



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 027-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TRIÓXIDO DE ARSÉNICO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EN RECAÍDA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Celina Herrera Cuntti - Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de trióxido de arsénico para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 027-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AIDA	ATRA más quimioterapia con idarubicina
ATRA	Ácido transretinoico total
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
JSH	Sociedad Japonesa de Hematología
LPA	Leucemia promielocítica aguda
NCCN	Red Nacional Integral del Cáncer
NHS	Servicio Nacional de Salud del Reino Unido
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido
PML	Promielocitos
PML-RAR α	Fusión de genes promielocitos y receptor alfa de ácido retinoico
RAR α	Receptor alfa de ácido retinoico
RC	Remisión completa
RCEI	Razón de costo-efectividad incremental
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida libre de enfermedad
SLE	Sobrevida libre de eventos
TOA	Trióxido de arsénico

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
A. <u>ANTECEDENTES</u>	8
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	9
C. <u>DEFINICIONES</u>	11
D. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TRIÓXIDO DE ARSÉNICO</u>	11
<u>III. METODOLOGÍA</u>	13
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	13
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	13
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	14
<u>IV. RESULTADOS</u>	15
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	16
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	17
i. <u>GUÍAS CLÍNICAS</u>	17
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	20
<u>V. DISCUSIÓN</u>	27
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	32
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	33
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	34

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo identificar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de trióxido de arsénico (TOA), en comparación al ácido transretinoico total (ATRA) más quimioterapia, en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA) en recaída.
- Como resultado de nuestra búsqueda sistemática de literatura, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la organización americana NCCN (2018) y la sociedad japonesa JSH (2017), y dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) elaboradas por la agencia británica NICE (2018) y la agencia canadiense CADTH (2014). No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que respondan a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.
- Ambas GPC recomendaron el uso de TOA en pacientes con LPA en recaída. Dicha recomendación se sustentó con la evidencia de estudios de baja calidad metodológica, es decir, estudios observacionales de un solo brazo, sin grupo de comparación y con tamaño de muestra pequeño, que informaron tasas de remisión completa y sobrevida global a 2 años de 80 a 90 % y 50 a 70 %, respectivamente. No se reportaron resultados para la calidad de vida. Tampoco se evaluaron otras alternativas de tratamiento en este escenario clínico, aun cuando se sabe que ATRA más quimioterapia es una opción de tratamiento que ha sido utilizada ampliamente en esta condición, y que sigue siendo usada en países como el nuestro, en donde TOA no se encuentra disponible.
- Es importante mencionar que los estudios sin grupo de comparación no son capaces de proporcionar información sobre la eficacia clínica de un medicamento, ya que los efectos observados pueden no ser consecuencia del medicamento per se, sino de otros factores, como variables de confusión o la naturaleza de la enfermedad. Por lo tanto, los resultados obtenidos a partir de este tipo de estudios solo tienen carácter exploratorio y son útiles para generar nuevas hipótesis que deben ser confirmadas en futuros ECA.
- Por otro lado, se observaron inconsistencias en las conclusiones a las que llegaron ambas agencias de ETS, ya que si bien ambas recomiendan el uso de TOA, NICE lo hace como una alternativa a ATRA más quimioterapia, principalmente por la alta incertidumbre en torno a la información clínica disponible para TO en la LPA en recaída, mientras que CADTH lo recomienda asumiendo una necesidad médica no satisfecha para esta población, a pesar de haber considerado a ATRA más

quimioterapia como el mejor comparador a lo largo de su evaluación y no haber encontrado evidencia científica que permita sustentar la superioridad de TOA.

- Sin embargo, existieron factores que predispusieron a que ambas agencias de ETS aprobaran el uso de TOA en el contexto de sus sistemas de salud, los cuales difieren del contexto de EsSalud. En primer lugar, ambos sistemas de salud, tanto el británico como el canadiense, tenían experiencia clínica previa en el uso de TOA, esto debido a que, ya antes de su aprobación, el medicamento formaba parte de programas de acceso para pacientes con esta condición clínica, hecho que facilita la implementación de uso y la disponibilidad oportuna de TOA en ambos sistemas. En segundo lugar, es importante tener en cuenta que las recomendaciones elaboradas por países de altos ingresos económicos, como el Reino Unido y Canadá, no son transferibles a la realidad de nuestro país, el cual aún cuenta con limitaciones en la disponibilidad de recursos. Dicho de otro modo, ambos países tienen el suficiente poder adquisitivo que les permite financiar medicamentos innovadores o de alto costo, incluso en torno a una gran incertidumbre sobre la magnitud del efecto que producen. En contraste, EsSalud, que tiene un presupuesto limitado, opta por alcanzar el máximo beneficio posible con los recursos disponibles y así satisfacer más necesidades de salud por cada sol gastado, lo cual es una preocupación de índole ético y no simplemente un concepto económico.
- Por último, es conveniente anotar que otros documentos con recomendaciones basadas en evidencia procedentes de países de medianos ingresos, como la guía mexicana para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (incluye LPA), la cual fue excluida por tener una antigüedad mayor de 2 años, opta por recomendar el uso de TOA en la LPA en recaída, sin descartar la posibilidad de ATRA más quimioterapia en este escenario clínico. Dicha recomendación se basó en los resultados de dos ensayos en pacientes con LPA en recaída tratados con ATRA más quimioterapia que reportaron tasas de remisión completa de 95 a 100 %. Adicionalmente, el equipo técnico del IETSI identificó un estudio prospectivo que reportó tasas de remisión completa de 86 % y tasas de supervivencia global a dos años de 92 % en pacientes con LPA en recaída retratados con ATRA más quimioterapia, concluyendo, además, que los eventos adversos eran manejables.
- Por consiguiente, nos encontramos en un contexto en donde existe un tratamiento alternativo a TOA, esto es, ATRA más quimioterapia, que se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, que sigue siendo recomendado en guías de práctica clínica de países con contextos económicos similares al nuestro, ya que cuenta con evidencia científica sobre sus efectos clínicos en nuestra población de

interés, y que ha sido ampliamente usado a nivel internacional antes de la disponibilidad de TOA. Sumado a ello, se tiene que no existe evidencia científica que sustente que TOA sea mejor que ATRA más quimioterapia en la LPA en recaída en términos de eficacia y seguridad, observándose además que los resultados provenientes de la evidencia disponible para TOA son similares que los reportados para ATRA más quimioterapia. Además, es importante mencionar que TOA no cuenta con registro sanitario en nuestro país, por lo que no se comercializa en el mercado nacional.

- En consecuencia, y sobre la base de los argumentos expuestos, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de TOA para el tratamiento de pacientes adultos con LPA en recaída.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de trióxido de arsénico en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída. Así, el médico hematólogo José Untama Flores del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de uso del producto farmacéutico trióxido de arsénico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO mostradas a continuación:

Red Prestacional Rebagliati

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta 1

P	Pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída
I	Trióxido arsénico 0.15mg/kg/d
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Tasa de respuesta, sobrevida libre de recaída, sobrevida global

Tabla 2. Pregunta PICO inicial propuesta 2

P	Pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída
I	Trióxido arsénico 0.15mg/kg/d
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Tasa de respuesta, sobrevida libre de recaída, sobrevida global

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI, y fueron consensuados los términos de las preguntas PICO originales en una sola, por corresponder en términos generales a la misma población e intervención, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 5. Pregunta PICO final

P	Pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída*
I	Trióxido de arsénico 0.15mg/kg/d
C	Continuar con ácido transretinoico total (ATRA) + quimioterapia (alta dosis) Mejor terapia de soporte (transfusiones)**
O	Tasa de respuesta completa Remisión completa Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

* Según lo mencionado en UpToDate¹, se considera que los pacientes tienen una enfermedad en recaída (molecular) si, después de alcanzar la remisión molecular completa (PML-RAR α no detectado), los análisis posteriores confirman la pérdida de dicha remisión molecular (PML-RAR α positivo) (Larson 2018).

** Dado que en la práctica clínica la mejor terapia de soporte solo sería administrada si la enfermedad no respondiera a ATRA + quimioterapia, en el presente dictamen se optó por considerar como grupo comparador el uso de ATRA + quimioterapia.

B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda y se caracteriza por la translocación cromosómica t(15;17), lo que origina la fusión de los genes PML (promielocitos) y RAR α (receptor alfa de ácido retinoico) que da como resultado la formación de la proteína PML-RAR α . LPA es considerada una enfermedad rara debido a que tiene una incidencia estimada ajustada por edad de 0.073 casos por 100,000 habitantes (CADTH 2014a). La mayoría de los pacientes son jóvenes (30 a 50 años), presentan leucopenia y exhiben coagulopatía, que es la manifestación más notoria y potencialmente letal de la enfermedad. Los síntomas incluyen moretones o sangrado, fatiga, sensación de debilidad o dificultad para respirar, dolor en las articulaciones o huesos, y problemas para dormir. Estos afectan la movilidad y la vida diaria de los pacientes, y pueden afectar la educación, el empleo, y la calidad de vida en general (Larson 2018; NICE 2018).

El diagnóstico de LPA se confirma mediante la identificación del gen de fusión PML-RAR α mediante citogenética convencional, hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés), o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) (Larson 2018). La terapia estándar de inducción de remisión en

¹ UpToDate es un recurso de información clínica, que sigue los principios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Está diseñado como recurso de apoyo para la toma de decisiones clínicas basado en evidencias médicas.

pacientes con LPA recién diagnosticada consiste en la administración de ácido transretinoico total (ATRA) con quimioterapia basada en antraciclinas (daunorrubicina o idarubicina), algunas veces también con el medicamento de quimioterapia, citarabina (citosina arabinosida o ara-C). Las tasas de remisión iniciales alcanzadas con el uso de ATRA son bastante altas, alcanzándose el 100 % en algunos ensayos. Asimismo, se reportan tasas de curación de hasta el 80 % (CADTH 2014a).

Dado su rápida progresión, el tratamiento de pacientes con LPA debe comenzarse rápidamente, principalmente debido a la hemorragia, que sigue representando una causa importante de muerte prematura. Una vez que se sospecha el diagnóstico sobre la base de los hallazgos clínicos y el frotis de sangre periférica (sin esperar un examen de médula ósea), y antes de confirmar el diagnóstico mediante estudios citogenéticos o moleculares, se debe iniciar el tratamiento de inducción con ATRA para prevenir o tratar la coagulopatía. Los pacientes con conteos de leucocitos mayores de 10 000 (enfermedad de alto riesgo) corren un mayor riesgo de leucocitosis, exacerbación de la coagulopatía y desarrollo del síndrome de diferenciación de LPA cuando se administra ATRA como único agente que cuando se administra ATRA más quimioterapia simultáneamente. El síndrome de diferenciación de LPA ocurre en hasta 25 % de los pacientes tempranamente después del inicio de ATRA y se caracteriza por la presencia de fiebre, aumento de peso, leucocitosis, dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares, derrames pleurales y pericárdicos e insuficiencia renal. Los pacientes que manifiestan signos del síndrome LPA se tratan adicionalmente con esteroides. Por otro lado, los pacientes con conteos de leucocitos de 10.000 o menos (enfermedad de riesgo bajo o intermedio) suelen iniciar la quimioterapia unos días más tarde. Otras medidas de cuidados de soporte incluyen las transfusiones de plaquetas y crioprecipitados, y el uso de antibióticos, factores de crecimiento de células madre, entre otros (CADTH 2014a).

A pesar de las altas tasas de remisión que se logran después de la terapia de inducción con ATRA más quimioterapia, aproximadamente el 20 % de los pacientes presenta recaídas. En este contexto, todas las guías clínicas actualizadas recomiendan el uso de trióxido de arsénico (TOA) para la reinducción de la remisión en la LPA en recaída. No obstante, en los países en donde no se comercializa TOA, como el nuestro, los pacientes con LPA en recaída reciben tratamientos alternativos como ATRA más quimioterapia, el cual fue utilizado ampliamente a nivel internacional antes de la disponibilidad de TOA (CADTH 2014a).

En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de trióxido de arsénico, en comparación a ATRA más quimioterapia, en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída.

C. DEFINICIONES

Las siguientes definiciones fueron obtenidas de los sitios web UpToDate (www.uptodate.com) y de la Sociedad Americana Contra el Cáncer (www.cancer.org).

- Una **remisión completa** se define como ausencia de evidencia de la enfermedad después del tratamiento.
- Una **remisión morfológica (hematológica) completa** significa que la médula ósea tiene menos de un 5 % de blastos, los recuentos de células sanguíneas están dentro del rango normal, y no hay otros signos o síntomas de la enfermedad.
- Una **remisión molecular completa** significa que no hay evidencia de células leucémicas en la médula ósea aun cuando se usan pruebas muy sensibles como la prueba de RT-PCR.
- Una **recaída morfológica (hematológica)** significa que el recuento de blastos en la médula ósea es de 5 % o más luego de haberse documentado un estado de remisión morfológica completa.
- Una **recaída molecular** se define como la reaparición del transcripto de fusión PML-RAR α luego de la negatividad de la prueba de RT-PCR, detectada en dos muestras consecutivas de médula ósea.

D. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

El trióxido de arsénico (TOA) es un compuesto inorgánico cuya fórmula molecular es As₂O₃. TOA causa cambios morfológicos y fragmentación del ADN (apoptosis) en las células de LPA humanas NB4 *in vitro*. También causa daño o degradación de la proteína de fusión PML-RAR α (European Medicines Agency 2018).

TOA está aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de inducción y consolidación de pacientes adultos con LPA en recaída o refractaria (el tratamiento previo debe haber incluido un retinoide y quimioterapia), caracterizada por la presencia de translocación t(15;17) y/o por la presencia del gen PML-RAR α . La dosis recomendada para el

tratamiento de inducción en LPA en recaída es de 0.15 mg/kg/día, diariamente hasta que se alcance la remisión completa (menos del 5 % de blastos presentes en la médula ósea sin presencia de células leucémicas); si no se produce la remisión completa en 60 días, se debe interrumpir la administración. Durante la consolidación, la dosis recomendada es de 0.15 mg/kg/día durante 25 dosis administradas 5 días a la semana durante 5 semanas. Ambas etiquetas aprobadas por la FDA y EMA presentan una advertencia de uso de TOA dado el reporte de casos con síndrome de activación leucocitaria (síndrome de diferenciación de LPA) y alteraciones en el electrocardiograma (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018). TOA no cuenta con registro sanitario en el país, dado por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos –DIGEMID, por lo que no se comercializa en el mercado nacional.

Debido a que no se cuenta con información sobre los costos del medicamento en el contexto local, se tomó como referencia la información reportada por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) en su revisión pancanadiense para TOA (CADTH 2014b). En este documento se reporta que el costo de adquisición de TOA es de aproximadamente \$530 por ampolla de 10 mg. Considerando el costo de adquisición por unidad y la dosis indicada en la etiqueta aprobada por la FDA (0.15 mg/kg/día) para un paciente de 70 kilos; el costo del tratamiento de inducción sería de aproximadamente de \$33,390.00 (equivalente a S/ 83,595.84) por paciente por un máximo de 60 días, y el costo del tratamiento de consolidación sería de aproximadamente \$9,937.00 (equivalente a S/ 24,878.46) por paciente por un total de 25 dosis. Dichas estimaciones no incluyen los costos relacionados a la importación del producto.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de trióxido de arsénico en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída. Se utilizaron las bases de datos *The Cochrane Library*, Medline y el metabuscador TRIP Database, priorizándose la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y páginas web de organizaciones hematológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados).

E. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Leukemia, Promyelocytic, Acute [Mesh²]
- Acute Promyelocytic Leukemia
- Acute Promyelocytic Leukaemia
- Arsenic trioxide
- Relapse*

² Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

F. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

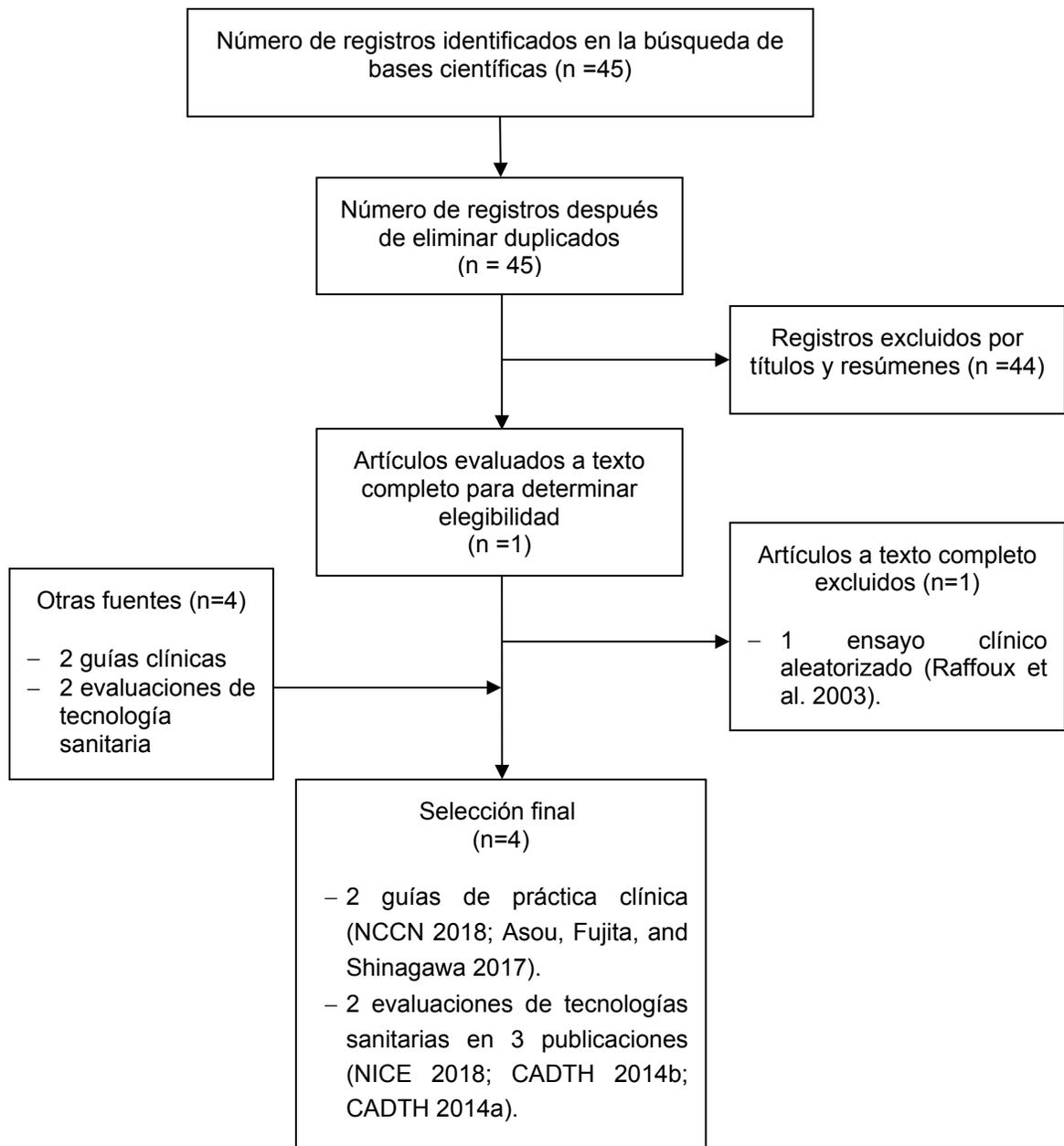
Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías de “novo” más actualizadas (últimos dos años) que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Con respecto a las ETS, se seleccionaron aquellas publicadas en los últimos cinco años.

IV. RESULTADOS

Figura 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura sobre la eficacia y seguridad trióxido de arsénico en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron las guías para el tratamiento de la LPA realizadas por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) (NCCN 2018) y la Sociedad Japonesa de Hematología 2017 (JSH, por sus siglas en inglés) (Asou, Fujita, and Shinagawa 2017).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron dos GPC por superar el límite de antigüedad de 2 años (Fey and Buske 2013; Instituto Mexicano del Seguro Social 2010).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron las evaluaciones elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) (NICE 2018) y la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) (CADTH 2014b; CADTH 2014a). La ETS de CADTH incluyó una revisión sistemática de estudios prospectivos con TOA, sin embargo ninguno de ellos respondió a nuestra pregunta PICO (Wang et al. 2004; Raffoux et al. 2003; Alimoghaddam et al. 2011; Lazo et al. 2003; Niu et al. 1999; Y. Shen et al. 2001; Z. X. Shen et al. 1997; Shigeno et al. 2005; B. S. L. Soignet et al. 2001; S. L. Soignet et al. 1998; Yanada et al. 2013).

Revisiones sistemáticas o meta-análisis:

No se identificaron revisiones sistemáticas adicionales a la realizada por CADTH.

Ensayos clínicos aleatorizados:

No se identificaron ECA que comparen TOA con nuestro comparador de interés, esto es, ATRA más quimioterapia.

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyó un ECA por no responder a la pregunta PICO del presente dictamen (Raffoux et al. 2003). Específicamente, este estudio comparó TOA versus TOA + ATRA, y no versus nuestro comparador de interés, debido a lo cual fue excluido.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan a la pregunta PICO de interés.

G. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

National Comprehensive Cancer Network, 2018 – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia Version 1.2018 – February 7, 2018” (NCCN 2018)

Es una guía de práctica clínica americana para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, que incluye la LPA, elaborada por NCCN. NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, clasificándolas en cuatro categorías según su instrumento de graduación (1, 2A, 2B y 3).

Con respecto a la información de interés, NCCN recomienda el uso de TOA en pacientes que no alcanzan la remisión molecular al final de la consolidación o que posteriormente muestran una recaída molecular o morfológica. Los elaboradores de la guía mencionan que TOA como monoterapia produce tasas de remisión completa de 80 a 90 % en pacientes con recaída hematológica y logra remisiones moleculares en el 70 a 80 % de esos pacientes. Esta evidencia estuvo basada en cuatro estudios prospectivos de un solo brazo, los cuales fueron excluidos del presente dictamen debido a su diseño, que no permite responder a nuestra pregunta PICO (Lazo et al. 2003; B. S. L. Soignet et al. 2001; S. L. Soignet et al. 1998; Leoni et al. 2002).

Señalan además los resultados de un estudio retrospectivo en pacientes con LPA que recayeron después de la terapia de primera línea con ATRA combinado con quimioterapia (n=23). En ellos la terapia de reinducción con regímenes que contienen TOA (TOA en monoterapia, n=20; TOA combinado con ATRA y antraciclina, n=2; TOA combinado con

mitoxantrona, n=1) resultó en una respuesta completa hematológica en el 95 % de los pacientes y una remisión molecular en el 83 % de los pacientes (Thirugnanam et al. 2009). Este estudio fue excluido del cuerpo de la evidencia del presente dictamen por tener un diseño retrospectivo.

Con respecto al esquema de tratamiento para la primera recaída morfológica o molecular, NCCN recomienda lo siguiente:

- En caso de pacientes con LPA que recaen después de una remisión completa inicial con regímenes que contienen ATRA (sin TOA previo) o pacientes que experimentan una recaída tardía (≥ 6 meses) después de regímenes que contienen TOA, se recomienda TOA con o sin ATRA como terapia después de una recaída.
- En caso de pacientes que experimentan una recaída precoz (< 6 meses) después de una remisión completa inicial con regímenes que contienen ATRA y TOA (pero sin antraciclinas o solo ciclos limitados de antraciclinas), se recomienda la quimioterapia basada en antraciclinas.
- En el caso raro de pacientes que presenten una recaída temprana después de los regímenes con ATRA y antraciclinas, se recomienda que el paciente reciba TOA con o sin ATRA hasta que la remisión morfológica.

Todas las recomendaciones fueron clasificadas como categoría 2A, es decir, basado en un nivel bajo de evidencia como ensayos clínicos con limitaciones metodológicas y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

Las recomendaciones de NCCN responden a nuestra pregunta PICO ya que se recomienda el uso de TOA en la LPA en recaída, cuando no ha sido usado previamente, como es el caso en el contexto de EsSalud (ya que este medicamento no está disponible). Es de notar que NCCN no recomienda otras alternativas de tratamiento en este escenario clínico, como el continuar con ATRA más quimioterapia, según lo establecido en nuestra pregunta PICO.

The Japanese Society of Hematology, 2017 - “JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: leukemia: 2. Acute promyelocytic leukemia (APL)” (Asou, Fujita, and Shinagawa 2017).

Es una guía de práctica clínica basada en la evidencia, elaborada por la JSH. Las recomendaciones de esta guía están clasificadas en cinco categorías (1, 2A, 2B, 3 y 4), utilizando un instrumento de graduación que fue tomado y modificado de la NCCN. En

esta clasificación, se agregó una nueva categoría "grado 4" con el fin de dejar en claro la recomendación de denegación para los lectores.

Con respecto a la pregunta ¿cuál es la terapia de reinducción óptima para la leucemia promielocítica aguda en recaída?, JSH recomendó el uso de TOA en este escenario clínico (categoría 2A: basado en un nivel bajo de evidencia como ensayos clínicos con limitaciones metodológicas y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada). Además, recomendó que la terapia de reinducción deba iniciarse una vez detectada la recaída molecular, aun cuando la enfermedad se encuentre en remisión hematológica (categoría 2A).

JSH explicó que casi todos los pacientes que son positivos para PML-RAR α en células de médula ósea durante la monitorización por RT-PCR, incluso en remisión hematológica, experimentan una recaída hematológica en un momento posterior. Debido a ello, los pacientes que comienzan el tratamiento en recaída molecular tienen tasas de recaída significativamente más bajas y tasas de sobrevida global más altas en comparación con los pacientes que inician tratamiento después de una recaída hematológica. Esta explicación se sustentó en el ensayo clínico de un solo brazo de Coco et al. (Coco et al. 1999), quienes reportaron que la sobrevida a 2 años en pacientes con LPA tratados con ATRA más quimioterapia tras la recaída molecular fue de 92 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 61 % a 98 %), mientras que en un control histórico en pacientes con LPA tratados con el mismo régimen tras la recaída hematológica fue de 44 % (IC 95 %: 35 % a 52 %). Si bien este estudio no se incluyó en el cuerpo de la evidencia del presente documento por no responder a nuestra pregunta PICO, sus resultados permiten sustentar el inicio de una administración temprana de la terapia de rescate o reinducción basada en marcadores moleculares. Asimismo, los resultados de este estudio permiten sustentar que el uso de ATRA y quimioterapia (nuestro comparador de interés) en pacientes con LPA en recaída conlleva a tasas de remisión y sobrevida global similares que las reportadas para TOA.

JSH menciona además que el tratamiento con TOA logra la remisión molecular en el 80 a 90 % de los pacientes que han recaído después de la terapia de inducción basada en ATRA, y que produce una tasa de sobrevida global a 1 – 3 años que varía entre 50 y 70 %. Esta evidencia estuvo basada en cinco estudios prospectivos de un solo brazo, los cuales fueron excluidos del presente dictamen debido a su diseño, que no permite responder a nuestra pregunta PICO (Raffoux et al. 2003; Niu et al. 1999; Shigeno et al. 2005; B. S. L. Soignet et al. 2001; S. L. Soignet et al. 1998).

También se menciona que, aunque la monoterapia con TOA induce un aumento en el recuento de leucocitos en la mitad de los pacientes que lo reciben, aproximadamente el

25 % desarrolla el síndrome de diferenciación de LPA. Debido a esto, la administración concomitante con una antraciclina u otro medicamento contra el cáncer es más segura en pacientes con un recuento de leucocitos elevado. El tratamiento con corticosteroides debe iniciarse cuando se detecta el síndrome de diferenciación, y el tratamiento con TOA debe suspenderse en los casos graves. TOA produce prolongación de QT como reacción adversa y puede causar arritmia ventricular fatal. Por lo tanto, JSH recomienda realizar un monitoreo electrocardiográfico regular durante el tratamiento y mantener las concentraciones adecuadas de electrolitos séricos (K⁺ > 4.0 mEq/dL, Mg²⁺ > 1.8 mg / dL).

Así, esta guía permite responder a nuestra pregunta PICO, ya que recomienda el uso trióxido de arsénico en pacientes con LPA en recaída. Por otro lado, no se menciona el uso de la alternativa de tratamiento ATRA más quimioterapia, nuestro comparador de interés, a pesar de citar un artículo que reporta tasas de remisión completas y supervivencia global similares a las informadas con el uso de TOA.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence, 2018 – “Arsenic trioxide for treating acute promyelocytic leukaemia” (NICE 2018)

NICE es un organismo público del departamento de salud del Reino Unido que publica directrices sobre el uso de tecnologías de salud dentro de su sistema de salud, también llamado Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés).

En su evaluación sobre TOA en LPA, NICE recomienda el uso de TOA como una opción de tratamiento para inducir la remisión y consolidación en pacientes adultos con LPA en recaída o refractaria, después del tratamiento con ATRA más quimioterapia, caracterizada por la presencia de la translocación t(15;17) y/o la presencia del gen PML-RAR α . Su recomendación como “opción” de tratamiento significa que otros fármacos pueden tener una costo-efectividad similar, o que algunos pacientes pueden optar por una intervención menos efectiva pero más barata. En consecuencia, es muy probable que la selección de la intervención varíe según los valores y las preferencias del paciente, y/o la decisión del médico especialista.

La recomendación de uso de TOA se basó en los resultados de la evaluación de la eficacia y costo-efectividad de TOA en pacientes con enfermedad en recaída o refractaria, elaborada por la compañía que produce TOA (Teva) y el grupo revisor de NICE. Cabe mencionar que, en este escenario clínico, NICE optó por considerar como el mejor comparador de TOA a ATRA más quimioterapia (específicamente idarubicina), también

llamado esquema AIDA. Al respecto, NICE señaló que la evidencia clínica para TOA fue incierta debido al pequeño tamaño de muestra del estudio analizado (Raffoux et al. 2003), el cual no comparó TOA con AIDA. Además, en el análisis de costo-efectividad, la compañía no comparó TOA como monoterapia sino en combinación con ATRA, intervención que fue considerada aceptable por el grupo revisor ya que en la práctica clínica del NHS, los médicos utilizan este régimen para tratar la LPA en recaída o refractaria. En referencia a los resultados, el grupo revisor mencionó que hubo mucha incertidumbre con respecto al modelo presentado por la compañía farmacéutica, ya que consideró un beneficio de tratamiento constante a lo largo del horizonte de tiempo, además de estar basada en evidencia de baja calidad metodológica e incluir costos de trasplante de células madres en una supuesta recaída secundaria, que también fueron inciertos. Específicamente, este análisis mostró una razón de costo-efectividad incremental (RCEI) para TOA más ATRA comparado con AIDA de £16,733 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Por su parte, el análisis de costo-efectividad del grupo revisor mostró una RCEI para la misma comparación de £31,184 por AVAC ganado. De este modo, NICE concluyó que la costo-efectividad de TOA en LPA en recaída o refractaria era difícil de establecer dada la limitada información disponible.

Con respecto a los eventos adversos, la compañía presentó los resultados de un ensayo clínico que evaluó TOA más ATRA versus AIDA en pacientes sin tratamiento previo (como primera línea), y no en pacientes con enfermedad en recaída, con una mediana de seguimiento de 34 meses (ensayo clínico APL 0406) (Lo-Coco et al. 2013). En este ensayo se encontró que, si bien los eventos adversos hematológicos eran generalmente más frecuentes con AIDA que con TOA más ATRA, hubo una mayor incidencia de toxicidad hepática en los pacientes tratados con TOA más ATRA, particularmente durante la inducción (40 % versus 3 %, $p < 0.001$). Además, los expertos clínicos informaron que si bien los pacientes tratados con TOA pueden experimentar anomalías del ritmo cardíaco (prolongación del QT), los eventos adversos producidos por la quimioterapia con idarubicina, e.g. la cardiotoxicidad, son de mayor preocupación. Adicionalmente, la compañía indicó que en el ensayo clínico los eventos adversos debidos a TOA se controlaron interrumpiendo temporalmente el tratamiento y que muy pocos pacientes interrumpieron el tratamiento de forma permanente. En ese sentido, NICE reiteró la recomendación hecha por la EMA de realizar estudios de seguridad a largo plazo con TOA.

Cabe resaltar que, en esta evaluación, NICE decidió no clasificar TOA como un tratamiento que extiende la vida ya que la leucemia promielocítica aguda en recaída no fue considerada una enfermedad cuya esperanza de vida sea inferior a 2 años, de acuerdo con la información provista en el modelo económico de la compañía, que reportó una esperanza de vida de 10.7 años.

Esta evaluación ayuda a responder la pregunta PICO de este dictamen, ya que NICE opta por recomendar el uso de TOA como tratamiento alternativo al uso de ATRA más quimioterapia (idarubicina) en pacientes con LPA en recaída. Su recomendación como opción significa que no existe evidencia suficiente para concluir que TOA sea mejor que ATRA más quimioterapia en la enfermedad en recaída. Esta recomendación se realizó en base a una alta incertidumbre con respecto a la eficacia, seguridad y costo-efectividad de TOA, principalmente debido a la limitada información disponible en este escenario clínico. En resumen, no existieron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la comparación de interés, es decir, TOA versus ATRA más quimioterapia, ni estudios de seguridad a largo plazo que permitieran identificar los eventos adversos serios debido al medicamento. Además, el análisis de costo-efectividad provisto por la compañía se llevó a cabo en torno a una alta incertidumbre en sus variables. Sin embargo, en vista del amplio uso de TOA en la experiencia clínica del NHS, a pesar de no haber tenido aprobación previa, NICE opta por recomendar TOA como una opción de tratamiento para la LPA en recaída.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2014 – Pan-Canadian Oncology Drug Review: “*Final recommendation for arsenic trioxide (trisenox) for acute promyelocytic*” (CADTH 2014b; CADTH 2014a)

Como parte del proceso de revisión de medicamentos de CADTH, el Comité Canadiense de Expertos en Drogas (pERC, por sus siglas en inglés) realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de trióxido de arsénico en pacientes con LPA, con el fin último de formular una recomendación sobre el financiamiento de TOA en el sistema de salud canadiense.

En esta evaluación, el comité optó por recomendar el uso de TOA en el tratamiento de inducción de la remisión y consolidación en pacientes con LPA que recaen después del tratamiento de primera línea, incluyendo los regímenes basados en TOA, o en pacientes con enfermedad refractaria a los regímenes no basados en TOA, que presentan la translocación t(15;17) y/o la expresión del gen PML-RAR α . El comité hizo esta recomendación al valorar que TOA ofrece un beneficio clínico neto en este escenario, el cual es consistente con los valores y las preferencias de los pacientes.

Revisión sistemática

Como resultado de su revisión sistemática, el comité identificó 11 estudios prospectivos con TOA en pacientes con LPA en recaída (Wang et al. 2004; Raffoux et al. 2003;

Alimoghaddam et al. 2011; Lazo et al. 2003; Niu et al. 1999; Y. Shen et al. 2001; Z. X. Shen et al. 1997; Shigeno et al. 2005; B. S. L. Soignet et al. 2001; S. L. Soignet et al. 1998; Yanada et al. 2013). No se identificaron ECA que compararan TOA con un comparador relevante como ATRA más quimioterapia. Los estudios identificados incluyeron el uso de TOA en diferentes combinaciones con otros agentes y en diferentes etapas del tratamiento (por ejemplo, inducción, consolidación o ambas). Un estudio (Wang et al. 2004) incluyó un grupo prospectivo (TOA en monoterapia) y una cohorte histórica comparativa (ATRA). Otro (Raffoux et al. 2003) fue un ECA que tenía TOA en ambos brazos y, por lo tanto, no proporcionó una comparación adecuada; no obstante, ambos grupos fueron considerados como cohortes prospectivas para los fines de su revisión. Los nueve estudios restantes fueron estudios de un solo brazo, no aleatorizados y no comparativos (Alimoghaddam et al. 2011; Lazo et al. 2003; Niu et al. 1999; Y. Shen et al. 2001; Z. X. Shen et al. 1997; Shigeno et al. 2005; B. S. L. Soignet et al. 2001; S. L. Soignet et al. 1998; Yanada et al. 2013). En el estudio de Wang, algunos pacientes habían recibido tratamiento de primera línea con TOA. En todos los demás estudios, el régimen de tratamiento previo de primera línea no se informó o incluyó un régimen con ATRA más quimioterapia.

Es importante mencionar que los once estudios incluidos mostraron una gran variabilidad en términos de tamaño de muestra (rango 1213 - 478), características de la población, variabilidad en los protocolos de tratamiento (incluida la variabilidad en el número de ciclos de consolidación) y medición de los resultados. Esta heterogeneidad hizo que el agrupamiento y la generalización de los resultados fueran inadecuados. Otras limitaciones detectadas por el comité fueron el pequeño tamaño de muestra, la evaluación de los efectos a corto plazo y la falta de reportes sobre el método para medir los desenlaces en algunos estudios.

Eficacia

Todos los ensayos informaron la remisión completa (RC) como desenlace relevante. Otros desenlaces fueron la supervivencia libre de eventos (SLE), supervivencia libre de enfermedad (SLD) y supervivencia global (SG). Las tasas de RC variaron entre 71 % (Wang et al. 2004) y 100 % (Lazo et al. 2003), siendo la tasa promedio de RC para todos los estudios de 85 %. En el estudio de Wang, la RC fue de 71 % en los pacientes que recibieron TOA más ATRA frente al 20 % en los pacientes que recibieron solo ATRA ($p < 0.05$). Este estudio también informó que no hubo diferencias significativas en los resultados para los pacientes que previamente habían fallado a regímenes de tratamiento de primera línea con TOA. Además, existió mucha variabilidad en el reporte de la SLE y SLD. Se informó que la SLE a dos años fue de 17 % en el estudio de Shigeno (Shigeno et al. 2005) y la SLE a cinco años fue del 65 % en el estudio de Yanada (Yanada et al.

2013). Asimismo, la SLD a dos años fue de 47 % en el estudio de Alimoghaddam (Alimoghaddam et al. 2011) y 55 % en el estudio de Niu (Niu et al. 1999). Los resultados de SG también fueron bastante variables entre los estudios, con tasas de SG a dos años que variaron entre 56 % y 81 %. Ninguno de los estudios evaluó la calidad de vida.

A pesar de que el comité notó una alta incertidumbre en la magnitud del efecto de TOA, la consistencia en las altas tasas de remisión completa reportadas en los diferentes estudios permitió al comité concluir que TOA presentaba actividad farmacológica en pacientes con LPA en recaída. Con respecto a la falta de evidencia científica de alta calidad metodológica, el comité consideró justificable el hecho de que hasta la fecha no existieran ECA dado que la LPA en recaída no es una condición clínica común y solo un pequeño porcentaje de pacientes recae después de completar la terapia de primera línea.

Seguridad

Las tasas de mortalidad reportadas en todos los estudios variaron entre 3 % y 41 %. Shigeno et al., informaron la tasa más alta de mortalidad (41%), la cual se asoció en la mayoría de casos al trasplante de células madre después de la remisión (que no suelen contabilizarse en otros estudios) y a recaídas durante el tratamiento posterior a la remisión con ATRA más quimioterapia. En el estudio de Wang, murieron más pacientes en el grupo ATRA frente al grupo TOA más ATRA, 33 % frente a 7 %, respectivamente (valor de p no significativo). Además, se reportaron dos muertes con TOA debido al síndrome de diferenciación de la LPA. Por otro lado, dos estudios informaron el síndrome de diferenciación de APL en el 29 % y 35 % de los pacientes (Raffoux et al. 2003; Alimoghaddam et al. 2011), tres estudios informaron la prolongación del intervalo QT en el rango de 17 % - 74 % de los pacientes (Raffoux et al. 2003; Shigeno et al. 2005; B. S. L. Soignet et al. 2001), y cinco estudios informaron incidencia de leucocitosis o hiperleucocitosis en un rango de 40 % - 55 % de los pacientes (Niu et al. 1999; Y. Shen et al. 2001; Shigeno et al. 2005; B. S. L. Soignet et al. 2001; S. L. Soignet et al. 1998). Adicionalmente, Wang et al., informaron que no hubo diferencias significativas en las principales características clínicas y hematológicas o en la naturaleza de la hiperleucocitosis entre los grupos ATRA y TOA más ATRA. Las toxicidades más frecuentes que dieron lugar a modificaciones de la dosis de TOA fueron la neuropatía, la toxicidad cardíaca, el síndrome del ácido retinoico, la diferenciación de LPA y la disfunción orgánica.

Al respecto, el comité indicó que, aunque el tratamiento con TOA se asocia con eventos adversos como la hiperleucocitosis y el síndrome de diferenciación, sus complicaciones pueden ser evitadas con un control adecuado y un tratamiento temprano con citoreducción o esteroides. Además, considerando que en Canadá los pacientes con LPA

son tratados en centros altamente especializados, el comité argumentó que estas complicaciones eran poco probables. Por otro lado, señaló que la prolongación del intervalo QT puede ser manejada adecuadamente mediante la sustitución de potasio y magnesio, controlando el intervalo QT por electrocardiograma y evitando medicamentos que pueden agravar esta condición.

Con respecto a la seguridad relativa, el comité mencionó que el perfil de seguridad de TOA era comparable a otros tratamientos actualmente disponibles, como ATRA más quimioterapia. Explicó que, en general, los estudios que proporcionaban información comparativa reportaban un menor número de muertes con TOA que con ATRA más quimioterapia, estas últimas asociadas principalmente con el síndrome de diferenciación, shock hemorrágico, bronconeumonía y hemorragia intracerebral. Además, señaló que, en estos estudios, la prolongación del intervalo QT ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes tratados con TOA. Adicionalmente, el comité resaltó la necesidad de información de seguridad a largo plazo con TOA.

Evaluación económica

El comité evaluó los análisis de costo-efectividad proporcionados por el panel de expertos y la compañía farmacéutica que produce TOA. En primera instancia, notó que hubo una alta incertidumbre en torno al RCEI presentado por el panel de expertos, esta debido a la incertidumbre de la información clínica obtenida de estudios de un solo brazo. También, notó que los estimados reportados por la compañía se encontraban dentro del rango reportado por el panel de expertos, los cuales fueron considerados aceptables. Además, el comité discutió que la pérdida del contenido (debido a que solo está disponible un tamaño de vial) podría incrementar la RCEI. Con todo ello, el comité concluyó que TOA es costo-efectivo en el tratamiento de pacientes con LPA en recaída.

Barreras para la implementación

El comité argumentó que entre las principales barreras para la implementación del uso de TOA se encontraban las infusiones intravenosas diarias de una hora y el monitoreo de los eventos serios enumerados en la advertencia de la etiqueta de TOA aprobada por la FDA (*black box warning*³). Las administraciones diarias requieren tiempo adicional de atención o admisión hospitalaria y presentan desafíos de recursos para clínicas y hospitales pequeños. Además, el monitorear y tratar eventos adversos serios también requiere recursos adicionales.

³ Recuadro de advertencia en etiquetas aprobadas por la FDA que incluye aspectos de seguridad destacables que deben ser tenidos en cuenta por el prescriptor.

Sin embargo, el comité argumentó que en el contexto del sistema de salud de Canadá existe cierta familiaridad con la administración de TOA, lo cual es un facilitador para su implementación. Adicionalmente, tomando en cuenta que la LPA es una enfermedad rara, aún más en el contexto de recaída, el comité señaló que el impacto presupuestario sería bajo.

De este modo, a pesar de la falta de ECA en la LPA en recaída, la entidad canadiense concluyó que existe un beneficio clínico neto para el uso de TOA en el tratamiento de inducción de pacientes con LPA en recaída. Esta conclusión se basó fundamentalmente en la necesidad médica no satisfecha de esta población, dada la falta de tratamientos estándar en este contexto, y en vista de la evidencia científica de estudios de un solo brazo que respalda la actividad de TOA en la población de interés.

Esta evaluación de tecnología sanitaria proporciona información relevante para nuestra pregunta PICO, ya que recomienda el uso de TOA comparándolo con otros tratamientos disponibles, como ATRA más quimioterapia. En resumen, esta entidad canadiense no encontró ECA que respaldaran el uso de TOA en la LPA en recaída, sino que identificó múltiples estudios prospectivos de un solo brazo cuyos resultados sugirieron la actividad farmacológica de TOA en pacientes con esta condición clínica. Específicamente, todos los estudios reportaron altas tasas de remisión completa. Con respecto a la seguridad del medicamento, se concluyó que era comparable con la seguridad de ATRA más quimioterapia. El comité también argumentó que se reportaron eventos adversos serios con TOA, como el síndrome de diferenciación, el cual puede ser manejado mediante un control adecuado y un tratamiento temprano con corticoesteroides.

Sin embargo, existieron factores que facilitaron la implementación de TOA en el sistema de salud canadiense, lo cuales difieren del contexto de EsSalud. En primer lugar, la entidad canadiense resaltó que su sistema cuenta con experiencia previa en el uso del medicamento. Esto difiere a nuestro contexto, ya que TOA es un medicamento que no tiene aprobación de comercialización en el país y nunca antes ha sido financiado por EsSalud, por lo que no hay experiencia previa en su uso. Además, la entidad canadiense afirmó que las complicaciones debidas a eventos adversos serios de TOA serían mínimas dado que los pacientes con LPA son tratados en centros altamente especializados. Aquí es importante tener en cuenta que no es factible transferir las recomendaciones de un país de altos ingresos, como Canadá, al contexto de nuestro país, que todavía tiene limitaciones de recursos humanos, infraestructura y accesibilidad. En consecuencia, es importante evaluar la factibilidad de implementar el uso de TOA considerando el contexto local de nuestro sistema de salud.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo identificar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de trióxido de arsénico, en comparación a ATRA más quimioterapia, en pacientes adultos con diagnóstico de LPA en recaída.

Como resultado de nuestra búsqueda sistemática de literatura, se identificaron dos GPC elaboradas por la organización americana NCCN (NCCN 2018) y la sociedad japonesa JSH (Asou, Fujita, and Shinagawa 2017), y dos ETS elaboradas por la agencia británica NICE (NICE 2018) y la agencia canadiense CADTH (CADTH 2014b; CADTH 2014a). No se identificaron ECA que respondan a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.

Ambas GPC recomendaron el uso de TOA en pacientes con LPA en recaída. Dicha recomendación se sustentó con la evidencia de estudios de baja calidad metodológica, es decir, estudios observacionales de un solo brazo, sin grupo de comparación y con tamaño de muestra pequeño, que informaron tasas de remisión completa y supervivencia global a 2 años de 80 a 90 % y 50 a 70 %, respectivamente. No se reportaron resultados para la calidad de vida. Tampoco se evaluaron otras alternativas de tratamiento en este escenario clínico, aun cuando se sabe que ATRA más quimioterapia es una opción de tratamiento que ha sido utilizada ampliamente en esta condición clínica, y que sigue siendo usada en países como el nuestro, en donde TOA no se encuentra disponible. Aquí es importante resaltar que la JSH citó un estudio (Coco et al. 1999) que evaluó los efectos de ATRA más quimioterapia, nuestro comparador de interés, sobre la remisión completa y supervivencia global en pacientes con LPA en recaída, reportando tasas similares a las informadas en los estudios que evalúan TOA en esta población (RC, 86 %; SG a dos años, 92 %). Si bien la comparación indirecta no es factible debido a la alta heterogeneidad entre los estudios, estos resultados sugieren que los efectos de TOA podrían ser equivalentes o inferiores a los obtenidos con la opción de tratamiento disponible en EsSalud, que es ATRA más quimioterapia.

Con respecto a las ETS identificadas, tanto NICE como CADTH optan por recomendar TOA para el tratamiento de pacientes con LPA en recaída; sin embargo, NICE lo aprueba como tratamiento alternativo al uso de ATRA más quimioterapia, que puede administrarse a juicio clínico y de acuerdo a las preferencias de los pacientes, mientras que CADTH no especifica las condiciones de la aprobación y argumenta una necesidad médica no satisfecha para este escenario clínico. Ambas agencias reportaron la falta de ECA que comparen la eficacia y seguridad de TOA en comparación a ATRA más quimioterapia, lo cual no permitió obtener resultados sólidos de costo-efectividad dada la alta incertidumbre

en torno a la información utilizada. Con todo ello, NICE opta por no concluir en relación a la costo-efectividad de TOA en comparación a ATRA más quimioterapia, mientras que CADTH concluye que TOA es costo-efectivo en comparación a ATRA más quimioterapia en esta condición.

Específicamente, en relación a la eficacia clínica, NICE señala que la evidencia para TOA no es clara debido a la falta de un comparador relevante y el pequeño tamaño de muestra del estudio analizado. Por su parte, CADTH concluye que la consistencia en las altas tasas de remisión completa reportadas en estudios prospectivos de un solo brazo sugiere la actividad farmacológica de TOA en nuestra población de interés. Sin embargo, aquí es importante mencionar que los estudios sin grupo de comparación no son capaces de proporcionar información sobre la eficacia clínica de un medicamento, ya que los efectos observados pueden no ser consecuencia del medicamento per se, sino de otros factores, como variables de confusión o la naturaleza de la enfermedad. Por lo tanto, los resultados obtenidos a partir de este tipo de estudios solo tienen carácter exploratorio y son útiles para generar nuevas hipótesis que deben ser confirmadas en futuros ECA. Y dado que EsSalud cuenta con ATRA más quimioterapia para el tratamiento de la LPA en recaída, TOA sólo podría demostrar tener una eficacia clínica superior al tratamiento disponible en EsSalud en base a los resultados de ECA que comparen dichas intervenciones.

En referencia a la seguridad de TOA, en general, ambas agencias resaltaron la falta de estudios comparativos directos que permitan identificar cuál de las dos intervenciones, TOA o ATRA más quimioterapia, presentaba un mejor perfil de seguridad en la LPA en recaída. Sin embargo, NICE argumentó que los eventos adversos debido a TOA eran de menor preocupación respecto a los eventos adversos producidos con ATRA más quimioterapia (e.g. prolongación del intervalo QT versus cardiotoxicidad), mientras que CADTH indicó que el perfil de seguridad de TOA era comparable con el perfil de seguridad de ATRA más quimioterapia. Además, ambas agencias manifestaron que las complicaciones de los eventos adversos serios debido a TOA, como el síndrome de la diferenciación de la LPA, son manejables si los pacientes reciben un control adecuado y un tratamiento temprano con corticoesteroides, y que además se controlan interrumpiendo temporalmente el tratamiento. No obstante, ambas agencias enfatizaron la necesidad de estudios de seguridad a largo plazo con TOA.

Por todo lo previamente mencionado, se observan inconsistencias en las conclusiones a las que llegaron ambas agencias evaluadoras de tecnologías sanitarias, ya que si bien ambas recomiendan el uso de TOA, NICE lo hace como una alternativa a ATRA más quimioterapia, principalmente por la alta incertidumbre en torno a la información clínica disponible para el medicamento en la LPA en recaída, mientras que CADTH lo recomienda asumiendo una necesidad médica no satisfecha para esta población, a pesar

de haber considerado a ATRA más quimioterapia como el mejor comparador a lo largo de su evaluación y no haber encontrado evidencia científica que permita sustentar la superioridad de TOA.

Sin embargo, existieron factores que predispusieron a que ambas agencias de ETS aprobaran el uso de TOA en el contexto de sus sistemas de Salud, lo cuales difieren del contexto de EsSalud. En primer lugar, ambos sistemas de salud, tanto el británico como el canadiense, tenían experiencia clínica previa en el uso de TOA, esto debido a que, ya antes de su aprobación, el medicamento formaba parte de programas de acceso para pacientes con esta condición clínica, hecho que facilita la implementación de uso y la disponibilidad oportuna en ambos sistemas. Esto difiere a nuestra realidad local, ya que, en nuestro país, TOA no cuenta con aprobación de comercialización por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID), además de no existir experiencia previa con el uso del medicamento en el contexto de EsSalud. En segundo lugar, es importante tener en cuenta que las recomendaciones elaboradas por países de altos ingresos económicos, como el Reino Unido y Canadá, no son transferibles a la realidad de un país de medianos ingresos económicos, como el nuestro, el cual aún cuenta con limitaciones en la disponibilidad de recursos. Así, por ejemplo, CADTH argumentó que las complicaciones en el manejo de pacientes tratados con TOA eran poco probables debido a que en el sistema de salud canadiense los pacientes con LPA son tratados en centros altamente especializados, los cuales cuentan con la infraestructura y los recursos necesarios para el manejo adecuado en tales complicaciones. Dicho de otro modo, ambos países tienen el suficiente poder adquisitivo que les permite financiar medicamentos innovadores o de alto costo, incluso en torno a una gran incertidumbre sobre la magnitud del efecto que producen. En contraste, EsSalud, que tiene un presupuesto limitado, opta por alcanzar el máximo beneficio posible con los recursos disponibles y así satisfacer más necesidades de salud por cada sol gastado, lo cual es una preocupación de índole ético y no simplemente un concepto económico.

Por último, es conveniente anotar que otros documentos con recomendaciones basadas en evidencia procedentes de países de medianos ingresos, como la guía mexicana para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (incluye LPA) (Instituto Mexicano del Seguro Social 2010), la cual fue excluida por tener una antigüedad mayor de dos años, opta por recomendar el uso de TOA en la LPA en recaída, resaltando que no se debe descartar la posibilidad de ATRA más quimioterapia en este escenario clínico (categoría B, directamente basada en evidencia de categoría II, esto es, evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado sin aleatorización o al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte). Como evidencia científica la guía mexicana menciona que los pacientes con recaída y que inicialmente fueron tratados con ATRA,

pueden lograr una segunda remisión con el mismo medicamento, citando la revisión de literatura de Fenau et al., (Pierre Fenau, Chomienne, and Degos 2001) que narra dos estudios prospectivos con ATRA más quimioterapia en pacientes con LPA en recaída (P Fenau et al. 2000; Thomas et al. 2000) (evidencia con categoría II). Este sustento se reitera, al señalar que la mayoría de pacientes con LPA en recaída logran una segunda remisión completa con ATRA, TOA o quimioterapia combinada (evidencia con categoría II). Dicha información es consistente con lo descrito previamente para el estudio de Coco et al. (Coco et al. 1999), identificado en el cuerpo de la evidencia de la guía japonesa, en el que se reportan altas tasas de remisión completa y sobrevida global, las cuales se asemejan a las informadas en los estudios que evalúan TOA en esta población.

Por consiguiente, nos encontramos en un contexto en donde existe un tratamiento alternativo a TOA, esto es, ATRA más quimioterapia, que se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, que sigue siendo recomendado en guías de países con contextos económicos similares al nuestro, ya que cuenta con evidencia científica sobre sus efectos clínicos en nuestra población de interés, y que ha sido ampliamente usado a nivel internacional antes de la disponibilidad de TOA. Sumado a ello, se tiene que no existe evidencia científica que sustente que TOA sea mejor que ATRA más quimioterapia en la LPA en recaída en términos de eficacia y seguridad, observándose además que los resultados provenientes de la evidencia disponible para TOA son similares que los reportados para ATRA más quimioterapia. Específicamente, el equipo técnico del IETSI identificó un estudio prospectivo (Coco et al. 1999) que fue citado en la guía japonesa incluida en el presente dictamen, el cual reportó que los pacientes con LPA en recaída retratados con ATRA más quimioterapia lograban tasas de remisión completa de 86 % y tasas de sobrevida global a dos años de 92 %, concluyendo, además, que los eventos adversos eran manejables. Adicionalmente, se identificó una guía mexicana que sustenta el uso de ATRA más quimioterapia en pacientes con LPA en recaída, citando una revisión de literatura (Pierre Fenau, Chomienne, and Degos 2001) en donde se argumenta el uso de este régimen en pacientes con recaídas tardías (seis meses o más después de la discontinuación de ATRA o de la primera remisión completa) basado en los resultados del ensayo de Fenau et al., (*APL 91 European trial*) (P Fenau et al. 2000). En este se menciona que del total de pacientes con LPA en recaída que fueron retratados con ATRA más quimioterapia, el 100 % alcanzó la segunda remisión completa. Esta revisión además cita otro estudio en pacientes con LPA en recaída tratados con ATRA más quimioterapia (Thomas et al. 2000), que reporta una tasa de remisión completa de 95 %. Aunque los resultados de los estudios prospectivos citados pueden estar sujetos a sesgos por el pequeño tamaño de muestra (14, 10 y 39 pacientes, respectivamente) y el diseño de los estudios sin grupo de comparación, es de notar que las mismas limitaciones metodológicas han sido descritas para los estudios con TOA.

Así pues, al momento no existe evidencia científica que permita concluir que TOA ofrezca un beneficio neto adicional al tratamiento alternativo disponible en EsSalud, esto es, ATRA más quimioterapia, en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída. Los estudios que sustentan el uso de TOA son estudios prospectivos de un solo brazo y con un pequeño tamaño de muestra, los cuales, al no presentar el grupo de comparación de interés, no permiten concluir que un tratamiento sea superior, equivalente o inferior a otro. Cabe resaltar, que los efectos de TOA en la sobrevida global, remisión clínica y seguridad reportados en estos estudios de baja calidad metodológica son similares a los reportados en los estudios disponibles para ATRA más quimioterapia en nuestra población de interés. Además, ATRA más quimioterapia es un régimen que sigue siendo recomendado en guías de práctica clínica de países con contextos económicos similares al nuestro. Al mismo tiempo, es importante mencionar que TOA no cuenta con registro sanitario en nuestro país, por lo que no se comercializa en el mercado nacional. Además, se debe tener en consideración que cualquier decisión de aprobación de uso de un medicamento no disponible en el mercado nacional está condicionada a previa autorización por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, DIGEMID. En consecuencia, y sobre la base de los argumentos expuestos, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de TOA para el tratamiento de pacientes adultos con LPA en recaída.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo identificar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de TOA, en comparación a ATRA más quimioterapia, en pacientes adultos con diagnóstico de LPA en recaída.
- En resumen, al momento no existe evidencia científica que permita concluir que TOA ofrezca un beneficio neto adicional al tratamiento alternativo disponible en EsSalud, esto es, ATRA más quimioterapia, en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída. Los estudios que sustentan el uso de TOA son estudios prospectivos de un solo brazo y con un pequeño tamaño de muestra, los cuales, al no presentar el grupo de comparación de interés, no permiten concluir que un tratamiento sea superior, equivalente o inferior a otro. Cabe resaltar, que los efectos de TOA en la sobrevida global, remisión clínica y seguridad reportados en estos estudios de baja calidad metodológica son similares a los reportados en los estudios disponibles para ATRA más quimioterapia en nuestra población de interés. Además, ATRA más quimioterapia es un régimen que sigue siendo recomendado en guías de práctica clínica de países con contextos económicos similares al nuestro. Es importante mencionar que TOA no cuenta con registro sanitario en nuestro país, por lo que no se comercializa en el mercado nacional.
- Además, se debe tener en consideración que cualquier decisión de aprobación de uso de un medicamento no disponible en el mercado nacional está condicionada a previa autorización por la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos.
- En consecuencia, y sobre la base de los argumentos expuestos, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de TOA para el tratamiento de pacientes adultos con LPA en recaída.

VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

En la guía de práctica clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social (Instituto Mexicano del Seguro Social 2010), ATRA más quimioterapia sigue siendo recomendado en el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída, previamente tratados con dicho régimen. Esta opción de tratamiento se encuentra disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alimoghaddam, Kamran, Ardeshir Ghavamzadeh, Mohamad Jahani, Asadolah Mousavi, Masoud Iravani, Shahrbanoo Rostami, Hamidollah Ghaffari, Roholah Hosseini, and Mehdi Jalili. 2011. "Treatment of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia by Arsenic Trioxide in Iran." *Archives of Iranian Medicine* 14 (3): 167–69. doi:011143/AIM.004.

Asou, Norio, Hiroyuki Fujita, and Katsuji Shinagawa. 2017. "JSH Guideline for Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Leukemia: 2. Acute Promyelocytic Leukemia (APL)." *International Journal of Hematology* 106 (4). Springer Japan: 459–70. doi:10.1007/s12185-017-2318-x.

CADTH. 2014a. "Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Clinical Guidance Report. Arsenic Trioxide (Trisenox) for Acute Promyelocytic Leukemia." Toronto, Canada.

CADTH. 2014b. "pCODR Expert Review Committee (pERC). Final Recommendation for Arsenic Trioxide (Trisenox) for Acute Promyelocytic Leukemia." Toronto, Canada.

Coco, Francesco Lo, Daniela Diverio, Giuseppe Avvisati, Maria C Petti, Giovanna Meloni, M Enrico, Andrea Biondi, et al. 1999. "Therapy of Molecular Relapse in Acute Promyelocytic Leukemia." *Blood* 94 (7): 2225–29.

European Medicines Agency. 2018. "Find Medicines." Accessed July 9. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

Fenaux, P, S Chevret, A Guerci, N Fegueux, H Dombret, X Thomas, M Sanz, et al. 2000. "Long-Term Follow-up Confirms the Benefit of All-Trans Retinoic Acid in Acute Promyelocytic Leukemia. European APL Group." *Leukemia* 14 (8): 1371–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942231>.

Fenaux, Pierre, Christine Chomienne, and Laurent Degos. 2001. "All-Trans Retinoic Acid and Chemotherapy in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia." *Seminars in Hematology* 38 (1): 13–25.

Fey, M. F., and C. Buske. 2013. "Acute Myeloblastic Leukaemias in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 24 (SUPPL.6): vi138–vi143. doi:10.1093/annonc/mdt320.

Instituto Mexicano del Seguro Social. 2010. "Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico Y Tratamiento de La Leucemia Mieloide Aguda." México.

Larson, Richard A. 2018. "Treatment of Relapsed or Refractory Acute Promyelocytic Leukemia in Adults." In *UpToDate*, edited by Bob Lowenberg and Alan G Rosmarin. Waltham, MA: UpToDate. doi:10.1128/JCM.01360-10.

Lazo, Guillermo, Hagop Kantarjian, Elihu Estey, Deborah Thomas, Susan O'Brien, and Jorge Cortes. 2003. "Use of Arsenic Trioxide (As₂O₃) in the Treatment of Patients with Acute Promyelocytic Leukemia." *Cancer* 97 (9): 2218–24. doi:10.1002/cncr.11314.

Leoni, Franco, Giacomo Gianfaldoni, Mario Annunziata, Rosa Fanci, Stefania Ciolli, Chiara Nozzoli, and Felicetto Ferrara. 2002. "Arsenic Trioxide Therapy for Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia: A Bridge to Transplantation." *Haematologica* 87 (5): 485–89.

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

NCCN. 2018. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 1.2018 — February 7, 2018." doi:10.1007/978-3-319-19674-9_40.

NICE. 2018. "Arsenic Trioxide for Treating Acute Promyelocytic Leukaemia."

Niu, C, H Yan, T Yu, H P Sun, J X Liu, X S Li, W Wu, et al. 1999. "Studies on Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with Arsenic Trioxide: Remission Induction, Follow-Up, and Molecular Monitoring in 11 Newly Diagnosed and 47 Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia Patients." *Blood* 94 (10): 3315–24. <http://www.bloodjournal.org/content/94/10/3315.short%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552940>.

Raffoux, Emmanuel, Philippe Rousselot, Joël Poupon, Marie-Thérèse Daniel, Bruno Cassinat, Richard Delarue, Anne-Laure Taksin, et al. 2003. "Combined Treatment With Arsenic Trioxide and All-Trans-Retinoic Acid in Patients With Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology* 21 (12): 2326–34. doi:10.1200/JCO.2003.01.149.

Shen, Y, Z X Shen, H Yan, J Chen, X Y Zeng, J M Li, X S Li, et al. 2001. "Studies on the Clinical Efficacy and Pharmacokinetics of Low-Dose Arsenic Trioxide in the Treatment of Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia: A Comparison with Conventional Dosage." *Leukemia* 15 (5): 735–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368433>.

Shen, Zhi Xiang, Guo Qiang Chen, Jian Hua Ni, Xiu Shong Li, Shu Min Xiong, Qian Yao Qiu, Jun Zhu, et al. 1997. "Use of Arsenic Trioxide (As₂O₃) in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia (APL): II. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics in Relapsed Patients." *Blood* 89 (9): 3354–60. doi:10.1093/carcin/6.10.1421.

Shigeno, Kazuyuki, Kensuke Naito, Naohi Sahara, Miki Kobayashi, Satoki Nakamura, Sinya Fujisawa, Kaori Shinjo, Akihiro Takeshita, Ryuzo Ohno, and Kazunori Ohnishi. 2005. "Arsenic Trioxide Therapy in Relapsed or Refractory Japanese Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Outcomes of the Phase II Study and Postremission Therapies." *International Journal of Hematology* 82 (3): 224–29. doi:10.1532/IJH97.05044.

Soignet, By Steven L, Stanley R Frankel, Dan Douer, Martin S Tallman, Hagop Kantarjian, Elizabeth Calleja, Richard M Stone, et al. 2001. "United States Multicenter Study of Arsenic Trioxide in Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia." *Journal of Clinical Oncology* 19 (18): 3852–60.

Soignet, Steven L., Peter Maslak, Zhu-Gang Wang, Suresh Jhanwar, Elizabeth Calleja, Laura J. Dardashti, Diane Corso, et al. 1998. "Complete Remission after Treatment of

Acute Promyelocytic Leukemia with Arsenic Trioxide.” *The New England Journal of Medicine* 339 (19): 1341–48.

Thirugnanam, Rajasekar, Biju George, Ezhil Chendamarai, Kavitha M. Lakshmi, Poonkuzhali Balasubramanian, Auro Viswabandya, Alok Srivastava, Mammen Chandy, and Vikram Mathews. 2009. “Comparison of Clinical Outcomes of Patients with Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia Induced with Arsenic Trioxide and Consolidated with Either an Autologous Stem Cell Transplant or an Arsenic Trioxide-Based Regimen.” *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15 (11). Elsevier Ltd: 1479–84. doi:10.1016/j.bbmt.2009.07.010.

Thomas, X, H Dombret, C Cordonnier, A Pigneux, C Gardin, A Guerci, A Vekhoff, et al. 2000. “Treatment of Relapsing Acute Promyelocytic Leukemia by All-Trans Retinoic Acid Therapy Followed by Timed Sequential Chemotherapy and Stem Cell Transplantation. APL Study Group. Acute Promyelocytic Leukemia.” *Leukemia* 14 (6): 1006–13.

U.S. Food and Drug Administration. 2018. “FDA Approved Drug Products.” Accessed July 9. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Wang, G, W Li, J Cui, S Gao, C Yao, Z Jiang, Y Song, et al. 2004. “An Efficient Therapeutic Approach to Patients with Acute Promyelocytic Leukemia Using a Combination of Arsenic Trioxide with Low-Dose All-Trans Retinoic Acid.” *Hematol Oncol* 22 (2): 63–71. doi:10.1002/hon.728.

Yanada, M, M Tsuzuki, H Fujita, K Fujimaki, S Fujisawa, K Sunami, M Taniwaki, et al. 2013. “Phase 2 Study of Arsenic Trioxide Followed by Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia.” *Blood* 121 (16): 3095–3102. doi:DOI 10.1182/blood-2012-11-466862.