicidad hematológica)

Participantes: leucemia promielocítica aguda en consolidación

Intervención: ATO y ATRA.

Comparación: ATRA y antraciclina.

Desenlace/ Riesgo Nº de participantes: 755	Primera consolidación Porcentaje, IC95%			Segunda consolidación Porcentaje, IC95%			Tercera consolidación Porcentaje, IC95%			Certeza
	ATO + ATRA	ATRA + QT	P	ATO + ATRA	ATRA + QT	P	ATO + ATRA	ATRA + QT	P	
Neutropenia Riesgo LPA bajo	28/78 (35,9)	35/38 (92,1)	<0,0001	15/75 (20,0)	33/38 (86,8)	<0,0001	N/A	N/A	-	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Neutropenia Riesgo LPA Intermedio	53/145 (36,6)	79/85 (92,9)	<0,0001	34/132 (25,8)	70/78 (89,7)	<0,0001	27/112 (24,1)	N/A	-	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Neutropenia Riesgo LPA Alto	106/111 (95,5)	90/90 (100)	0,113	99/106 (93,4)	91/91 (100)	0,035	28/95 (29,5)	84/88 (95,5)	<0,0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Trombocitopenia Riesgo LPA Bajo	0/78	22/38 (57,9)	<0,0001	1/75 (1,3)	25/38 (65,8)	<0,0001	N/A	N/A	-	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Trombocitopenia Riesgo LPA Intermedio	1/145 (0,7)	42/85 (49,4)	<0,0001	5/132 (3,8)	51/78 (65,4)	<0,0001	3/112 (2,7)	N/A	-	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Trombocitopenia Riesgo LPA Alta	21/109 (19,3)	52/89 (58,4)	<0,0001	24/106 (22,6)	39/91 (42,9)	0,002	3/95 (3,2)	50/89 (56,2)	<0,0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Infección Riesgo LPA Bajo	11/78 (14,1)	12/39 (30,8)	0,032	4/76 (5,3)	12/39 (30,8)	<0,0001	N/A	N/A	-	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Infección Riesgo LPA Intermedio	15/145 (10,3)	23/87 (26,4)	0,001	14/133 (10,5)	18/78 (23,1)	0,014	5/112 (4,5)	N/A	-	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Infección Riesgo LPA Alto	25/110 (22,7)	43/90 (47,8)	<0,0001	29/106 (27,4)	42/93 (45,2)	0,009	5/95 (5,3)	35/88 (39,8)	<0,0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Neutropenia febril Riesgo LPA Bajo	3/78 (3,8)	9/37 (24,3)	0,002	1/75 (1,3)	15/36 (41,7)	<0,0001	N/A	N/A	-	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Neutropenia Febril Intermedio	6/145 (4,1)	23/86 (26,7)	<0,0001	7/133 (5,3)	23/78 (29,5)	<0,0001	6/112 (5,4)	N/A	N/A	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Neutropenia febril Alto	21/109 (19,3)	52/89 (58,4)	<0,0001	24/106 (22,6)	39/91 (42,9)	0,002	3/95 (3,2)	50/89 (56,2)	<0,0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). IC: Intervalo de confianza; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; QT, quimioterapia; LPA, Leucemia promielocítica aguda. A. Riesgo de sesgo D4.



**Tabla 7. ECA Powell, 2010 \_ EFICACIA (13)**

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda en consolidación.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y antraciclina.

Desenlace/Riesgo	Eventos / N			Certeza
	ATO + ATRA	ATRA + QT	Log rang P	
Sobrevida libre de eventos N° de participantes: 481	51/244	97/237	<0.0001	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de eventos por riesgo bajo-intermedio N° de participantes: 368	31/189	59/179	0.0003	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Sobrevida libre de eventos por riesgo alto N° de participantes: 113	20/55	38/58	0.015	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Sobrevida libre de enfermedad global N° de participantes: 424	22/213	72/211	<0.0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Sobrevida libre de enfermedad de riesgo bajo-intermedio N° de participantes: 335	16/172	44/163	<0.0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Sobrevida libre de enfermedad de riesgo Alto N° de participantes: 89	6/41	28/48	<0.0001	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>
Sobrevida global (3 años) N° de participantes: 479	38/243	54/236	0.059	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; QT, quimioterapia.

a. Riesgo de sesgo D4

## 6. COBERTURA INTERNACIONAL

El trióxido de arsénico se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) con el número de registro 46272. La marca comercial es VARITRINOX® y presenta la forma farmacéutica de solución inyectable (trióxido de arsénico 10 mg/10 mL [1 mg/mL] inyectable), siendo el laboratorio responsable de su comercialización en Uruguay Varifarma Uruguay.

Por información brindada por el MSP, VARITRINOX® cuenta con registro para el tratamiento en la inducción de la remisión y consolidación en pacientes adultos con:

- LPA de riesgo bajo a intermedio de nuevo diagnóstico (recuento de leucocitos  $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) en combinación con ácido all-trans-retinoico;
- LPA recidivante/refractaria (el tratamiento previo debe haber incluido un retinoide y quimioterapia) caracterizada por la presencia de la traslocación t(15;17) y/o por la presencia del gen de leucemia promielocítica/receptor alfa del ácido retinoico (PML/RAR-alfa).

El ATO no se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) y no es financiado por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) para esta indicación.

## 7. EVALUACIONES ECONÓMICAS Y POLÍTICAS DE COBERTURA EN OTROS PAÍSES

Se realizó una revisión de la evidencia internacional sobre evaluaciones económicas (que se presenta en detalle en el informe adjunto IREE 2024-025) cuyo objetivo fue evaluar la calidad y transferibilidad de los estudios que correspondían a la pregunta PICO. Brevemente, se realizó una búsqueda de estudios económicos publicados, y se evaluó la calidad y transferibilidad de la evidencia a partir de la adaptación de herramientas específicas validadas. Asimismo, se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas realizadas por Agencias de ETS de referencia internacional y las políticas de cobertura sobre la intervención.

## 7.1 Evidencia económica internacional

Se seleccionaron cuatro estudios, de los cuales tres resultaron ser análisis de costo efectividad y uno un estudio de impacto presupuestal.

En los cuatro estudios seleccionados se modelaron poblaciones con LPA de riesgo bajo-intermedio con diagnóstico reciente. La intervención fue ATRA + ATO y el control fue ATRA + QT. Los *outcomes* de interés fueron los costos totales, los años de vida ajustados por calidad (AVACs) y la razón costo efectividad incremental (RCEI). El análisis se realizó desde diferentes perspectivas (sistema de salud, social y pagador) y horizontes temporales (desde 30 años a vida), dependiendo del estudio. La estimación de la calidad de la evidencia en los tres estudios de costo efectividad fue considerada de alta a muy alta utilizando una adaptación de la herramienta de Drummond; en dos de los cuatro escenarios planteados la intervención se consideró como costo-efectiva.

La transferibilidad se evaluó mediante una adaptación de la herramienta diseñada por Antoñanzas: 2 de los 3 estudios seleccionados no se consideraron transferibles por no cumplir con alguno de los criterios críticos de subjetividad. Se presenta un análisis específico del tercer estudio, el cual fue realizado por *Lachaine 2015* (25).

*Lachaine, 2015* (25) evaluó la costo efectividad de ATO en combinación con ATRA para el tratamiento de LPA de riesgo bajo-intermedio recientemente diagnosticada, desde la perspectiva social y del sistema de salud de Canadá. Se realizó un modelo de Markov con cuatro estados de salud (remisión completa, falla o recaída al tratamiento, post- falla y muerte) y el comparador utilizado fue ATRA más idarubicina (IDA). El horizonte temporal considerado fue de por vida, aplicando una tasa de descuento para costos y efectos de 5% anual. Los análisis de sensibilidad realizados fueron univariados y probabilísticos. Los *outcomes* de interés consistieron en los costos, los AVACs y la razón de costo efectividad incremental (RCEI). La moneda utilizada fue el dólar canadiense (CAD) del año 2013 con un umbral de disposición a pagar (DAP) establecido de CAD 50.000/AVAC. Los AVAC fueron de 14,68 para ATO más ATRA comparado con 13,24 para ATRA más IDA, siendo favorable al tratamiento con ATO. Los costos a vida para la estrategia social serían CAD 145.962 para ATO más ATRA vs. CAD 73.768 para ATRA más IDA y los costos para la estrategia del sistema de salud de Canadá serían CAD 168.043 para el grupo ATO más ATRA vs. CAD 95.640 para el grupo ATRA más IDA. Se obtuvo una  $RCEI = CAD\ 50.193/AVAC$  y  $CAD\ 50.338/AVAC$  desde las perspectivas del sistema de salud de Canadá y social, respectivamente. Dado un umbral de CAD 50.000, el tratamiento con ATRA más ATO no fue una intervención costo efectiva por un bajo margen, ni para la perspectiva del sistema de salud de Canadá ni para la perspectiva social. El estudio presenta ciertas limitaciones: las utilidades que se emplearon no fueron de LPA, sino de leucemia mieloide aguda; la toxicidad a largo plazo, como la cardiotoxicidad relacionada con el uso de antraciclinas y quimioterapias convencionales, no se incluyeron en



el modelo, a pesar de que estas complicaciones pueden aparecer después del tratamiento y afectar la sobrevida y morbilidad.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** calidad alta 88,4%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** IT1 alta (79%), IT2 alta (81%), IT general alta (80%).

Kruse, 2015 (26) informe en el que se incluyó el estudio de impacto presupuestal sobre la inclusión de ATO como tratamiento de primera línea de la LPA de riesgo bajo o intermedio en el formulario nacional de medicamentos en Italia. Se desarrolló un modelo de Markov con 3 estados de salud (enfermedad estable, evento de enfermedad y muerte) con un horizonte temporal de 3 años. El objetivo de este estudio fue estimar el costo neto del tratamiento con ATO más ATRA vs. ATRA más QT (basada en antraciclinas) desde la perspectiva del sistema sanitario el cual incluye solamente a los pagadores públicos. Los costos fueron presentados en euros (EUR), y se realizó un análisis de sensibilidad univariado. El impacto presupuestario medio se estimó en un total de EUR 305.900 anuales, lo que supuso un incremento del 3,5%. Estos resultados fueron más sensibles al costo del régimen ATO más ATRA durante la fase de consolidación del tratamiento. El estudio presenta ciertas limitaciones: (1) debido a la falta de datos publicados para estimar el uso de recursos se debió recurrir opiniones de expertos; (2) los parámetros clínicos provenían de un único ensayo europeo, limitando su aplicabilidad al contexto italiano; (3) no fueron considerados los costos derivados del tratamientos de apoyo para las complicaciones; (4) el análisis incluyó solo al 71% de los pacientes con LPA de riesgo bajo-intermedio, excluyendo a los de alto riesgo; (5) el horizonte temporal de 3 años restringió la evaluación a corto plazo; (6) ATO no está aprobado aún en Italia como tratamiento de primera línea, generando incertidumbre sobre la posibilidad de implementación.

## 7.2 Informes económicos de agencias de referencia

El *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* del Reino Unido, en junio de 2018, recomendó el uso de ATO en el *National Health Service (NHS)* como una opción para el tratamiento de primera línea de la LPA en pacientes sin tratamiento previo con enfermedad de riesgo bajo a intermedio y en pacientes con LPA en recaída o refractaria.

En el análisis presentado por la empresa, ATO más ATRA resultó ser más rentable y efectivo que el régimen AIDA para la LPA sin tratamiento previo. Los costos se redujeron en GBP 31.270 y la calidad de vida mejoró en 2,62 AVAC. Incluso en algunos escenarios donde se perdería el ahorro, los costos por AVAC ganado permanecieron dentro del rango que NICE considera costo efectivo (<GBP 20.000/AVAC). No obstante, la rentabilidad de ATO para pacientes con LPA en recaída o refractaria es incierta debido a la falta de datos (27).



El *pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)*. Una evaluación económica presentada al pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) en 2014, tomó como punto de partida la solicitud de financiamiento del ATO en pacientes con LPA recientemente diagnosticada de bajo, intermedio y alto riesgo, y en pacientes con LPA refractaria o recidivante. Sin embargo, el modelo debió ser revisado dado que presentaba ciertas limitaciones. En los pacientes de riesgo bajo o intermedio la nueva estimación de la RCEI fue de CAD 53.112/AVAC, siendo las variables más influyentes los costos de administración de medicamentos y los riesgos de mortalidad luego de la recaída de la enfermedad. En los pacientes de alto riesgo, la nueva estimación de la RCEI fue de CAD 22.102/AVAC, siendo las variables más influyentes el costo del tratamiento de rescate y las utilidades de los estados de salud. Finalmente, en los pacientes en recaída o refractarios se estimó un umbral de costo efectividad que variaba entre CAD 13.798/AVAC y CAD 82.161/AVAC, siendo las variables más influyentes las utilidades de los estados de salud, los costos de administración de medicamentos y el porcentaje de pacientes que recibían trasplante de células madre después de la recaída (28).

### 7.3 Cobertura internacional

En **Canadá** el *pCODR*, el 18 de febrero de 2014, recomienda la cobertura del ATO para pacientes con LPA recién diagnosticada sin tratamiento previo y también para pacientes con LPA refractario o en recaída (29).

En el **Reino Unido**, el 3 de junio de 2018, NICE recomendó ATO en el tratamiento de inducción y de consolidación en la LPA (caracterizada por la presencia de la translocación t[15;17] o el gen PML/RAR-alfa) en adultos con enfermedad sin tratamiento previo, de riesgo bajo a intermedio (recuento de glóbulos blancos igual o menor a  $10 \times 10^3$  por microlitro), cuando se administra con ATRA, y en enfermedad recidivante o refractaria luego de ser tratada con un retinoide y quimioterapia (30,31).

En **Francia** la *Comission de la Transparence de HAS*, el 6 de noviembre de 2019, recomendó la cobertura de ATO en el tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda (32,33,34).

En **España** el ATO está incluido en el listado de fármacos oncológicos del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, el cual fue actualizado en el período de mayo y diciembre 2022 (35,36).

## 8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El análisis de la evidencia sobre la eficacia se basó en 4 estudios clínicos y 4 seguimientos (8 publicaciones), más una revisión sistemática con metaanálisis que respondían a la pregunta PICO. Los cuatro estudios incluidos son ECAs, dos de no inferioridad (APL0406; APL2012) y dos de superioridad (AML17; C9710), de etiqueta abierta y multicéntricos. Para el ordenamiento de los resultados se los clasificó según la población objetivo de acuerdo con el riesgo, así como por tiempo de seguimiento (dada la escasa evidencia y su baja calidad no fue posible evaluar el uso de ATO + ATRA en pacientes con LPA refractaria o en recaída).

Para la situación que incluye **ambos riesgos**, un metaanálisis (con alto nivel de certeza) mostró aumento en la sobrevida global (HR= 0,44; IC95% 0,24 a 0,82), aunque los estudios AML17 y APL2012 no mostraron beneficios sobre este desenlace crítico a corto plazo o el largo plazo. Sí se observaron mejoras en sobrevida libre de eventos (91% vs. 70%; HR= 0,35; IC95%: 0,18 a 0,68) o sobrevida libre de enfermedad a 3 años (80% vs. 63%;  $p < 0,0001$ ) para todas las situaciones de riesgo, así como en incidencia acumulada de recaída morfológica (1% vs. 18%; HR= 0,16; IC95%: 0,06 a 0,46,  $p = 0,0007$ ) o incidencia acumulada de recaída molecular de 0% vs. 27% (HR= 0,12; IC95%: 0,05 a 0,30;  $p < 0,0001$ ). En resumen:

- Evidencia de moderada calidad muestra que el uso de ATO es probable que mejore la sobrevida global (SG) a los 50 meses: 99,2% con ATO vs. 92,6% sin ATO ( $p = 0,0073$ ). Este desenlace se consideró crítico.
- Evidencia de alta calidad muestra que a 2 años del diagnóstico la sobrevida libre de eventos no fue inferior (tanto para la inducción como para la consolidación). Este desenlace se consideró importante.
- Evidencia de moderada calidad muestra que probablemente ATO mejore la sobrevida libre de enfermedad a los 24, 50 y 72 meses. Este desenlace se consideró importante.
- Evidencia de moderada calidad muestra que el uso de ATO probablemente mejore la incidencia acumulada de eventos a los 24, 50 y 72 meses. Este desenlace se consideró importante.

En pacientes de riesgo **bajo-intermedio**, a corto plazo se demostró la no inferioridad del tratamiento con ATO, con mejor probabilidad de sobrevida global (99% vs. 91%;  $p = 0,02$ ) y de sobrevida libre de enfermedad (97% vs. 85%;  $p < 0,001$ ); en el largo plazo se mantuvieron diferencias significativas en pacientes libre de eventos (97,3% vs. 80,0%;  $p < 0,001$ ). Asimismo, el 99,2% de los pacientes en el grupo intervención y 92,6% (IC95%: 87,9 a 97,5) de los pacientes del grupo control ( $p = 0,0073$ ) permanecían vivos. También se evidenció que la tasa de sobrevida libre de enfermedad fue 97,3% vs. 82,6%;  $p < 0,001$ ) y que la incidencia acumulada de recaída, en el grupo intervención fue 1,9% vs. 13,9%

en el grupo control, ( $p=0,0013$ ). Luego de una media de seguimiento de 66,4 meses se mantuvieron mejoras en la sobrevida libre de enfermedad (96,6% vs. 79,8%;  $p<0.001$ ) y la incidencia acumulada de recaída (7% vs. 15,5%;  $p=0,0013$ ). En resumen:

- Evidencia de baja calidad muestra que, a los 4 y 7 años de seguimiento, ATO podría producir poca o ninguna diferencia en la SG en pacientes de todos los niveles de riesgo, comparado con la QT. Desenlace considerado crítico.
- Evidencia de alta calidad muestra que el efecto a los 3 años del diagnóstico sobre la sobrevida libre de enfermedad de ATO no fue inferior a QT estándar. Este desenlace es considerado importante. Evidencia de baja calidad muestra que ATO a los 7 años de seguimiento podría mejorar este desenlace en los pacientes con riesgo bajo. Este desenlace se consideró importante.
- Evidencia de baja calidad muestra que ATO vs. QT, a los 7 años de seguimiento, podría reducir la incidencia acumulada de recaídas en los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto. Este desenlace se consideró importante.

Por otra parte, en cuanto a la seguridad, la evidencia analizada refleja que el tratamiento ATRA + ATO presenta menor cantidad de eventos adversos hematológicos grado 3 o 4, tanto en la fase de inducción como en la consolidación, que el tratamiento con ATRA + QT (nivel de certeza alto). Sin embargo, a partir de evidencia de calidad moderada, se evidencia que los eventos adversos hepáticos grado 3 o 5 son más frecuentes con el tratamiento ATRA + ATO vs. ATRA + QT.

Finalmente, con respecto al impacto en la calidad de vida, evidencia de baja calidad propone que pudiera existir un beneficio en la puntuación media del cuestionario EORTC QLQ-C30 al final de la inducción, sin embargo, esto no se mantuvo en la etapa de consolidación. A largo plazo, evidencia de baja calidad sugiere que ATO vs. QT podría mejorar la función de roles, la disnea y el componente físico en la evaluación de la calidad de vida. El efecto de ATO comparado al de la QT sobre la calidad de vida debe ser interpretado con cautela ya que fue autorreportado por los propios pacientes en un estudio clínico de etiqueta abierta, pudiendo ser el riesgo de sesgo importante.

En relación con el perfil económico, cuatro estudios modelados sobre pacientes de riesgo bajo-intermedio, con calidad de elaboración alta a muy alta, muestran a ATRA + ATO con resultados divergentes en cuanto a su costo efectividad (aunque el único informe transferible, para horizontes temporales prolongados y perspectiva social mostró a la intervención como no costo efectiva por bajo margen).

Canadá, Francia, España y Reino Unido, contemplan la cobertura de ATO combinado con ATRA para el tratamiento en primera línea de pacientes con LPA de riesgo bajo-intermedio y alto, y también de los pacientes refractarios o en recaída.

## Referencias

1. The Leukemia & Lymphoma Society. Información sobre la leucemia promielocítica aguda. N.º 26-S. 2021.
2. Iyer SG, Elias L, Stanchina M and Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. *Front. Oncol.* ; 12:1062524.
3. Farreras, Rozman. Medicina interna, XVII edición; 2016.
4. Leukemia and Lymphoma Society. Información sobre la leucemia promielocítica aguda. [Online]; 2015. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/Spanish\\_APL\\_Fact%20Sheet\\_12\\_15.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/Spanish_APL_Fact%20Sheet_12_15.pdf).
5. Orphanet. Leucemia promielocítica aguda. [Online]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>.
6. Sociedad de Hematología del Uruguay. Registro nacional de leucemias agudas. [Online]; 2021. Disponible en: [https://www.shu.com.uy/info\\_util\\_registro\\_leucemias.html](https://www.shu.com.uy/info_util_registro_leucemias.html).
7. Sociedad de Hematología del Uruguay. Guías terapéuticas. [Online]. Disponible en: [https://www.shu.com.uy/enlaces\\_guias\\_terapeuticas.html](https://www.shu.com.uy/enlaces_guias_terapeuticas.html).
8. American Cancer Society. Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (APL). [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/leucemia-m3.html>.
9. Hessenauer M, Farhadfar N, Gangat N. Incidence and Management of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*. 2016; 28 (22): 5179.
10. Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica trióxido de arsénico accord 1mg/ml concentrado para solución para perfusión. [Online]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191398003/FT\\_1191398003%E2%80%A6](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191398003/FT_1191398003%E2%80%A6).
11. Vademecum. Trióxido de arsénico (L01XX27). [Online]; 2020. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-trioxido-de-arsenico-l01xx27-us>.
12. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October

2013. The GRADE Working Group, 2013. Available at [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook). .
13. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). [Online]; 2013. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>.
  14. Higgins JPT, Green S. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [Online]; 2011.
  15. Cochrane Iberoamérica. Redacción de los resultados con la terminología de GRADE. [Online]. Disponible en: <https://es.cochrane.org/es/news/formulacion-de-los-resultados-de-una-revision-sistemica-con-la-terminologia-de-grade>.
  16. Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Schuh AC. Economic evaluation of arsenic trioxide for treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia in Canada: Cost-effectiveness of arsenic trioxide in APL. *Hematol Oncol*. 2015; 33(4):229–38.
  17. Kruse M, Wildner R, Barnes G, Martin M, Mueller U, Lo-Coco F, et al. Budgetary impact of treating acute promyelocytic leukemia patients with first-line arsenic trioxide and retinoic acid from an Italian payer perspective. *PLoS One*. 2015; 10(8):e0134587.
  18. National Institute for Health and Care Excellence. Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta526/resources/arsenic-trioxide-for-treating-acute-promyelocytic-leukaemia-pdf-82606843833541>.
  19. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Arsenic Trioxide (Trisenox) for Acute Promyelocytic Leukemia. [Online]; 2014. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-trisenox-apl-fn-egr.pdf>.
  20. Canada's Drug Agency L'agence des médicaments du Canada. Trisenox for Acute Promyelocytic Leukemia - Details. [Online]; 2014. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/trisenox-acute-promyelocytic-leukemia-details>.
  21. National Institute for Health and Care Excellence. Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta526/chapter/1-Recommendations>.
  22. National Institute for Health and Care Excellence. Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta526/chapter/4-Implementation>.



23. Haute Autorité de Santé. TRISENOX (trioxyde d'arsenic). [Online]; 2019. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3118413/en/trisenox-trioxyde-d-arsenic](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118413/en/trisenox-trioxyde-d-arsenic).
24. Haute Autorité de Santé. trioxyde d'arsenic TRISENOX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. [Online]; 2019. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17945 TRISENOX PIS INS Avis2 CT17945.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17945_TRISENOX_PIS_INS_Avis2_CT17945.pdf).
25. Haute Autorité de Santé. TRISENOX (arsenic trioxide), antineoplastic. [Online]; 2018. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/trisenox\\_summaru\\_ct16115.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/trisenox_summaru_ct16115.pdf).
26. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Informe evolución de la financiación y fijación de precio de los medicamentos oncológicos en el SNS (2016-2021). [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/informes/docs/20220402 Informe Evol SNS Medicamentos Oncologicos L01L02 Def2.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/informes/docs/20220402_Informe_Evol_SNS_Medicamentos_Oncologicos_L01L02_Def2.pdf).
27. Gobierno de España. Ministerio de sanidad. Presentaciones de medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica desde mayo hasta diciembre de 2022. [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoIndustria/SPRAH/medicamentos Financiados/2022/docs/ListadoNF Definitivo 2022.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoIndustria/SPRAH/medicamentos_Financiados/2022/docs/ListadoNF_Definitivo_2022.pdf).
28. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2015 ; Oct;16(13):1295-305. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.
29. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010 ; Nov 11;116(19):3751-7. doi: 10.1182/blood-2010-02-269621.
30. Chen L, Zhu H-M, Li Y, Liu QF, Hu Y, Zhou J-F, et al. Arsenic trioxide replacing or reducing chemotherapy in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia (APL2012 trial). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 ; Feb 9;118(6):e2020382118. doi: 10.1073/pnas.2020382118.
31. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Simona Iacobelli, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; Jul 11;369(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1300874.
32. Ma Y, Liu L, Jin J, Lou Y. All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic



Leukemia: A Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jul 8;11(7):e0158760. doi: 10.1371/journal.pone.0158760.

33. Cicconi L, Platzbecker U, Avvisati G, Paoloni F, Thiede C, Vignetti M, et al. ong-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial. Leukemia. 2020 ; Mar;34(3):914-918. doi: 10.1038/s41375-019-0589-3.
34. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. 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. J Clin Oncol. 2017 ; Feb 20;35(6):605-612. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1982.
35. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, et al. 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. J Clin Onco. 2014 ; Oct 20;32(30):3406-12. doi: 10.1200/JCO.2014.55.3453.
36. Efficace F, Platzbecker U, Breccia M, Cottone F, Carluccio P, Salutari P, et al. Long-term quality of life of patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide vs chemotherapy. Blood Adv. 2021 ; Nov 9;5(21):4370-4379. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004649.



# **Uso de trióxido de arsénico en la leucemia promielocítica aguda**

**Informe Rápido de Síntesis de Evidencia**

**IR 2024-022**



## RESUMEN

### Introducción

La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de leucemia mieloide aguda con alteraciones genéticas recurrentes, resultando en la indiferenciación de células promielocíticas. Este subtipo de leucemia representa 10% a 15% de los casos de LMA. En Uruguay en 2021, la incidencia de la leucemia mieloide aguda fue 3,3/100.000 individuos, no obstante, no se dispone de datos epidemiológicos específicos para la leucemia promielocítica aguda. Esta enfermedad se clasifica en dos categorías de riesgo de recaída: bajo/intermedio y alto, lo cual condiciona la estrategia terapéutica a seguir. El tratamiento consiste en ácido transretinoico, el cual se asocia con trióxido de arsénico o con tratamiento dirigido (gemtuzumab ozogamicin), pudiendo también combinarse con quimioterapia.

### Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible acerca de trióxido de arsénico (ATO) en leucemia promielocítica aguda en comparación con ácido transretinoico (ATRA) + quimioterapia (QT).

### Metodología

Se realizó la búsqueda según el PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Epistemonikos. Se analizó el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados con la herramienta Risk-Of-Bias 2, en no aleatorizados con ROBINS-I y en revisión sistemática-metaanálisis mediante AMSTAR 2. Adicionalmente, se analizó el nivel de certeza de la evidencia mediante Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.

### Resultados

A partir de la búsqueda realizada se detectaron 111 resultados. De estos, se seleccionaron 9 publicaciones por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, las cuales correspondían a 4 ensayos clínicos (AML17, APL0406, APL2012, Powell, 2010) con 4 seguimientos que evaluaron eficacia, seguridad y calidad de vida, y una revisión sistemática-metaanálisis (que incluía AML17 y APL0406).

La evaluación de la calidad de la revisión sistemática con AMSTAR2 indicó que esta es alta. En su mayoría los *outcomes* reportados en los estudios presentaron riesgo de sesgo bajo, a excepción de los *outcomes* del ensayo no aleatorizado del metaanálisis, cuyo riesgo de sesgo fue moderado.

### Evidencia actual

En función a la búsqueda realizada, 9 estudios cumplieron con las características de la pregunta PICO. Se analizaron los resultados para su revisión por parte del equipo de



Consejo Técnico de AETSU. El nivel de certeza mediante la herramienta GRADE fue: para el metaanálisis alta en todos sus *outcomes*, excepto en muerte prematura que fue moderada; para APL0406 alta en todos sus *outcomes*; en APL2012, fue alta en todos sus *outcomes* salvo en supervivencia libre de enfermedad que fue moderada en todos los niveles de riesgo; y finalmente alta en Powell, 2010 para todos sus *outcomes*.



## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por presentar una proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide, las cuales desplazan las células normales, generando como consecuencia una insuficiencia medular. Clínicamente se manifiesta por repercusión del estado general, fiebre (30%-80% de los casos), manifestaciones hemorrágicas cutaneomucosas (40% de los casos), así como hepatomegalia o esplenomegalia (33% de los casos).

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de LMA en la que existe una translocación entre los cromosomas 15 y 17, generando un gen de fusión denominado PML/RAR, que determina una excesiva producción de promielocitos (glóbulos blancos inmaduros). Aproximadamente el 95% de los pacientes con diagnóstico de LPA presentan esta anomalía. Clínicamente se caracteriza por una mayor tendencia a la coagulopatía, hemorragia y muerte precoz (1,2,3,4).

La LPA representa el 10% a 15% de los casos de LMA, su incidencia en Europa se estima en 1/1.000.000 de individuos (5). En Uruguay, la incidencia de la LMA fue de 3,3/100.000 individuos en el 2021 (6), no obstante, no se dispone de datos epidemiológicos para esta enfermedad.

La LPA se estratifica en dos categorías de riesgo en relación con la sobrevida sin recaídas y el recuento de glóbulos blancos (GB): riesgo bajo/intermedio y riesgo alto (GB>10,000/microL) (2,4).

El tratamiento de la LPA se divide en tres fases: (a) terapia de inducción, (b) de consolidación y (c) de mantenimiento (2). El tratamiento de la LPA depende del nivel de riesgo y situación clínica del paciente, pudiendo: ácido transretinoico (ATRA), antraciclinas, quimioterápicos, trióxido de arsénico (ATO), o con tratamiento dirigido (gemtuzumab ozogamicin). Para la fase de inducción, cuyo objetivo es lograr la remisión de la enfermedad, el tratamiento incluye ATRA combinado con: ATO, ozogamicina gemtuzumab, QT con una antraciclina o QT combinado con ATO. Con respecto a la fase de consolidación, en la cual se pretende mantener la remisión, se suele administrar los mismos fármacos que en la fase anterior, pero a dosis y tiempos de tratamiento diferentes. Finalmente, para la fase de mantenimiento en la cual se pretende asegurar la remisión a largo plazo, se sugiere el tratamiento con ATRA solo o en combinación con QT. (7,4,8).

Los pacientes con LPA presentan un pronóstico favorable con tasas de remisión completa superiores a 90%, no obstante, 10% a 15% de los pacientes recaen luego del tratamiento inicial (9).

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA

El ATO es un derivado inorgánico de arsénico que se utiliza en infusión intravenosa formulado en una solución conteniendo 10 mg/10 ml. El mecanismo de acción mediante el cual destruye las células leucémicas no se conoce por completo, sin embargo, lo que sí es conocido es que actúa degradando la proteína de fusión leucemia promielocítica/receptor alfa del ácido retinoico, la cual bloquea la maduración mieloide en el estadio de promielocito.

En la LPA de riesgo bajo-intermedio recién diagnosticada, en la terapia de inducción ATO se administra por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta lograr una remisión completa. Si no se alcanza la RC en 60 días, debe interrumpirse la administración de ATO. En la terapia de consolidación, ATO se administra por vía intravenosa a 0,15 mg/kg/día, 5 días a la semana. El tratamiento se debe continuar durante 4 semanas e interrumpirse otras 4 semanas, durante un total de 4 ciclos.

En la LPA recidivante o refractaria, en la terapia de inducción se debe administrar por vía intravenosa a una dosis fija de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta lograr la RC. En caso de no alcanzar la RC en 50 días, se debe interrumpir la administración de ATO. En la terapia de consolidación, el tratamiento debe iniciarse entre 3 a 4 semanas luego de finalizada la terapia de inducción. ATO se debe administrar por vía intravenosa a 0,15 mg/kg/día durante 25 dosis, 5 días a la semana, seguido de 2 días de descanso por 5 semanas (10,11).

## 3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible acerca de trióxido de arsénico (ATO) en leucemia promielocítica aguda en comparación con ácido transretinoico (ATRA) + quimioterapia (QT).

La pregunta guía de la búsqueda se presenta a continuación:



**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
≥ 16 años hasta 75 años con leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio y/o alto, recién diagnosticada y/o en recaída.	Inducción: -ATO + ATRA -ATO + ATRA + QT /TD (riesgo alto)  Consolidación: - ATO + ATRA (3-4 ciclos)	ATRA + QT	<u>Eficacia:</u> - Sobrevida global -Tasa de remisión hematológica completa -Sobrevida libre de eventos -Sobrevida libre de recaídas, duración de la hospitalización -Muerte -Muerte prematura -Incidencia acumulada de recaídas -Tasa de remisión molecular
			<u>Seguridad:</u> -EA severos (grado 3 o superior) -EA serios Tasa de incidencia acumulada de mielodisplasia o leucemia aguda mieloide secundarias
			Calidad de vida

**Abreviaturas:** ATO, trióxido de arsénico; ATRA, *all-trans retinoic acid*; QT, quimioterapia; EA, eventos adversos.

## 4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el procedimiento PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Epistemonikos. Se apuntó a la búsqueda de ECAs, metaanálisis y revisiones sistemáticas, a su vez revisiones Cochrane.

La misma fue efectuada por dos analistas en el mes de setiembre de 2024.

Se analizó el riesgo de sesgo de los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) con la herramienta Risk-of-bias 2 (RoB 2) (12), de los no aleatorizados con risk of bias in non-randomised studies of interventions (ROBINS-I) (13) y de las revisiones sistemáticas-metaanálisis mediante AMSTAR 2 (14).

Adicionalmente, se analizó el nivel de certeza de la evidencia de cada *outcome* mediante Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (15).

Se clasifica en 4 niveles:

- 1) **Alta certeza:** Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.
- 2) **Moderada certeza:** El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- 3) **Baja certeza:** El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.

- 4) **Muy baja certeza:** Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:

**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos

Base de datos	Términos de búsqueda ( <i>query</i> )   Filtros	Resultados
PubMed	"Arsenic trioxide" AND "promyelocytic leukemia"	51
Epistemonikos	"Arsenic trioxide" AND "promyelocytic leukemia"	59
Cochrane	"Arsenic trioxide" AND "promyelocytic leukemia"	1

## 5. RESULTADOS

A partir de la búsqueda se obtuvieron 111 resultados. De éstos, 20 resultados fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 91 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen, incluyéndose 25 publicaciones.

Tras la lectura a texto completo, se incluyeron 9 publicaciones correspondientes a 4 ensayos clínicos con 4 seguimientos para la síntesis de evidencia, los cuales evaluaron eficacia, seguridad y calidad de vida un metaanálisis. Cabe destacar que dos de estos ECAs formaban parte del metaanálisis (APL0406, AML17).

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

En [Tabla 3](#) se presentan los resúmenes de riesgo de sesgo de los ECAs evaluados con RoB 2.

Los diagramas *Forest Plot* del metaanálisis se presenta en las [Figura 2](#), [Figura 3](#), [Figura 4](#), [Figura 5](#), [Figura 6](#) y [Figura 7](#).

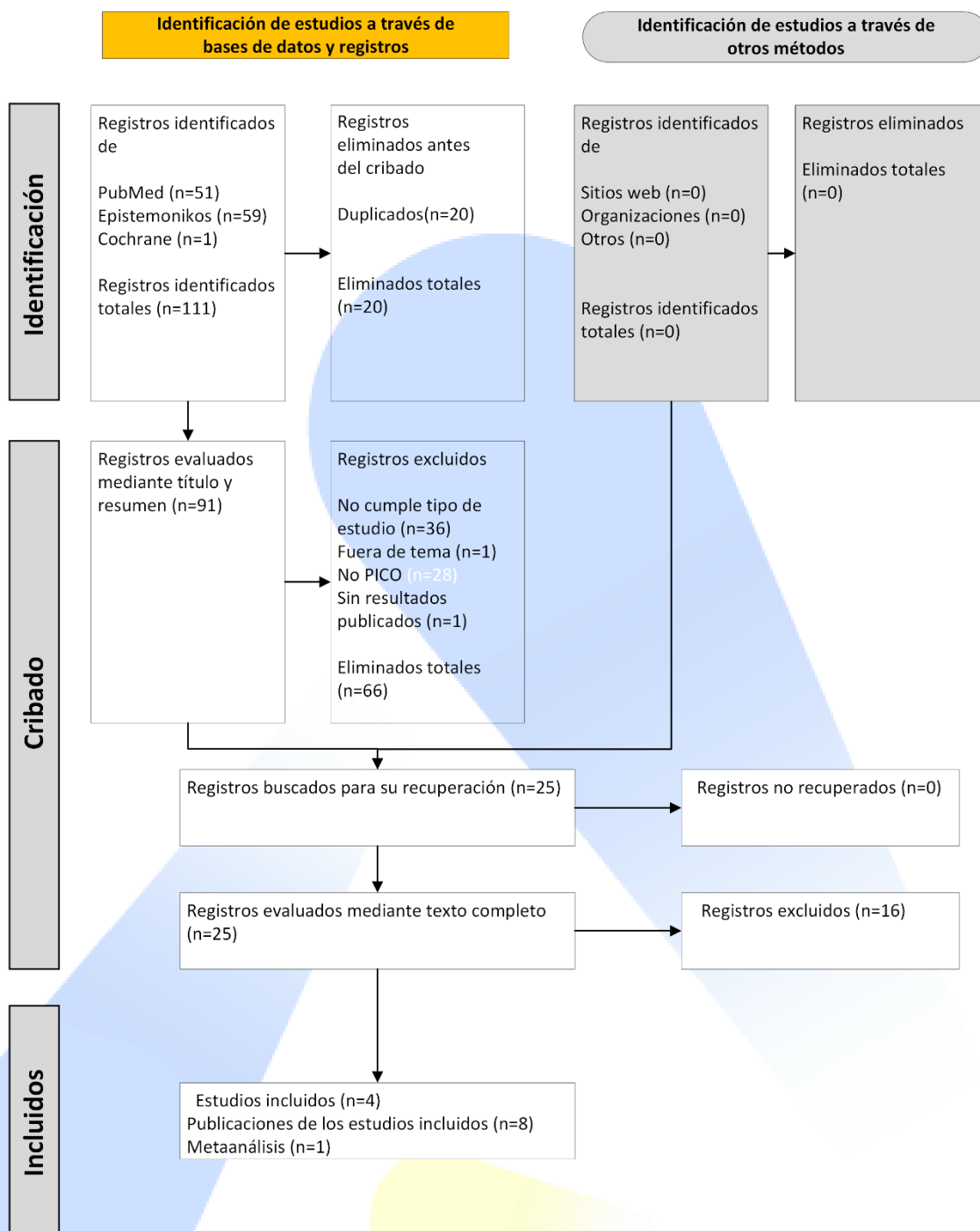


Figura 1. Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.



**Tabla 3.** Resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2.

Estudio		Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Ma, 2016 (Meta-análisis) (16)	Lo-Coco, 2013 (APL0406) (17)	Sobrevida libre de progresión	+	+	+	+	+	+
		Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
		Incidencia acumulada de recaída	+	+	+	+	+	+
	Burnett, 2015 (AML17) (18)	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
		Recaída hematológica	+	+	+	+	+	+
		Calidad de vida	+	+	+	+	+	+
		Seguridad	+	+	+	+	+	+
Chen, 2021 (APL2012) (19)		Diferencia de SLP	+	+	+	+	+	+
		Supervivencia global	+	+	+	+	+	+
		Incidencia acumulada de recaídas	+	+	+	+	+	+
		Seguridad	+	+	+	+	+	+
Cicconi, 2020 (20)		Sobrevida libre de eventos	+	+	+	+	+	+
Efficace, 2014 (21)		Calidad de vida	+	+	+	+	+	+
Efficace, 2021 (22)		Calidad de vida	+	+	+	+	+	+

**Abreviaturas:** D1, dominio de proceso de aleatorización; D2, dominio de desviaciones de las intervenciones previstas; D3, dominio de datos de resultados faltantes; D4, dominio medición del *outcome*; D5, dominio de selección del resultado informado.

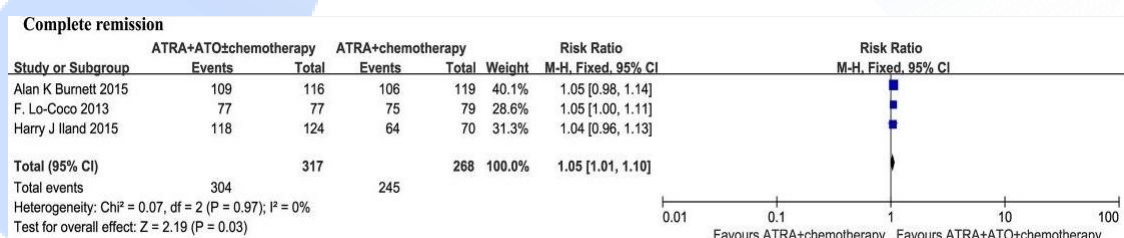
⊕ Bajo riesgo de sesgo; ⓘ Algunas consideraciones de riesgo de sesgo; ⊖ Alto riesgo de sesgo.

**Tabla 3.** Resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2. (Continuación).

Estudio	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Platzbecker, 2016 (APL0406, seguimiento) (23)	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
	Sobrevida libre de progresión	+	+	+	+	+	+
	Sobrevida libre de enfermedad	+	+	+	+	+	+
	incidencia acumulada de recaída	+	+	+	+	+	+
	Seguridad	+	+	+	+	+	+
Powell, 2010 (24)	Sobrevida libre de evento	+	+	+	+	+	+
	Sobrevida libre de enfermedad	+	+	+	+	+	+
	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+

**Abreviaturas:** D1, dominio de proceso de aleatorización; D2, dominio de desviaciones de las intervenciones previstas; D3, dominio de datos de resultados faltantes; D4, dominio medición del *outcome*; D5, dominio de selección del resultado informado.

● Bajo riesgo de sesgo; ● Algunas consideraciones de riesgo de sesgo; ● Alto riesgo de sesgo.



**Figura 2.** Forest plot de remisión completa.

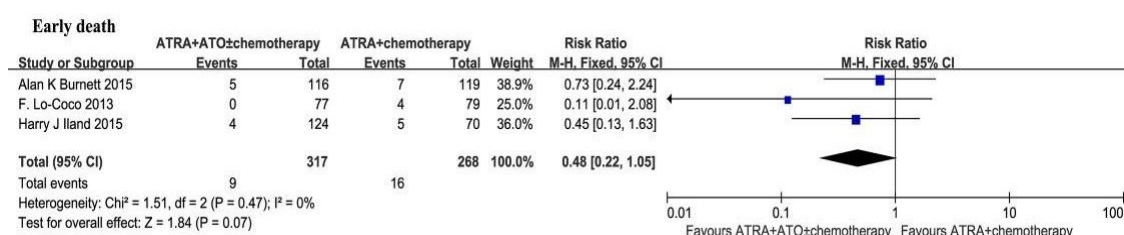


Figura 3. Forest plot de muerte prematura.

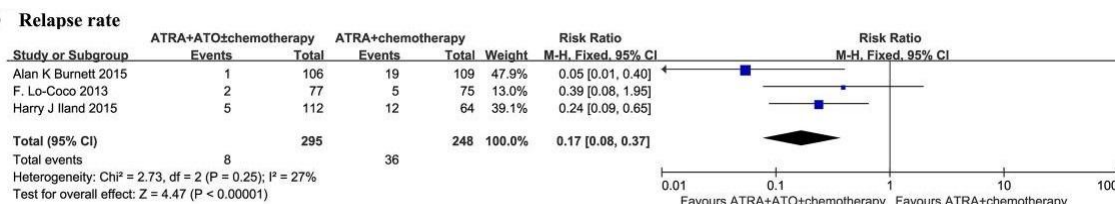


Figura 4. Forest plot de tasa de recaída.

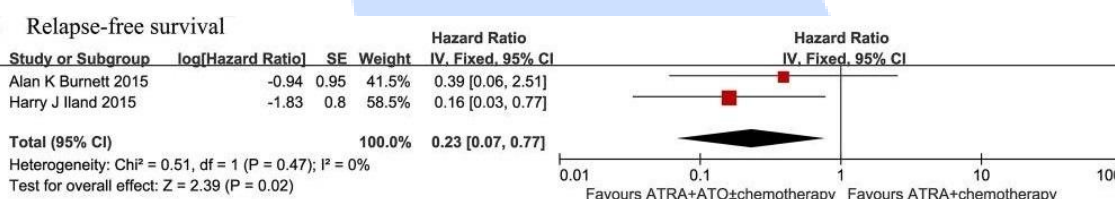


Figura 5. Forest plot de sobrevida libre de recaída.

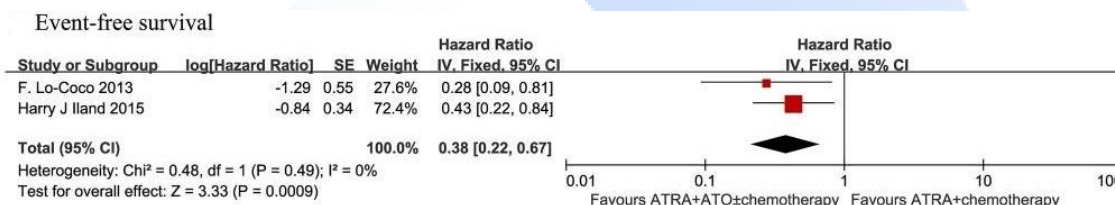


Figura 6. Forest plot de sobrevida libre de eventos.

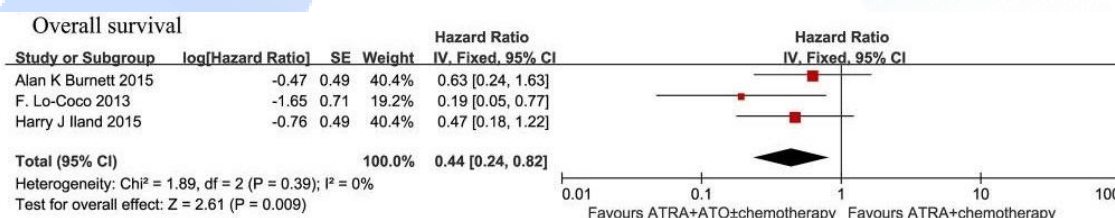


Figura 7. Forest plot de sobrevida global.



Tabla 4. ATO y ATRA comparado con ATRA y QT en leucemia promielocítica aguda.  
Metaanálisis: Ma, 2016. (16)

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio y/o alto, recién diagnosticada.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y QT.

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Eventos sobre total		Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT	
Remisión completa Nº de participantes: 585 (3)	<b>RR 1.05</b> (1.01, 1.10)	304/317	245/268	⊕⊕⊕⊕ Alta
Muerte prematura Nº de participantes: 585 (3)	<b>RR 0.48</b> (0.22, 1.05)	9/317	16/268	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>
Tasa de recaída Nº de participantes: 543 (3)	<b>RR 0.17</b> (0.08, 0.37)	8/295	36/248	⊕⊕⊕⊕ Alta
Supervivencia sin recaída Nº de participantes: 429 (2)	<b>HR 0.23</b> (0.07, 0.77)	-	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de eventos Nº de participantes: 391 (2)	<b>HR 0.38</b> (0.22, 0.67)	-	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
SG Nº de participantes: 585 (3)	<b>HR 0.44</b> (0.24, 0.82)	-	-	⊕⊕⊕⊕ Alta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; RR: Riesgo relativo; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; QT, quimioterapia.

a. Imprecisión (intervalo de confianza extenso).



Tabla 5. ECA APL0406 (17) (23) (Eficacia).

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y QT.

Desenlace Nº de participantes	Efecto relativo (IC95%)	Porcentaje, IC95% o eventos		Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT	
Sobrevida global (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>99%</b> 96.0, 100.0	<b>91%</b> 85.0, 97.0	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida global (50 meses) Nº de participantes: 266	-	<b>99.2%</b> 97.7, 100.0	<b>92.6%</b> 87.9, 97.5	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de enfermedad (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>97%</b> 94.0, 100.0	<b>90%</b> 84.0, 97.0	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de enfermedad (50 meses) Nº de participantes: 266	-	<b>97.3%</b> 94.3, 100.0	<b>82.6%</b> 75.6, 90.3	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de enfermedad (72 meses) Nº de participantes: 234	-	<b>96.6%</b> 93.4, 99.9	<b>79.8%</b> 72.7, 87.6	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de eventos (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>98.3%</b> 95.9, 100.0	<b>86.8%</b> 81.1, 92.8	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de eventos (50 meses) Nº de participantes: 266	-	<b>97.3%</b> 94.3, 100.0	<b>80%</b> 72.9, 88.0	⊕⊕⊕⊕ Alta
Incidencia acumulada de recaída (2 años) Nº de participantes: 156	-	<b>1%</b> 0.0, 4.0	<b>6%</b> 0.0, 11.0	⊕⊕⊕⊕ Alta
Incidencia acumulada de recaída (50 meses) Nº de participantes: 266	-	<b>1.9%</b> 0, 4.5	<b>13.9%</b> 7.1, 20.6	⊕⊕⊕⊕ Alta
Incidencia acumulada de recaída (72 meses) Nº de participantes: 234	-	<b>1.7%</b> 0.0, 4.0	<b>15.5%</b> 9.0, 22.0	⊕⊕⊕⊕ Alta

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**IC:** Intervalo de confianza; **ATO**, trióxido de arsénico; **ATRA**, ácido transretinoico; **QT**, quimioterapia.



Tabla 6. ECA APL0406 (17) (23) (Seguridad).

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y QT.

Desenlace Nº de participantes	Efecto relativo (IC95%)	Porcentaje, IC95% o eventos		Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT	
Fiebre de origen desconocido y episodios infecciosos (2 años)	-	26	59	⊕⊕⊕⊕ Alta
Efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 (2 años) Nº de participantes: 137	-	63%	6%	⊕⊕⊕⊕ Alta
Efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 (50 meses) Nº de participantes: 266 Inducción	-	40%	3%	⊕⊕⊕⊕ Alta
Prolongación de complicaciones relacionadas con la terapia (50 meses) Nº de participantes: 266 Inducción	-	8.5%	0.7%	⊕⊕⊕⊕ Alta
Efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 (50 meses) Nº de participantes: 266 Primera consolidación	-	4%	0.7%	⊕⊕⊕⊕ Alta
Prolongación de complicaciones relacionadas con la terapia (50 meses) Nº de participantes: 266 Primera consolidación	-	2%	0%	⊕⊕⊕⊕ Alta
Efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 (50 meses) Nº de participantes: 266 Segunda consolidación	-	0.8%	0%	⊕⊕⊕⊕ Alta
Prolongación de complicaciones relacionadas con la terapia (50 meses) Nº de participantes: 266 Segunda consolidación	-	2%	0%	⊕⊕⊕⊕ Alta
Efectos tóxicos hepáticos de grado 3 o 4 (50 meses) Nº de participantes: 266 Tercer consolidación	-	0%	0%	⊕⊕⊕⊕ Alta
Prolongación de complicaciones relacionadas con la terapia (50 meses) Nº de participantes: 266 Tercer consolidación	-	1.5%	0%	⊕⊕⊕⊕ Alta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; QT, quimioterapia.



Tabla 7. ECA APL0406 (21) (22) (Calidad de vida).

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y QT.

Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core 30 (EORTC QLQ-C30).

Desenlace Nº de participantes	Efecto relativo (IC95%)	Puntuación media (DE)		Diferencia (IC95%)	Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT		
Estado de salud global/QoL Luego de inducción Nº de participantes: 162 60 días desde el inicio de la terapia de inducción	-	67.2 (21.8)	64.7 (24.1)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Estado de salud global/QoL Luego de tercera consolidación Nº de participantes: 162 225 días de inicio de la consolidación	-	72.7 (22.4)	72.9 (23.4)	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Estado de salud global/QoL Nº de participantes: 162 (2 años)	-	-	-	6.1 (-1.4, 13.5)	⊕⊕⊕⊕ Alta

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**IC:** Intervalo de confianza; **ATO**, trióxido de arsénico; **ATRA**, ácido transretinoico; **QT**, quimioterapia; **QoL**, *Quality of life*.





Tabla 8. ECA APL2012 (19) (Eficacia).

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y antraciclina.

Desenlace/Riesgo Nº de participantes: 755	Efecto relativo (IC95%)	Porcentaje, IC95%		Certeza
		ATO + ATRA	ATRA + QT	
Sobrevida libre de enfermedad (3 años) Riesgo bajo e intermedio	0.57 (0.22, 1.44)	98.1 (96.4, 99.8)	96.0 (93.7, 98.5)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>
Sobrevida libre de enfermedad (3 años) Riesgo alto	0.52 (0.22, 1.24)	93.2 (88.7, 97.9)	87.4 (81.5, 93.8)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>
Sobrevida libre de enfermedad (7 años) Riesgo bajo e intermedio	0.57 (0.22, 1.44)	96.9 (94.5, 99.2)	94.8 (91.9, 97.8)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>
Sobrevida libre de enfermedad (7 años) Riesgo alto	0.52 (0.22, 1.24)	93.2 (88.7, 97.9)	87.4 (81.5, 93.8)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>
Sobrevida global (7 años) Riesgo bajo e intermedio	0.98 (0.25, 3.92)	97.9 (95.9, 100)	98.0 (96.0, 100)	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>a</sup>
Sobrevida global (7 años) Riesgo alto	1.11 (0.34, 3.64)	94.5 (90.3, 98.9)	95.3 (91.3, 99.4)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Incidencia acumulada de recaída (7 años) Riesgo bajo e intermedio	0.18 (0.04, 0.81)	0.82 (0.25, 2.68)	4.52 (2.24, 9.07)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Incidencia acumulada de recaída (7 años) Riesgo alto	0.50 (0.19, 1.35)	5.1 (2.5, 10.4)	9.9 (6.1, 16.1)	⊕⊕⊕⊕ Alta

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido transretinoico; QT, quimioterapia.

a. Imprecisión (intervalo de confianza extenso).



Tabla 9. ECA APL2012 (19) (Seguridad, toxicidad hematológica)

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda en consolidación

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y antraciclina.

Desenlace/Riesgo No de participantes: 755	Primera consolidación Porcentaje, IC95%			Segunda consolidación Porcentaje, IC95%			Tercera consolidación Porcentaje, IC95%			Certeza
	ATO + ATRA	ATRA + QT	P	ATO + ATRA	ATRA + QT	P	ATO + ATRA	ATRA + QT	P	
Neutropenia Riesgo LPA bajo	28/78 (35,9)	35/38 (92,1)	<0,0001	15/75 (20,0)	33/38 (86,8)	<0,0 001	N/A	N/A	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Neutropenia Riesgo LPA Intermedio	53/145 (36,6)	79/85 (92,9)	<0,0001	34/132 (25,8)	70/78 (89,7)	<0,0 001	27/112 (24,1)	N/A	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Neutropenia Riesgo LPA Alto	106/111 (95,5)	90/90 (100)	0,113	99/106 (93,4)	91/91 (100)	0,03 5	28/95 (29,5)	84/88 (95,5)	<0,0001	⊕⊕⊕⊕ Alta
Trombocitopenia Riesgo LPA Bajo	0/78	22/38 (57,9)	<0,0001	1/75 (1,3)	25/38 (65,8)	<0,0 001	N/A	N/A	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Trombocitopenia Riesgo LPA Intermedio	1/145 (0,7)	42/85 (49,4)	<0,0001	5/132 (3,8)	51/78 (65,4)	<0,0 001	3/112 (2,7)	N/A	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Trombocitopenia Riesgo LPA Alto	21/109 (19,3)	52/89 (58,4)	<0,0001	24/106 (22,6)	39/91 (42,9)	0,00 2	3/95 (3,2)	50/89 (56,2)	<0,0001	⊕⊕⊕⊕ Alta
Infección Riesgo LPA Bajo	11/78 (14,1)	12/39 (30,8)	0,032	4/76 (5,3)	12/39 (30,8)	<0,0 001	N/A	N/A	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Infección Riesgo LPA Intermedio	15/145 (10,3)	23/87 (26,4)	0,001	14/133 (10,5)	18/78 (23,1)	0,01 4	5/112 (4,5)	N/A	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Infección Riesgo LPA Alto	25/110 (22,7)	43/90 (47,8)	<0,0001	29/106 (27,4)	42/93 (45,2)	0,00 9	5/95 (5,3)	35/88 (39,8)	<0,0001	⊕⊕⊕⊕ Alta
Neutropenia febril Riesgo LPA Bajo	3/78 (3,8)	9/37 (24,3)	0,002	1/75 (1,3)	15/36 (41,7)	<0,0 001	N/A	N/A	-	⊕⊕⊕⊕ Alta
Neutropenia febril Intermedio	6/145 (4,1)	23/86 (26,7)	<0,0001	7/133 (5,3)	23/78 (29,5)	<0,0 001	6/112 (5,4)	N/A	N/A	⊕⊕⊕⊕ Alta
Neutropenia febril Alto	21/109 (19,3)	52/89 (58,4)	<0,0001	24/106 (22,6)	39/91 (42,9)	0,00 2	3/95 (3,2)	50/89 (56,2)	<0,0001	⊕⊕⊕⊕ Alta

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**IC:** Intervalo de confianza; **ATO**, trióxido de arsénico; **ATRA**, ácido transretinoico; **QT**, quimioterapia; **LPA**, Leucemia promielocítica aguda.



Tabla 10. ECA Powell, 2010 (24) (Eficacia).

**Participantes:** leucemia promielocítica aguda en consolidación.

**Intervención:** ATO y ATRA.

**Comparación:** ATRA y antraciclina.

Desenlace/Riesgo	Eventos / N			Certeza
	ATO + ATRA	ATRA + QT	Log rang P	
Sobrevida libre de eventos N° de participantes: 481	51/244	97/237	<0.0001	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de eventos por riesgo bajo-intermedio N° de participantes: 368	31/189	59/179	0.0003	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de eventos por riesgo alto N° de participantes: 113	20/55	38/58	0.015	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de enfermedad global N° de participantes: 424	22/213	72/211	<0.0001	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de enfermedad de riesgo bajo-intermedio N° de participantes: 335	16/172	44/163	<0.0001	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida libre de enfermedad de riesgo Alto N° de participantes: 89	6/41	28/48	<0.0001	⊕⊕⊕⊕ Alta
Sobrevida global (3 años) N° de participantes: 479	38/243	54/236	0.059	⊕⊕⊕⊕ Alta

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**IC:** Intervalo de confianza; **ATO**, trióxido de arsénico; **ATRA**, ácido transretinoico; **QT**, quimioterapia.

**Ma, 2016 (16)**

Revisión sistemática-metaanálisis que evaluó la eficacia de ATRA más ATO vs. ATRA más quimioterapia para pacientes con leucemia promielocítica aguda. Se realizaron búsquedas sistemáticas en bases de datos electrónicas biomédicas y actas de congresos hasta febrero de 2016 (PubMed, Web of Science, Cochrane Library y los resúmenes de la Sociedad Estadounidense de Hematología). Dos revisores evaluaron de forma independiente todos los estudios en cuanto a relevancia y validez.

Los estudios incluidos en el metaanálisis fueron Lo-Coco et al 2013 (17), Burnett et al 2015 (18) y Iland et al 2015 (25) (estudio no aleatorizado), dichos estudios comparaban ATRA más ATO vs. ATRA más quimioterapia en la terapia de inducción y consolidación en pacientes con leucemia promielocítica aguda. El tiempo medio de seguimiento fue de 30,5 a 50,4 meses en los tres ensayos.

Para el presente informe se la analizó críticamente mediante la herramienta AMSTAR 2, la cual evidenció que su calidad es alta. El riesgo de sesgo de los estudios Burnett y Lo-Coco se evaluó por los analistas utilizando RoB2. Los dos estudios presentaron un riesgo bajo de sesgo. El riesgo de sesgo del estudio Iland se evaluó con la herramienta ROBINS por medio de los analistas, presentando un riesgo moderado.

El metaanálisis se llevó a cabo utilizando el software Review Manager 5.3 (RevMan 5.31, Nordic Cochrane Center y Copenhagen, Dinamarca) para realizar el análisis estadístico. Se presentan en gráficos *forest plot* los resultados del propio metaanálisis.

Los *outcomes* de eficacia evaluados fueron sobrevida libre de eventos, sobrevida global, tasa de remisión completa y mortalidad temprana, tasa de recaída y supervivencia libre de recaídas. Se reportan los *outcomes* en la [figura 2, 3, 4, 5, 6 y 7](#) y [tabla 4](#) con su respectiva evaluación GRADE.

**Efficace, 2021 (22)**

Estudio que presenta resultados de calidad de vida relacionada con la salud entre los pacientes que anteriormente habían sido asignados a cualquiera de los grupos de tratamiento en el ensayo **Lo-Coco, 2013** (17), multicéntrico, abierto, de no inferioridad, que evaluó el ATO + ATRA versus ATRA combinado con quimioterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda.

El *outcome* evaluado en este estudio de subgrupos fue la calidad de vida relacionada con la salud, se utilizó para medirla el cuestionario The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core30 (EORTC QLQ-C30) (versión 3) y también se utilizó el cuestionario EORTC Quality of Life Questionnaire Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic 20 (QLQ-CIPN20).

Los resultados de los *outcomes* se reportan en la [tabla 7](#). Mediante el análisis con la herramienta RoB-2, se determinó que los *outcomes* de este estudio presentan riesgo de sesgo bajo. La certeza en la evidencia de dichos *outcomes* evaluada mediante la metodología GRADE se demuestra en la [tabla 7](#).

#### **Chen, 2021 (19)**

Ensayo clínico fase 4, multicéntrico, de no inferioridad, que evaluó si la quimioterapia podría ser reemplazada por ATO en pacientes con leucemia promielocítica aguda estratificados según niveles de riesgo. Después de lograr la remisión completa con la terapia de inducción basada en ATRA-ATO, los pacientes se aleatorizaron 1:1 en grupos de ATO y no ATO para la consolidación: ATRA-ATO vs. ATRA-antraciclina para pacientes de riesgo bajo/intermedio, o ATRA-ATO-antraciclina vs. ATRA-antraciclina-citarabina para pacientes de riesgo alto.

Se incluyeron 855 pacientes, de los cuales 8 se perdieron del seguimiento sin ninguna información sobre la respuesta a la inducción de la remisión, 34 murieron durante la inducción. De los 813 participantes que alcanzaron la remisión completa hematológica, 10 se perdieron del seguimiento, 27 retiraron el consentimiento y 14 pacientes de riesgo intermedio cuyo recuento de leucocitos fue consistentemente inferior a  $10 \times 10^9/L$  durante la terapia de inducción no fueron asignados al grupo ATO o no ATO según el protocolo (excluidos del análisis por intención de tratar) pero recibieron la misma terapia de consolidación que el grupo ATO. Por lo tanto 762 pacientes fueron randomizados al grupo ATO (n=387) y no ATO (n=375), de estos 4 en el grupo ATO y 2 del grupo no ATO retiraron el consentimiento y a 1 del grupo ATO se le diagnosticó infiltración del sistema nervioso central y no recibió tratamiento. Como resultado, el análisis ITT incluyó un total de 755 pacientes aleatorizados (382 en el grupo ATO frente a 373 en el grupo no ATO) que cumplieron con al menos un ciclo de terapia de consolidación.

La mediana de seguimiento fue de 54,9 meses, y 658 de 755 pacientes pudieron ser evaluados a los 3 años.

El *outcome* primario del estudio fue evaluar la sobrevida libre de enfermedad (SSE) a 3 años mediante un margen de no inferioridad de -5%. Como *outcomes* secundarios se evaluó la sobrevida global a los 7 años, la incidencia de recaída a los 7 años y seguridad. Los resultados de los *outcomes* se reportan en la [tabla 3](#).

Mediante el análisis con la herramienta RoB 2, se determinó que los *outcomes* del estudio presentan un bajo riesgo de sesgo.

La certeza de la evidencia evaluada con el sistema GRADE fue moderada, como se muestra en la [tabla 8 y 9](#).

**Burnett, 2015 (18)**

Ensayo clínico fase 3, abierto, multicéntrico, de no inferioridad, que evaluó ATRA y trióxido de arsénico vs. ATRA e idarubicina en participantes con leucemia promielocítica aguda y alto riesgo de síndrome mielodisplásico. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 119 participantes en el grupo ATRA + idarubicina y 116 participantes en el grupo ATRA + trióxido de arsénico. La mediana de seguimiento general del ensayo fue de 30,5 meses. No se presentan pérdidas en el seguimiento de los pacientes.

El *outcome* primario de este estudio fue calidad de vida según el estado de salud global QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), dicho *outcome* se analizó mediante un análisis de medidas repetidas de modelos multinivel. Se utilizaron pruebas de Mantel Haenszel, para obtener los *odds ratios* de Peto y los IC del 95%. Para analizar las variables continuas o de escala, se utilizaron pruebas de suma de rangos de Wilcoxon, y para los resultados de tiempo hasta el evento (incluida la mortalidad a los 30 y 60 días) pruebas de rangos logarítmicos y curvas de incidencia acumulada o de Kaplan-Meier. Los *outcomes* secundarios fueron sobrevida global, sobrevida libre de eventos y sobrevida libre de recaída, incidencia de recaída, muerte sin recaída y síndrome mielodisplásico relacionado con el tratamiento o leucemia mieloide aguda. Todos los análisis fueron realizados por intención de tratar, todos los pacientes asignados aleatoriamente fueron tomados en cuenta a la hora de analizar los resultados. Los resultados de los *outcomes* se reportan en la [tabla 4](#).

Mediante el análisis con la herramienta RoB 2, se determinó que los *outcomes* del estudio presentan un bajo riesgo de sesgo.

La certeza de la evidencia evaluada con el sistema GRADE fue alta, como se demuestra en la [tabla 4](#).

**Lo-Coco, 2013 (17)**

Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, abierto, de no inferioridad, que evaluó el ácido transretinoico (ATRA) combinado con trióxido de arsénico versus ATRA combinado con quimioterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda.

La aleatorización fue 1:1, incluyendo 77 participantes en el grupo intervención y 79 participantes en el grupo control.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos tratamientos: el primero consistía en ATRA combinado con trióxido de arsénico tanto para la fase de inducción como de consolidación; el segundo incluía una terapia estándar de inducción con ATRA e idarubicina, seguida de tres ciclos de consolidación con ATRA y quimioterapia, y finalmente una fase de mantenimiento con dosis bajas de quimioterapia y ATRA. La mediana de seguimiento fue de 34,4 meses.

El *outcome* primario de este estudio fue la sobrevida libre de eventos a los 2 años después del diagnóstico. Los *outcomes* secundarios fueron la tasa de remisión

hematológica completa después de la inducción, la sobrevida global, la incidencia acumulada de recaídas, los efectos tóxicos y la cinética de la enfermedad residual mínima. Todos los análisis se basaron en la intención de tratar. Los resultados de los *outcomes* se reportan en las [tablas 5 y 6](#).

Luego de analizar el riesgo de sesgo con la herramienta RoB 2, se concluye que los *outcomes* de eficacia de este estudio presentan un riesgo de sesgo bajo.

La certeza de la evidencia evaluada con el sistema GRADE fue alta, como se demuestra en las [tabla 5 y 6](#).

#### **Efficace, 2014 (21)**

Estudio de subgrupos del ensayo clínico **Lo-coco, 2013**, multicéntrico, abierto, de no inferioridad, que evaluó ATRA combinado con ATO versus ATRA combinado con quimioterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda.

El *outcome* evaluado en este estudio de subgrupos fue la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL), que fue un objetivo secundario del ensayo clínico antes mencionado. Para medir la HRQOL, se utilizó el cuestionario *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core30 (EORTC QLQ-C30) (version 3)*, aplicándose al final de la terapia de inducción y tras la terapia de consolidación. Este cuestionario validado consta de cinco escalas de funcionamiento (físico, rol, emocional, cognitivo y social), tres escalas de síntomas (fatiga, náuseas/vómitos y dolor), seis escalas de ítems individuales (disnea, trastornos del sueño, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea e impacto económico), y una escala de calidad de vida global. Sin embargo, el impacto económico no fue evaluado en este análisis. El resultado del *outcome* se reporta en la [tabla 7](#).

Los análisis incluyeron a los 156 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento.

Mediante el análisis con la herramienta RoB 2, se determinó que el *outcome* del análisis de subgrupo del estudio presenta un bajo riesgo de sesgo.

Para evaluar la certeza de la evidencia, los revisores se basaron en el sistema GRADE, donde para dicho *outcome* la certeza de la evidencia fue alta, como se muestra en la [tabla 7](#).

#### **Platzbecker, 2017 (23)**

Estudio de seguimiento del ensayo clínico **Lo-coco, 2013**, multicéntrico, abierto, de no inferioridad, que evaluó ATRA combinado con ATO versus ATRA combinado con quimioterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda.

Este estudio presentó los *outcomes* después de un seguimiento medio de 40,6 meses. Los resultados de los *outcomes* se reportan en las [tablas 5 y 6](#).



Mediante el análisis con la herramienta RoB 2, se determinó que los *outcomes* de este seguimiento presentan un bajo riesgo de sesgo.

La certeza de la evidencia para dicho *outcomes*, según el sistema GRADE, fue alta, como se observa en las [tablas 5 y 6](#).

#### **Cicconi, 2020 (20)**

Estudio de seguimiento del ensayo clínico **Lo-coco, 2013**, multicéntrico, abierto, de no inferioridad, que evaluó ATRA combinado con ATO versus ATRA combinado con quimioterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda.

Este estudio presentó los *outcomes* después de un seguimiento medio de 66,4 meses. Los resultados se reportan en la [tablas 5 y 6](#).

Mediante el análisis con la herramienta RoB 2, se determinó que los *outcomes* de este estudio de seguimiento presentan un bajo riesgo de sesgo.

De acuerdo con el sistema GRADE para dichos *outcomes* la certeza de la evidencia fue alta, como se observa en las [tablas 5 y 6](#).

#### **Powell, 2010 (24)**

Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, de etiqueta abierta de no inferioridad, que evaluó ATRA y quimioterapia combinada con trióxido de arsénico vs. ATRA y quimioterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda que no han sido tratados previamente.

Los pacientes fueron asignados al azar al inicio del estudio a un régimen de inducción estándar, y seguido de dos ciclos de terapia de consolidación estándar con o sin dos ciclos de 25 días de consolidación con ATO administrados inmediatamente después de la inducción y antes de la consolidación.

La terapia de inducción de la remisión utilizó ATRA oral (45 mg/m<sup>2</sup>/día) comenzando el día 1 y continuando hasta la remisión completa o el día 90, citarabina (200 mg/m<sup>2</sup> diarios IV durante 7 días) los días 3 a 9 y daunorrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> IV diaria durante 4 días) los días 3 a 6.

La terapia de consolidación para ambos grupos de estudio comenzó entre 2 y 4 semanas después de lograr la remisión hematológica. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de investigación recibieron dos ciclos de 25 días de trióxido de arsénico (0,15 mg/kg diarios IV durante 5 días a la semana durante 5 semanas) con un intervalo de 2 semanas entre ciclos. Todos los pacientes recibieron una consolidación estándar con 2 ciclos de ATRA (45 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 7 días) más daunorrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> IV diariamente durante los primeros 3 días). Se incluyeron 481 pacientes en el estudio, 244 participantes en el grupo con ATO y 237 participantes en el grupo sin ATO.

La mediana y la máxima duración del seguimiento de los pacientes fue de 54 meses y 102 meses, respectivamente. Diecinueve pacientes (8%) de cada grupo murieron durante la inducción. Se informó de leucemia persistente en un paciente del grupo

estándar y en tres del grupo ATO. Cuatro y tres pacientes, respectivamente, no tenían datos suficientes para evaluar la respuesta. Ningún paciente murió en la etapa de consolidación. Durante la etapa de consolidación se perdieron en seguimiento 19 pacientes en el grupo control y 30 en el grupo ATO sin razones reportadas.

El *outcome* primario de este estudio fue sobrevida libre de eventos (SLE), definido como el tiempo transcurrido desde el ingreso al estudio hasta el primer evento, un evento se definió como la imposibilidad de lograr una respuesta completa, la recaída después de lograr una respuesta completa o la muerte.

Los *outcomes* secundarios fueron sobrevida libre de enfermedad (DFS), definida como el tiempo transcurrido desde la obtención de la respuesta completa hasta la recaída o la muerte; la sobrevida global (SG) definida como el tiempo transcurrido desde el ingreso del estudio hasta la muerte. Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para comparar la SLE, la DFS y la SG a los 3 años. Todos los análisis se basaron en la intención de tratar e incluyeron a todos los pacientes que tenían un diagnóstico confirmado de LPA y cualquier dato disponible, independientemente de la cantidad de terapia recibida o el cumplimiento del protocolo de terapia y seguimiento. Los resultados de los *outcomes* se reportan en la [tabla 10](#).

Luego de analizar el riesgo de sesgo con la herramienta RoB 2, se concluye que los *outcomes* de eficacia de este estudio presentan un bajo riesgo de sesgo.

La certeza de la evidencia evaluada con el sistema GRADE fue alta, como se demuestra en la [tabla 10](#).

## 6. EVIDENCIA ACTUAL

A partir de la búsqueda realizada se detectaron 111 resultados. De estos, se seleccionaron 9 publicaciones por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales correspondían a 4 ensayos clínicos con 4 seguimientos para la síntesis de evidencia, donde se evaluó eficacia, seguridad y calidad de vida, y un metaanálisis.

La calidad de la revisión sistemática-metaanálisis se valoró mediante la herramienta AMSTAR 2, y se consideró como críticamente baja.

En su mayoría los *outcomes* reportados en los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo, a excepción de los *outcomes* del ensayo no aleatorizado Iland et al, 2015 en el metaanálisis, y el estudio realizado por MA et al., 2016 cuyo riesgo de sesgo fue moderado.

El nivel de certeza de la evidencia fue evaluado mediante GRADE. Con respecto al metaanálisis el nivel de certeza fue alta para todos los *outcomes* excepto muerte prematura el cual es moderado. Para APL0406 el nivel de certeza de evidencia fue alto en todos sus *outcomes*. Con respecto al APL2012, el nivel de certeza de la evidencia fue alta para sobrevida global en pacientes de riesgo alto y para la incidencia acumulada de



recaída a los 7 años en todos los niveles de riesgo y también en los *outcomes* de seguridad por toxicidad hematológica. Sin embargo, la certeza fue moderada para sobrevida libre de enfermedad en todos los niveles de riesgo a los 3 y 7 años. Por último, en el ECA Powell et al., 2010 todos sus *outcomes* presentaron un nivel de certeza de la evidencia alta.



## 7. REFERENCIAS

1. The Leukemia & Lymphoma Society. Información sobre la leucemia promielocítica aguda. N.º 26-S. 2021.
2. Iyer SG, Elias L, Stanchina M and Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. *Front. Oncol.* ; 12:1062524.
3. Farreras, Rozman. Medicina interna, XVII edición; 2016.
4. Leukemia and Lymphoma Society. Información sobre la leucemia promielocítica aguda. [Online]; 2015. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/Spanish\\_APL\\_Fact%20Sheet\\_12\\_15.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/Spanish_APL_Fact%20Sheet_12_15.pdf).
5. Orphanet. Leucemia promielocítica aguda. [Online]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>.
6. Sociedad de Hematología del Uruguay. Registro nacional de leucemias agudas. [Online]; 2021. Disponible en: [https://www.shu.com.uy/info\\_util\\_registro\\_leucemias.html](https://www.shu.com.uy/info_util_registro_leucemias.html).
7. Sociedad de Hematología del Uruguay. Guías terapéuticas. [Online]. Disponible en: [https://www.shu.com.uy/enlaces\\_guias\\_terapeuticas.html](https://www.shu.com.uy/enlaces_guias_terapeuticas.html).
8. American Cancer Society. Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (APL). [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/leucemia-m3.html>.
9. Hessenauer M, Farhadfar N, Gangat N. Incidence and Management of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*. 2016; 28 (22): 5179.
10. Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica trióxido de arsénico accord 1mg/ml concentrado para solución para perfusión. [Online]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191398003/FT\\_1191398003%E2%80%A6](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191398003/FT_1191398003%E2%80%A6)  
[6](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191398003/FT_1191398003%E2%80%A6).
11. Vademecum. Trióxido de arsénico (L01XX27). [Online]; 2020. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-trioxido-de+arsenico-l01xx27-us>.
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

13. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
14. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
15. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. [Online].; Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Acceso 24 de junio de 2024. Disponible en: <https://guidelinedevelopment.org/handbook>.
16. Ma Y, Liu L, Jin J, Lou Y. All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0158760. doi: 10.1371/journal.pone.0158760.
17. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Simona Iacobelli, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1300874.
18. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1295-305. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.
19. Chen L, Zhu H-M, Li Y, Liu QF, Hu Y, Zhou J-F, et al. Arsenic trioxide replacing or reducing chemotherapy in consolidation therapy for acute promyelocytic leukemia (APL2012 trial). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 9;118(6):e2020382118. doi: 10.1073/pnas.2020382118.
20. Cicconi L, Platzbecker U, Avvisati G, Paoloni F, Thiede C, Vignetti M, et al. Long-term results of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: update of the APL0406 Italian-German randomized trial. *Leukemia*. 2020 Mar;34(3):914-918. doi: 10.1038/s41375-019-0589-3.
21. Efficace F, Mandelli F, Avvisati G, Cottone F, Ferrara F, Di Bona E, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3406-12. doi: 10.1200/JCO.2014.55.3453.

22. Efficace F, Platzbecker U, Breccia M, Cottone F, Carluccio P, Salutari P, et al. Long-term quality of life of patients with acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide vs chemotherapy. *Blood Adv.* 2021 Nov 9;5(21):4370-4379. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004649.
23. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, et al. 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. *J Clin Oncol.* 2017 Feb 20;35(6):605-612. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1982.
24. Powell BL, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman CL, Stone RM, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood.* 2010 Nov 11;116(19):3751-7. doi: 10.1182/blood-2010-02-269621.
25. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood.* 2012 Aug 23;120(8):1570-80; quiz 1752. doi: 10.1182/blood-2012-02-410746.



# **Uso de trióxido de arsénico en leucemia promielocítica aguda**

**Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas**

**IREE 2024-025**



## RESUMEN

### Introducción

La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de leucemia mieloide aguda con alteraciones genéticas recurrentes, resultando en la indiferenciación de células promielocíticas. Este subtipo de leucemia representa 10% a 15% de los casos de LMA. En Uruguay en 2021, la incidencia de la leucemia mieloide aguda fue 3,3/100.000 individuos, no obstante, no se dispone de datos epidemiológicos específicos para la leucemia promielocítica aguda. Esta enfermedad se clasifica en dos categorías de riesgo de recaída: bajo/intermedio y alto, lo cual condiciona la estrategia terapéutica a seguir. El tratamiento consiste en ácido transretinoico, el cual se asocia con trióxido de arsénico o con tratamiento dirigido (gemtuzumab ozogamicin), pudiendo también combinarse con quimioterapia.

### Objetivo

Buscar estudios de evaluaciones económicas sobre el uso de trióxido de arsénico en pacientes de 16 a 75 años con leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo-intermedio y/o alto, de diagnóstico reciente y/o en recaída en comparación con ácido all-trans retinoico + quimioterapia y sintetizar de manera sistemática los hallazgos para su valoración. Revisar la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Uruguay, en Latinoamérica y en otros sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

### Metodología

Se realizó una búsqueda según el PR0204.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos: PubMed, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database*, *National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* y agencias de evaluación de tecnología sanitaria de referencia. Se analizó la validez de los estudios incluidos según el procedimiento de Análisis Crítico PR0205.1 y se estimó de la calidad y transferibilidad de la evidencia.

Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo.

### Resultados

A partir de la búsqueda realizada se encontraron 33 resultados. De estos, se seleccionaron 5 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales corresponden a 4 análisis de costo efectividad y 1 de impacto presupuestal. Se analizó la calidad metodológica y transferibilidad de los estudios y 1 resultó de muy alta calidad, 2 de calidad alta y 1 fue excluido por baja calidad. Se resalta que 2 de los 3 estudios no superaron alguno de los factores críticos y se les calificó



directamente como no transferibles. El estudio restante, presentó un índice de transferibilidad general alto. Con respecto a las políticas de cobertura únicamente Brasil, Canadá, España, Reino Unido y Francia presentan información relacionada al uso de trióxido de arsénico en leucemia promielocítica aguda.

### **Conclusiones**

En términos generales, la evidencia relevada posiciona al uso de trióxido de arsénico en el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda como una intervención costo efectiva. Sin embargo, esto debe ser tomado con cautela, ya que, al tratarse de estudios con diferentes poblaciones, situación socioeconómica, organización del sistema de salud, margen de utilidad, umbral de disposición a pagar, fuentes de costos y efectividad, deben considerarse estas limitaciones al momento de la extrapolación de dichos resultados en la población y el Sistema de Salud de Uruguay.

## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por presentar una proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide, las cuales desplazan las células normales, generando como consecuencia una insuficiencia medular. Clínicamente se manifiesta por repercusión del estado general, fiebre (30-80% de los casos), manifestaciones hemorrágicas cutaneomucosas (40% de los casos), así como hepatomegalia o esplenomegalia (33% de los casos).

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de LMA en la que existe una translocación entre los cromosomas 15 y 17, generando un gen de fusión denominado PML/RAR, que determina una excesiva producción de promielocitos (glóbulos blancos inmaduros). Aproximadamente el 95% de los pacientes con diagnóstico de LPA presentan esta anomalía. Clínicamente se caracteriza por una mayor tendencia a la coagulopatía, hemorragia y muerte precoz (1,2,3,4).

La LPA representa el 10% a 15% de los casos de LMA, su incidencia en Europa se estima en 1/1.000.000 de individuos (5). En Uruguay, la incidencia de la LMA fue de 3,3/100.000 individuos en el 2021 (6), no obstante, no se dispone de datos epidemiológicos para esta enfermedad.

La LPA se estratifica en dos categorías de riesgo en relación con la sobrevida sin recaídas y el recuento de glóbulos blancos (GB): riesgo bajo/intermedio y riesgo alto (GB>10,000/microL) (2,4).

El tratamiento de la LPA se divide en tres fases: (a) terapia de inducción, (b) de consolidación y (c) de mantenimiento (2). El tratamiento de la LPA depende del nivel de riesgo y situación clínica del paciente, pudiendo: ácido transretinoico (ATRA), antraciclinas, quimioterápicos, trióxido de arsénico (ATO), o con tratamiento dirigido (gemtuzumab ozogamicin). Para la fase de inducción, cuyo objetivo es lograr la remisión de la enfermedad, el tratamiento incluye ATRA combinado con: ATO, ozogamicina gemtuzumab, QT con una antraciclina o QT combinado con ATO. Con respecto a la fase de consolidación, en la cual se pretende mantener la remisión, se suele administrar los mismos fármacos que en la fase anterior, pero a dosis y tiempos de tratamiento diferentes. Finalmente, para la fase de mantenimiento en la cual se pretende asegurar la remisión a largo plazo, se sugiere el tratamiento con ATRA solo o en combinación con QT. (7,4,8).

Los pacientes con LPA presentan un pronóstico favorable con tasas de remisión completa superiores a 90%, no obstante, 10% a 15% de los pacientes recaen luego del tratamiento inicial (9).

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA

El ATO es un derivado inorgánico de arsénico que se utiliza en infusión intravenosa formulado en una solución conteniendo 10 mg/10 ml. El mecanismo de acción mediante el cual destruye las células leucémicas no se conoce por completo, sin embargo, lo que sí es conocido es que actúa degradando la proteína de fusión leucemia promielocítica/receptor alfa del ácido retinoico, la cual bloquea la maduración mieloide en el estadio de promielocito.

En la LPA de riesgo bajo-intermedio recién diagnosticada, en la terapia de inducción ATO se administra por vía intravenosa a una dosis de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta lograr una remisión completa. Si no se alcanza la RC en 60 días, debe interrumpirse la administración de ATO. En la terapia de consolidación, ATO se administra por vía intravenosa a 0,15 mg/kg/día, 5 días a la semana. El tratamiento se debe continuar durante 4 semanas e interrumpirse otras 4 semanas, durante un total de 4 ciclos.

En la LPA recidivante o refractaria, en la terapia de inducción se debe administrar por vía intravenosa a una dosis fija de 0,15 mg/kg/día, diariamente hasta lograr la RC. En caso de no alcanzar la RC en 50 días, se debe interrumpir la administración de ATO. En la terapia de consolidación, el tratamiento debe iniciarse entre 3 a 4 semanas luego de finalizada la terapia de inducción. ATO se debe administrar por vía intravenosa a 0,15 mg/kg/día durante 25 dosis, 5 días a la semana, seguido de 2 días de descanso por 5 semanas (10,11).

## 3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible de evaluaciones económicas (EE) acerca del uso de trióxido de arsénico (ATO) en pacientes de 16 a 75 años con leucemia promielocítica aguda (LPA) de riesgo bajo-intermedio y/o alto, de diagnóstico reciente y/o en recaída en comparación con ácido all-trans retinoico (ATRA) + quimioterapia (QT). La pregunta guía de la búsqueda se plantea en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
Pacientes de 16 a 75 años con LPA de riesgo bajo-intermedio y/o alto, de diagnóstico reciente y/o en recaída	<u>Inducción:</u> ATO + ATRA (riesgo bajo-intermedio), ATO + ATRA + QT/TD (riesgo alto). <u>Consolidación:</u> ATO + ATRA (3-4 ciclos), (todos los riesgos); o continuación del TTO de inducción	ATRA + QT	Costos, efectividad, utilidad, RCEI, AIP

**Abreviaturas:** AIP, análisis de impacto presupuestal; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido all-trans retinoico; LPA, leucemia promielocítica aguda; QT, quimioterapia; RCEI, razón costo efectividad incremental; TD, terapia dirigida, TTO, tratamiento.

## 4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el PR0204.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos *PubMed*, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database* (INAHTA), *National Institute for Health Research (NHS) Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEA Registry). La misma fue efectuada por dos analistas en el mes de octubre de 2024.

Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos según el procedimiento PR0205.1 de análisis crítico.

### Estimación de la calidad de la evidencia

Como resultado del listado de calidad metodológica de Drummond (12), se realizó una puntuación ponderada de la calidad de los estudios, asignándoles una valoración en los siguientes niveles:

- 0% a 49%: Calidad baja
- 50% a 69%: Calidad media
- 70% a 89%: Calidad alta
- 90% a 100%: Calidad muy alta

### Estimación de transferibilidad de la evidencia

Se utilizó la herramienta realizada por Antoñanzas (13) y se adaptó al contexto uruguayo, la cual consiste en un índice en dos fases para medir el grado de transferibilidad de los resultados de los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias. En la primera fase, se tuvo en cuenta los factores objetivos (críticos y no críticos) para obtener un índice de transferibilidad objetivo (IT1), el cual puede ser válido para conocer la validez interna de los estudios. En la segunda fase, mediante un índice de carácter más específico, denominado índice de transferibilidad subjetivo (IT2) que también incluye factores críticos y no críticos, se evaluó la presencia en esos estudios de parámetros y características que les permitan ser aplicados a un contexto concreto (sistema de salud uruguayo) diferente del considerado en el estudio original. Ambos índices se combinaron para obtener un índice de transferibilidad general. Las ponderaciones de transferibilidad global asignan valores en porcentaje:

- 0% a 49%: Transferibilidad baja
- 50% a 69%: Transferibilidad media
- 70% a 89%: Transferibilidad alta
- 90% a 100%: Transferibilidad muy alta

En el caso de cumplir con algún factor crítico (objetivo o subjetivo) el estudio es catalogado como no transferible.

Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:

**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos.

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultados
PubMed	Acute promyelocytic leukemia AND arsenic trioxide AND (Cost Benefit Analysis OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics OR Economics OR Budget impact)	20
INAHTA	(Arsenic trioxide)	2
CRD	(Arsenic trioxide) AND (acute promyelocytic leukemia)	6
CEA Registry	(Arsenic trioxide)	5
<b>Total</b>		<b>33</b>

**Abreviaturas:** CEA, *Cost-Effectiveness Analysis*; CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*; INAHTA, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database*.

De manera complementaria, se buscaron resultados de EE particulares provenientes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de referencia a nivel mundial, como: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (IECS), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) de Alemania, y *Pharmaceutical Benefits Scheme de Australia* (PBS).

Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo. Para la evaluación de políticas de cobertura en sistemas de salud se consultó en Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) y Fondo Nacional de Recursos (FNR) para Uruguay. En Latinoamérica, se consultó sitios de Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Médico Obligatorio, Superintendencia de Servicios de Salud, Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades), Chile (Ministerio de Salud), Brasil (*Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* – CONITEC) y Colombia (Plan Obligatorio de Salud). Con respecto a agencias del resto del mundo, en Alemania, se consultó en el Comité Conjunto Federal; en Australia, el *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS); en Canadá, *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC); en Estados Unidos, *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS); en Francia, la *Haute Autorité de Santé* (HAS); y en Reino Unido, *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

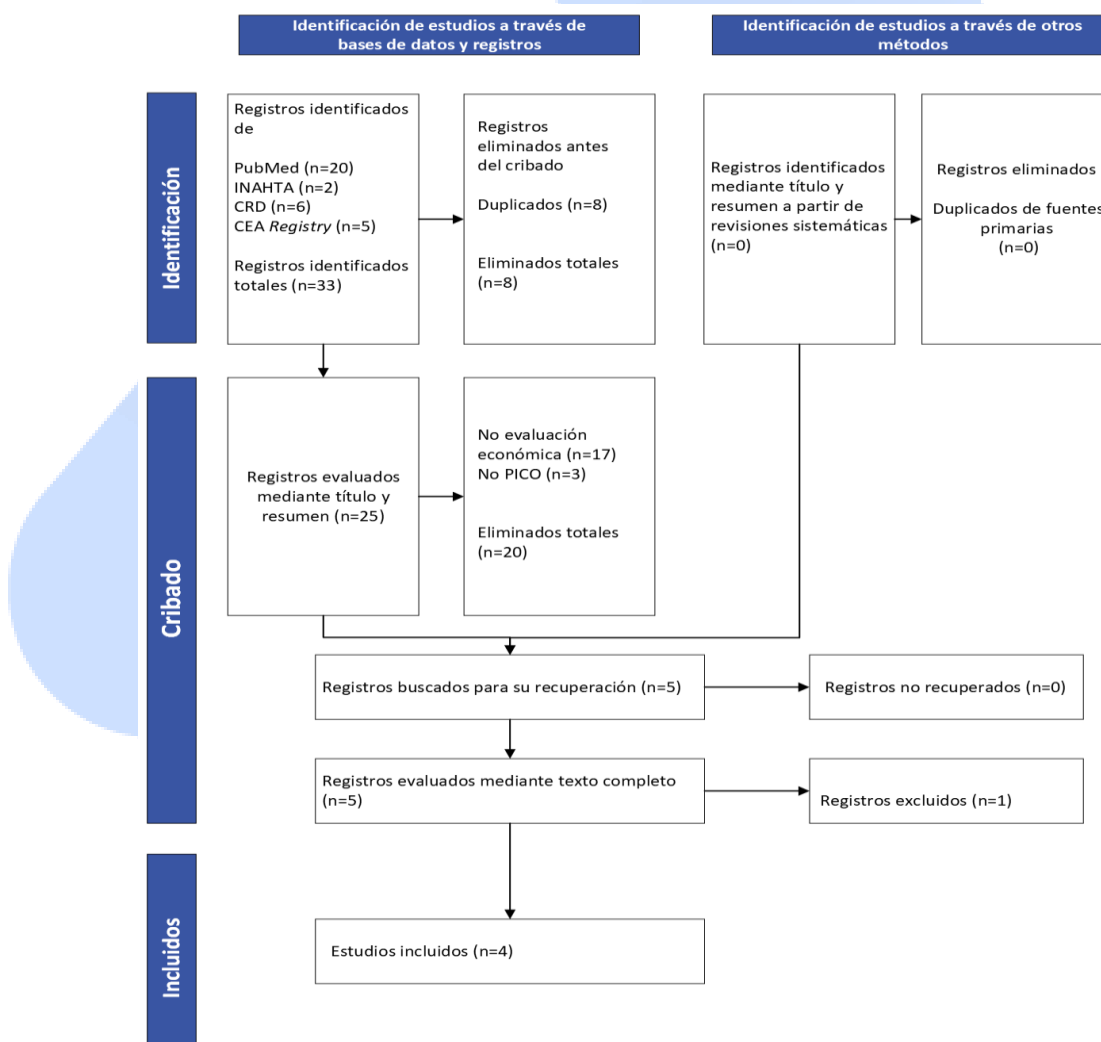


## 5. RESULTADOS

Esta sección se subdivide en los hallazgos sobre estudios publicados, informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y alcances de cobertura.

### 5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS

A partir de la búsqueda de EE se obtuvieron 33 resultados. De estos, 8 fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 25 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen. De los 5 estudios incluidos, 4 resultaron análisis de costo efectividad (EE completas) y 1 análisis de impacto presupuestario (EE parcial). Se analizó la validez de los estudios quedando 4 incluidos (el restante fue excluido por presentar calidad metodológica baja). En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de revisiones y evaluaciones económicas. En la [Tabla 3 y 4](#) de esta sección se presentan los resultados y características de los estudios incluidos.



**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de revisiones y evaluaciones económicas



### 5.1.1 Descripción tabulada cualitativa y cuantitativa de la evidencia

A continuación, se muestra la información resumida contenida en los trabajos seleccionados considerando los ítems de evaluación de herramienta de calidad de Drummond (aplicable a evaluaciones económicas completas):

**Tabla 3.** Resumen de características de los estudios incluidos.

	Chen, 2020 China (14)	Lachaine, 2015 Canadá (15)	Tallman, 2015 EE. UU. (16)
Tipo de estudio	Costo efectividad	Costo efectividad	Costo efectividad
Participantes	LPA de riesgo bajo/intermedio recientemente diagnosticada	LPA de riesgo bajo/intermedio recientemente diagnosticada	LPA de riesgo bajo/intermedio recientemente diagnosticada
Intervención	ATO + ATRA	ATO + ATRA	ATO + ATRA
Control	ATRA + QT	ATRA + IDA	ATRA + IDA
Outcome	Costos, AVAC y RCEI	Costos, AVAC y RCEI	Costos, AVAC y RCEI
Perspectiva	Sistema de salud	Sistema de salud y social	Pagador
Horizonte temporal	30 años	De por vida	De por vida
Tasa de descuento	3% anual	5% anual	3% anual
Modelo de decisión	Markov	Markov	Markov
Análisis de sensibilidad	ASU, ASP	ASU, ASP	ASU, ASP

**Abreviaturas:** ASU, análisis de sensibilidad univariado; ASP, análisis de sensibilidad probabilístico; ATO, trióxido de arsénico; ATRA, ácido trans retinoico; AVAC, años de vida ajustados por calidad; EE. UU., Estados Unidos; IDA, idarubicina; LPA, leucemia promielocítica aguda; QT, quimioterapia; RCEI, Razón de costo efectividad incremental.



**Tabla 4.** Resultados de costos, efectos y RCEI.

	Chen, 2020 China (14)	Lachaine, 2015 Canadá (15)		Tallman, 2015 EE. UU. (16)
		Perspectiva sistema de salud	Perspectiva social	
AVAC (I vs. C)	13,06 vs. 11,68	14,68 vs. 13,24		14,33 vs. 8,13
Moneda, año de costo	USD, 2018	CAD, 2013		USD
Costo (I vs. C)	29.018,58 vs. 28.689,53	145.962 vs. 73.768	168.043 vs. 95.640	136.170 vs. 101.396
RCEI informado	284,02/AVAC	50.193/AVAC	50.388/AVAC	5.614/AVAC
Umbral	29.306/AVAC	50.000/AVAC		50.000-150.000/AVAC
Costo efectividad	Sí (AM)	No (BM)		Sí (AM)

**Abreviaturas:** AM, amplio margen; AVAC, años de vida ajustados por calidad; BM, bajo margen; C, comparación; CAD; dólares australianos; EE. UU., Estados Unidos; I, intervención; RCEI, Razón costo efectividad incremental; USD, dólar estadounidense.

### 5.1.2 Descripción narrativa complementaria de la evidencia resultados de calidad metodológica y transferibilidad

Se brinda un detalle narrativo adicional a los resultados de la información contenidos en la sección previa. Además, se presenta la estimación de la calidad y de transferibilidad de la evidencia.

#### **Chen, 2020 (14)**

Estudio que tuvo como objetivo evaluar la costo efectividad de ATO + ATRA vs. ATRA + QT en pacientes con LPA de riesgo bajo/intermedio, con diagnóstico reciente. Se utilizó una perspectiva del sistema de salud chino, con un horizonte temporal de 30 años y una tasa de descuento anual del 3% para costos y beneficios. Se realizó un modelo de Markov con cuatro estados: sobrevida libre de eventos, fracaso del tratamiento, post-fracaso del tratamiento y muerte. Para evaluar la robustez del modelo se realizaron análisis de sensibilidad univariado (ASU) y análisis de sensibilidad probabilístico (ASP).

Los *outcomes* estudiados fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC), los costos y la razón costo efectividad incremental (RCEI). Los costos fueron calculados en dólares estadounidenses (USD) para el año 2018, y fueron de USD 29.018,58 para la intervención y 28.689,53 para el grupo control; mientras que los AVAC obtenidos fueron 13,06 y 11,68 respectivamente. El umbral de disposición a pagar (DAP) establecido fue de USD 29.306/AVAC (producto bruto interno (PBI) de China x 3) y la RCEI calculada fue de USD 284,02/AVAC. La administración de ATO + ATRA fue costo efectiva por un amplio margen.

El estudio presentó diversas limitaciones: no había estudios clínicos aleatorizados rigurosos con regímenes basados en ATO para pacientes con LPA en China, de modo que se utilizaron datos clínicos y parámetros de utilidad extranjeros. Además, las variaciones significativas en el PBI per cápita entre las provincias de China afectaron la generalización del análisis de costo efectividad, aunque los autores declararon que el tratamiento siguió siendo costo efectivo incluso en áreas menos desarrolladas.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad muy alta 91,1%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos subjetivos).

#### **Lachaine, 2015 (15)**

Estudio de costo efectividad que comparó ATO + ATRA vs. ATRA + IDA para el tratamiento de la LPA recientemente diagnosticada bajo la perspectiva social y del sistema de salud de Canadá. Fue realizado un modelo de Markov, con 4 estados de salud: remisión completa, falla o recaída del tratamiento, post- falla y muerte, con ciclos mensuales en los primeros 4 años y ciclos anuales a partir de entonces. El modelo fue evaluado durante un horizonte temporal de por vida y se utilizó una tasa de descuento del 5% anual para costos y efectos.

Los costos se presentaron en dólares canadienses (CAD) para el año 2013. Además, fueron realizados ASU y ASP sobre los parámetros claves para evaluar la robustez de los resultados.

Los AVAC para el grupo ATO + ATRA fueron de 14,68 y para el grupo ATRA + IDA fueron de 13,24, siendo favorable para el grupo intervención. En cuanto a los costos, los mismos se presentaron según la perspectiva: en la social fueron de CAD 145.962 para el grupo ATO + ATRA, y de CAD 73.768 para ATRA + IDA y de CAD 168.043 para el grupo ATO + ATRA, y de CAD 95.640 para el grupo ATRA + IDA, según la perspectiva del ministerio de salud. Esto resultó en un RCEI de CAD 50.193/AVAC y CAD 50.338/AVAC desde las perspectivas del Ministerio de Salud de Canadá y social, respectivamente. Con un umbral de DAP de CAD 50.000, ATRA + ATO no fue una intervención costo efectiva por un bajo margen, para ambas perspectivas.

Respecto a las limitaciones del estudio, se tuvieron que hacer varias suposiciones debido a escasez de datos ya que la LPA es considerada una enfermedad rara. Una de ellas fue que las utilidades que se emplearon no fueron de LPA, sino de leucemia mieloide aguda, aunque la LPA tiene tasas más altas de hospitalización y efectos adversos más graves. Otra limitación fue que las toxicidades a largo plazo, como la cardiotoxicidad relacionada con el uso de antraciclinas y QTs convencionales, no se incluyeron en el modelo, a pesar de que estas complicaciones pueden aparecer después del tratamiento y afectar la sobrevida y morbilidad. La combinación ATO + ATRA evita el uso de estas terapias, reduciendo el riesgo de esas toxicidades, por lo que las RCEI podrían estar sobreestimadas.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 88,4%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** IT1 alta (79%), IT2 alta (81%), IT general alta (80%).

#### **Tallman, 2015 (16)**

Estudio que tuvo como objetivo evaluar la costo efectividad de ATO + ATRA vs. ATRA + IDA en pacientes con LPA de riesgo bajo o intermedio, recientemente diagnosticada, desde una perspectiva del pagador estadounidense. Fue realizado un modelo de Markov con un horizonte temporal de por vida y una tasa de descuento anual de 3%. También se realizaron ASU y ASP para evaluar la robustez del modelo.

Los AVAC fueron 14,33 para la intervención y 8,13 para el control. Los costos fueron USD 136.170 vs. USD 101.396 respectivamente. Para la costo efectividad, se tuvo en cuenta el umbral de DAP utilizado en EE. UU., usando un rango entre USD 50.000-150.000/AVAC. La RCEI calculada dio por debajo de este por un amplio margen, siendo USD 5.614/AVAC, por lo que se concluyó que ATO + ATRA tuvo un resultado costo efectivo en este contexto.

Respecto a las limitaciones, los autores declararon que algunas estimaciones sobre el uso de recursos en el tratamiento de LPA se basaron en la opinión de expertos clínicos debido a la falta de datos publicados, lo que podría afectar los costos. También los parámetros clínicos se tomaron de unos pocos ensayos multicéntricos. Finalmente se asumió que los eventos

adversos durarían menos de un ciclo de tratamiento, por lo que no fueron incluidas las disminuciones temporales en la utilidad, centrándose solo en los estados de la enfermedad.

- **Estimación de la calidad de la evidencia:** Calidad alta 80,1%.
- **Estimación de transferibilidad de la evidencia:** No transferible (no superó alguno de los factores críticos subjetivos).

#### **Kruse, 2015 (17)**

Estudio de impacto presupuestal sobre la inclusión de ATO en el formulario nacional en Italia como tratamiento de 1ª línea de LPA de riesgo bajo o intermedio, recientemente diagnosticada. Fue desarrollado un modelo de análisis de decisión de Markov con 3 estados de salud: enfermedad estable, evento de enfermedad y muerte, con un horizonte temporal de 3 años. El mismo tuvo como objetivo estimar el costo neto del ATO añadido a ATRA en comparación con el ATRA más la QT basada en antraciclinas desde la perspectiva del sistema sanitario, que solo incluye a los pagadores públicos. Los costos fueron presentados en euros (EUR). Fue realizado un análisis de sensibilidad univariado para medir la robustez del modelo.

El impacto total fue de EUR 127.300 (un 5% más) en el primer año, EUR 312.500 (11% más) en el segundo año y EUR 477.800 (15% más) en el tercer año. El impacto presupuestario medio se estimó en un total de EUR 305.900 anuales, lo que supuso un incremento del 3,5%. Estos resultados de impacto presupuestario fueron más sensibles al costo del régimen ATO+ATRA durante la fase de consolidación del tratamiento.

El análisis tuvo varias limitaciones: debido a la falta de datos publicados, fueron utilizadas opiniones de expertos para estimar el uso de recursos, lo que podría haber afectado los costos. Los parámetros clínicos provenían de un único ensayo europeo, lo que limitó su aplicabilidad al contexto italiano. Además, no fueron considerados los costos de medidas de apoyo para complicaciones, y el análisis incluyó solo al 71% de los pacientes con LPA de riesgo bajo-intermedio, excluyendo a los de alto riesgo. El horizonte temporal de 3 años restringió la evaluación a corto plazo, y ATO aún no está aprobado en Italia como tratamiento de 1ª línea, lo que generó incertidumbre sobre su implementación.

## **5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA**

De los centros de referencia en los que se realizó la búsqueda, se encontraron los siguientes reportes:

**NICE:** la guía de evaluación tecnológica publicada el 13 de junio de 2018, informó que, según el análisis presentado por la empresa, ATO combinado con ATRA es más rentable y efectivo que el régimen AIDA para la LPA no tratada. Esta combinación redujo los costos en GBP 31.270 y mejoró la calidad de vida en 2,62 AVAC. El grupo de revisión confirmó estos resultados tras realizar ajustes al modelo, aunque con menores ahorros (GBP 23.502) y 2,25 AVAC adicionales.

A pesar de que en algunos escenarios realizados por el grupo de revisión se pierde el ahorro, los costos por AVAC ganado permanecen dentro del rango que NICE considera costo efectivo (<GBP 20.000/AVAC). Sin embargo, la rentabilidad de ATO para pacientes con LPA en recaída o refractaria es incierta debido a la falta de datos.

NICE finalmente recomendó el uso de ATO con ATRA para LPA de bajo o intermedio riesgo, siguiendo su autorización comercial. Asimismo, aprobó su uso en casos de recaída o refractarios, aunque destacó que la evidencia disponible es limitada (18).

**CDA-AMC:** evaluación económica realizada en el año 2014 que tomó como punto de partida la solicitud para el financiamiento para ATO en dos grupos separados de pacientes; en primer lugar, aquellos con LPA recientemente diagnosticada ya sea de bajo, intermedio y alto riesgo, y aquellos con APL refractaria/recidivante.

El análisis económico realizado por el productor y presentado al *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR), comparó ATO + ATRA con ATRA + IDA en pacientes recién diagnosticados con APL; además se proporcionó un análisis económico que examinó la relación costo-utilidad de la adición temprana de ATO a ATRA más danorubicina en pacientes de alto riesgo, y para pacientes con APL refractaria/recidivante se comparó ATO con ATRA en combinación con QT. El pCODR reconoció limitaciones del modelo presentado, las corrigió y recalculó los resultados.

Para pacientes de riesgo bajo o intermedio la nueva estimación del RCEI fue de CAD 53.112/AVAC, donde las variables más influyentes fueron los costos de administración de medicamentos y los riesgos mortalidad tras la recaída. Con respecto a los pacientes de alto riesgo, fue estimado un RCEI de CAD 22.102/AVAC cuando se da la adición de ATO al tratamiento estándar, siendo los factores más influyentes el costo de la terapia de rescate y las utilidades de los estados de salud. Finalmente, para pacientes en recaída/refractarios se estimó un umbral de costo efectividad que variaba entre CAD 13.798/AVAC y CAD 82.161/AVAC cuando se compara ATO con ATRA en combinación con QT, donde las variables más significativas fueron las utilidades de los estados de salud, costos de administración de medicamentos y el porcentaje de pacientes que reciben trasplante de células madre después de la recaída (19).

### 5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA

**Brasil:** El informe 129 de Recomendación de la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el SUS- CONITEC, publicado en setiembre de 2014, determinó por unanimidad no recomendar la incorporación de ATO como procedimiento específico para el tratamiento de la LPA (20).

**Canadá:** El 18 de febrero de 2014, el pCODR emitió una recomendación final, en la cual se determinó el reembolso del ATO para pacientes con LPA que hayan sido refractarios o que hayan sufrido una recaída tras un tratamiento previo, así como para pacientes con LPA recién diagnosticados que no hayan recibido tratamiento previo (21).



**Reino Unido:** El 3 de junio de 2018, se recomendó por parte de NICE, la utilización del ATO en pacientes adultos con LPA no tratada o de bajo riesgo en combinación con ATRA y para LPA como enfermedad recidivante o refractaria, después del tratamiento con retinoides y QT, teniendo el sistema nacional de salud (SNS) inglés el deber de proporcionar la financiación y los recursos para la implementación del tratamiento (22,23).

**Francia:** la *Comission de la Transparence de HAS* publicó el 6 de noviembre de 2019 un informe en el que aprobó el reembolso del ATO 2 mg/ml, como solución diluible para perfusión, en el tratamiento de la LPA (24,25,26).

**España:** en un informe de evolución de la financiación y fijación de precio de los medicamentos oncológicos en el SNS en el período de 2016 a 2021, de la Dirección General de cartera común de servicios del SNS y farmacia del Ministerio de Sanidad español, publicado en marzo de 2022, se encontró tanto a la ATRA como al ATO dentro del listado de medicamentos oncológicos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (27). Además, se encontró ATO en una actualización de las nuevas financiaciones realizadas en el periodo entre mayo y diciembre de 2022 (28).

No se encontraron otras políticas de cobertura en los sitios citados en la metodología que incluyan ATO para el tratamiento de la población estudiada.

## 6. CONCLUSIONES

Las EE encontradas fueron 3 estudios de costo efectividad, Chen (2020) de China, Lachaine (2015) de Canadá, Tallman (2015) de EE. UU., y 1 de impacto presupuestal (Kruse, 2015 de Italia). Los estudios de costo efectividad presentaron una calidad metodológica alta (Tallman 2015 y Lachaine 2015) o muy alta (Chen 2020). Solo uno de estos fue considerado transferible, con una transferibilidad alta (Lachaine 2015). Asimismo, como resultado de costo efectividad, ATO + ATRA se mostró como una estrategia costo efectiva en dos de los análisis de costo efectividad por un amplio margen, mientras que en el restante no fue costo efectivo por un bajo margen. Respecto al estudio Kruse 2015, el impacto presupuestario medio se estimó en un total de EUR 305.900 anuales (incremento del 3,5% anual).

Con respecto a las evaluaciones realizadas por agencias de referencia, tanto la evaluación de NICE como la de CDA-AMC estimaron la costo efectividad del tratamiento combinado de ATO + ATRA para LPA, aunque con diferencias en sus hallazgos. Por un lado, NICE reportó ahorros de GBP 23.502 para LPA sin tratar y análisis de escenarios con resultados siempre por debajo de GBP20.000/AVAC, mientras que CDA-AMC estimó una RCEI de 53.112/AVAC para pacientes con riesgo bajo o intermedio, CAD 22.102/AVAC para alto riesgo, y un rango de CAD 13.798/AVAC hasta CAD 82.161/AVAC para pacientes en recaída. Por lo que ATO + ATRA pueden considerarse una opción viable y costo efectiva para el tratamiento de LPA en ciertos grupos, aunque con gran incertidumbre en los casos de recaída o refractarios.





Con respecto a las políticas de cobertura, la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en SUS-CONITEC de Brasil no recomendó la incorporación de ATO para el tratamiento de LPA. Por su parte pCODR de Canadá emitió como recomendación final el reembolso del ATO tanto para pacientes con LPA refractarios o con recaída luego de un tratamiento previo, como aquellos recién diagnosticados sin tratamiento previo. En Reino Unido, el ATO fue recomendado por NICE en combinación con ATRA en adultos con LPA no tratada o de bajo riesgo, así como también en LPA como enfermedad recidivante o refractaria, posterior al tratamiento con retinoides y QT. De esta forma, el SNS inglés debió proporcionar la financiación y los recursos para la implementación de dicho tratamiento. En Francia, la *Comission de la Transparence* de la HAS aprobó el reembolso del ATO, como solución diluible para perfusión, en el tratamiento de la LPA. Finalmente, en España se encontró tanto a la ATRA como al ATO dentro del listado de medicamentos oncológicos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS español. Además, se encuentra al ATO en una actualización de las nuevas financiaciones realizadas en el periodo entre mayo y diciembre de 2022.

La mayor certeza de la evidencia económica indica que el uso de esta tecnología parecería aportar beneficios específicos en subgrupos de pacientes y en situaciones clínicas particulares. Deben considerarse las incertidumbres en relación a los costos y los procesos propios de atención en el contexto local.

## 7. REFERENCIAS

1. The Leukemia & Lymphoma Society. Información sobre la leucemia promielocítica aguda. N.º 26-S. 2021.
2. Iyer SG, Elias L, Stanchina M and Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. *Front. Oncol.* ; 12:1062524.
3. Farreras, Rozman. Medicina interna, XVII edición; 2016.
4. Leukemia and Lymphoma Society. Información sobre la leucemia promielocítica aguda. [Online]; 2015. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/Spanish\\_APL\\_Fact%20Sheet\\_12\\_15.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/National/USA/Pdf/Publications/Spanish_APL_Fact%20Sheet_12_15.pdf).
5. Orphanet. Leucemia promielocítica aguda. [Online]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>.
6. Sociedad de Hematología del Uruguay. Registro nacional de leucemias agudas. [Online]; 2021. Disponible en: [https://www.shu.com.uy/info\\_util\\_registro\\_leucemias.html](https://www.shu.com.uy/info_util_registro_leucemias.html).
7. Sociedad de Hematología del Uruguay. Guías terapéuticas. [Online]. Disponible en: [https://www.shu.com.uy/enlaces\\_guias\\_terapeuticas.html](https://www.shu.com.uy/enlaces_guias_terapeuticas.html).
8. American Cancer Society. Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (APL). [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-mieloide-aguda/tratamiento/leucemia-m3.html>.
9. Hessenauer M, Farhadfar N, Gangat N. Incidence and Management of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*. 2016; 28 (22): 5179.
10. Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica trióxido de arsénico accord 1mg/ml concentrado para solución para perfusión. [Online]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191398003/FT\\_1191398003%E2%80%A6](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191398003/FT_1191398003%E2%80%A6).
11. Vademecum. Trióxido de arsénico (L01XX27). [Online]; 2020. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-trioxido+de+arsenico-l01xx27-us>.
12. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ*. [Online].; 1996.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2351717/pdf/bmj00553-0039.pdf>.

13. Fernando Antoñanzas, Carmelo Juárez, Florencia Hutter, Reyes Lorente, Mariola Pinillos, Roberto Rodríguez. La transferibilidad de los resultados de la evaluación económica de tecnologías sanitarias. [Online].; 2007.. Disponible en: <https://archivo.alde.es/encuentros.alde.es/anteriores/xeea/trabajos/a/pdf/089.pdf>.
14. Chen X, Hong Y, Zheng P, You X, Feng J, Huang Z, et al. The economic research of arsenic trioxide for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China. Cancer. [Online]; 2020;126(2):311–21. Disponible en: DOI: [10.1002/cncr.32519](https://doi.org/10.1002/cncr.32519).
15. Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Schuh AC. Economic evaluation of arsenic trioxide for treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia in Canada: Cost-effectiveness of arsenic trioxide in APL. Hematol Oncol. [Online]; 2015;33(4):229–38. Disponible en: DOI: [10.1002/hon.2176](https://doi.org/10.1002/hon.2176).
16. Tallman M, Lo-Coco F, Barnes G, Kruse M, Wildner R, Martin M, et al. Cost-effectiveness analysis of treating acute promyelocytic leukemia patients with arsenic trioxide and retinoic acid in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. [Online]; 2015;15(12):771–7. Disponible en: DOI: [10.1016/j.clml.2015.07.634](https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.634).
17. Kruse M, Wildner R, Barnes G, Martin M, Mueller U, Lo-Coco F, et al. Budgetary impact of treating acute promyelocytic leukemia patients with first-line arsenic trioxide and retinoic acid from an Italian payer perspective. PLoS One. [Online]; 2015;10(8):e0134587. Disponible en: DOI: [10.1371/journal.pone.0134587](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134587).
18. National Institute for Health and Care Excellence. Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta526/resources/arsenic-trioxide-for-treating-acute-promyelocytic-leukaemia-pdf-82606843833541>.
19. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Arsenic Trioxide (Trisenox) for Acute Promyelocytic Leukemia. [Online]; 2014. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-trisenox-apl-fn-egr.pdf>.
20. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Trióxido de arsênio para o tratamento da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). [Online]; 2024. Disponible en: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos\\_publicacoes/relatorio\\_trioxido\\_de\\_arsenio\\_final.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/relatorio_trioxido_de_arsenio_final.pdf/view).
21. Canada's Drug Agency L'agence des médicaments du Canada. Trisenox for Acute Promyelocytic Leukemia - Details. [Online]; 2014. Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/trisenox-acute-promyelocytic-leukemia-details>.

22. National Institute for Health and Care Excellence. Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta526/chapter/1-Recommendations>.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia. [Online]; 2018. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta526/chapter/4-Implementation>.
24. Haute Autorité de Santé. TRISENOX (trioxyde d'arsenic). [Online]; 2019. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3118413/en/trisenox-trioxyde-d-arsenic](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118413/en/trisenox-trioxyde-d-arsenic).
25. Haute Autorité de Santé. trioxyde d'arsenic TRISENOX 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. [Online]; 2019. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17945 TRISENOX PIS INS Avis2 CT17945.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17945_TRISENOX_PIS_INS_Avis2_CT17945.pdf).
26. Haute Autorité de Santé. TRISENOX (arsenic trioxide), antineoplastic. [Online]; 2018. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/trisenox\\_summaru\\_ct16115.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/trisenox_summaru_ct16115.pdf).
27. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Informe evolución de la financiación y fijación de precio de los medicamentos oncológicos en el SNS (2016-2021). [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/informes/docs/20220402 Informe Evol SNS Medicamentos Oncologicos L01L02 Def2.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/publicaciones/informes/docs/20220402_Informe_Evol_SNS_Medicamentos_Oncologicos_L01L02_Def2.pdf).
28. Gobierno de España. Ministerio de sanidad. Presentaciones de medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica desde mayo hasta diciembre de 2022. [Online]; 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoIndustria/SPRAH/medicamentosFinanciados/2022/docs/ListadoNF\\_Definitivo\\_2022.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoIndustria/SPRAH/medicamentosFinanciados/2022/docs/ListadoNF_Definitivo_2022.pdf).