



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-DETS-IETSI-2021 EFICACIA Y SEGURIDAD DE VENETOCLAX MÁS QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS MAYORES DE 65 AÑOS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECIÉN DIAGNOSTICADA Y CON COMORBILIDADES QUE IMPIDEN EL USO DE TERAPIA INTENSIVA

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021

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

Diciembre, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Ricardo Abraham Gálvez Arévalo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

REVISORES CLINICOS

- Celina Herrera Cunti, Médica Hematóloga, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de venetoclax más quimioterapia en adultos mayores de 65 años con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y con comorbilidades que impiden el uso de terapia intensiva. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 037-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de tecnología acerca de la eficacia y seguridad de venetoclax, combinado con azacitidina o citarabina a dosis bajas, en adultos mayores de 65 años con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y con comorbilidades que impiden el uso de terapia intensiva. Así, el Dr. Juan Navarro Cabrera, médico hematólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso, por fuera del petitorio, del producto farmacéutico venetoclax.

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

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Adultos mayores de 65 años con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y con comorbilidades que impiden el uso de terapia intensiva
Intervención	Venetoclax con azacitidina; o venetoclax con citarabina a dosis bajas
Comparador	Azacitidina; o citarabina a dosis bajas
Desenlace	Eficacia: remisión completa, remisión completa con recuperación hematológica parcial, tasa de recaída y sobrevida global. Seguridad: eventos adversos. Calidad de vida.

II. ASPECTOS GENERALES

Brevemente, la leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas agresivas que surgen de la expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas mieloides malignas en la médula ósea (de Kouchkovsky and Abdul-Hay 2016). La LMA afecta, principalmente, a los adultos mayores de 65 años; teniendo una incidencia de 29.9 casos por 100,000 personas-año (Shallis et al. 2019). En este grupo etario, se predice la peor mediana de sobrevida global (SG) por tipo de cáncer; siendo solo del 20 % al primer año sin tratamiento (Oran and Weisdorf 2012).

El objetivo terapéutico para los pacientes con LMA es lograr una supervivencia a largo plazo con posibilidad de cura. Esto requiere obtener la remisión completa (RC); es decir, tener menos de 5 % de células blásticas en sangre o médula ósea (UpToDate 2021). Para lograrlo, el tratamiento de primera línea se trata del uso de terapias intensivas como la quimioterapia. Sin embargo, bajo este régimen terapéutico, los adultos mayores con comorbilidades presentan un pronóstico y supervivencia precaria; por lo que no se recomienda su uso para esta población (Harb et al. 2009; Hulegårdh et al. 2015). En EsSalud, el tratamiento en estos pacientes, consiste en el uso de terapias no intensivas como la azacitidina o citarabina a dosis bajas (CDB). Sin embargo, el IETSI recibió una solicitud para la evaluación de eficacia y seguridad del venetoclax, para que pueda ser usado en combinación con alguna de las tecnologías previamente mencionadas, para el tratamiento de adultos mayores de 65 años con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y con comorbilidades no aptos para terapias intensivas.

En el Perú, el venetoclax cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación Venclexta®, descrito en la Tabla 2. Dicha tecnología, no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Ministerio de Salud - Perú 2018)(Ministerio de Salud - Perú 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021)(EsSalud 2021)(EsSalud 2021) .

Tabla 2. Registro sanitario de venetoclax en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Laboratorio	Presentación	Costo unitario(*)
Venclexta®	EE06536	Abbvie, sucursal Perú	Abbvie Ireland NL B.V.	Tableta de 100 mg.	S/179.81 (mínimo) S/295.98 (máximo)

(*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID

(<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 2 de diciembre de 2021.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de venetoclax combinado con azacitidina o CDB en adultos mayores de 65 años con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y con comorbilidades que impiden el uso de terapia intensiva.

III. METODOLOGÍA

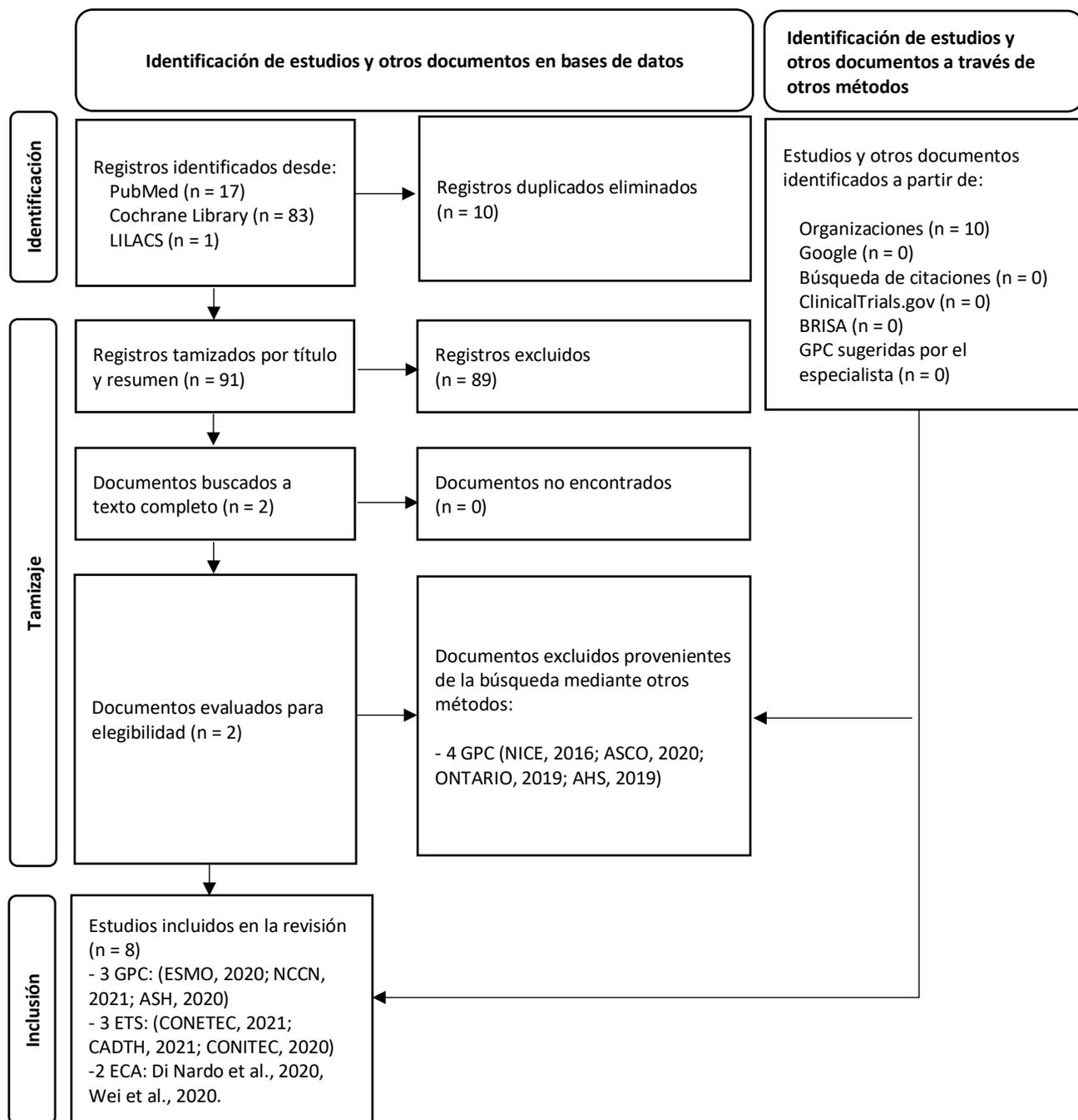
Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de venetoclax combinado con azacitidina o dosis bajas de citarabina en adultos mayores de 65 años con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y con comorbilidades que impiden el uso de terapia intensiva. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web

pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), American Society of Hematology (ASH), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Haute Autorité de Santé (HAS), International HTA Database, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud de Chile, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología, tales como: European Society for Medical Oncology (ESMO), el Grupo Español de Mieloma, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Cancer Care Ontario (CCO), la British Society for Hematology (BSH). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario y en la Figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de la bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujograma adaptado de Page et al. (Page et al. 2021).

Luego de la búsqueda bibliográfica, realizada hasta el 8 de octubre de 2021, se encontraron tres GPC publicadas por la NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2021), la ESMO (Heuser et al. 2020) y la ASH (Sekeris et al. 2020); que hacen recomendaciones de tratamiento para pacientes con leucemia mieloide aguda que no son elegibles al tratamiento de quimioterapia. Asimismo, se encontraron tres ETS publicadas por la CONETEC (Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud 2021), la CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias 2020) y la CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2021); que tuvieron como objetivo evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad del uso con venetoclax, en combinación con agentes hipometilantes (incluida la azacitidina) o CDB, en pacientes adultos mayores con comorbilidades que no son elegibles para quimioterapia. Además, se encontraron dos ECA: el VIALE A (DiNardo et al. 2020) muestra evidencia de RC, SG, eventos adversos (EA) y calidad de vida del uso de venetoclax combinado con azacitidina (V+A), comparado con el tratamiento de monoterapia con azacitidina, y el VIALE C (Wei et al. 2020), muestra evidencia de RC, SG, EA y calidad de vida del uso de venetoclax combinado con CDB (V+CDB), comparado con la monoterapia de CDB; sobre este último ECA, se publicó un seguimiento de 6 meses adicionales, no planificado, en 2021 (Wei et al. 2021).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

- Sobre las GPC, la ESMO (Heuser et al. 2020) y la ASH (Sekeris et al. 2020), recomiendan el empleo de la monoterapia basada en azacitidina o CDB, para el tratamiento de los pacientes con LMA no aptos para terapias intensivas, como la quimioterapia (Nivel de valoración de la recomendación: II – B para la ESMO* y recomendación condicional de certeza baja para la ASH†). La ASH limita esta recomendación a los pacientes mayores de 55 años; mientras que, la ESMO no refiere una edad recomendada. Cabe resaltar que, las GPC mencionaron que actualizarán su recomendación luego de que se publique los resultados del seguimiento final de los ECA fase III VIALE A y VIALE C; ya que, en su búsqueda bibliográfica, solo encontraron sus resultados preliminares.
- Por otro lado, la GPC de la NCCN recomienda, para pacientes con LMA, mayores de 60 años y que no son candidatos para terapias intensivas, el uso de

* Recomendación ESMO. II: Evidencia de al menos 1 ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización, de estudios analíticos de cohortes o de casos controlados (preferiblemente de más de 1 centro), o de múltiples series de tiempo, o resultados notables de experimentos no controlados. B: La evidencia fuerte de la eficacia y el beneficio clínico significativo respalda la recomendación para su empleo. Debe ser siempre ofrecida.

† Recomendación ASH. Certeza baja: Es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación. Condicional: es poco probable que la investigación adicional altere la recomendación o que es probable que ésta se refuerce a través de la investigación adicional, respectivamente.

V+A como tratamiento de primera línea (recomendación 1[†]); o V+CDB como tratamiento alternativo (recomendación: 2A[§]). Estas recomendaciones están basadas en el ECA fase III VIALE A y un estudio de fase Ib/II que evaluó la seguridad y eficacia preliminar del uso de V+CDB en pacientes mayores de 60 años (Wei et al. 2019). Cabe resaltar que, la GPC no ha presentado de manera explícita, la evaluación de la calidad metodológica de los estudios que conforman el cuerpo de evidencia. Esto es particular importancia porque los resultados del ECA fase III VIALE A estarían sesgados por la cantidad de discontinuación del tratamiento con V+A; afectando así la validez de los resultados. Además, el EC de fase IB/II, no tiene un grupo de comparación; por lo tanto, los resultados observados no pueden atribuirse causalmente al esquema V+CDB. Asimismo, 11 de los 45 autores presentaron conflicto de interés con la empresa AbbVie, fabricante de venetoclax; lo que introduce riesgo de sesgo a favor del medicamento en estudio (Lundh et al. 2017).

- Sobre las ETS, la CONITEC (2020) y la CONETEC (2021) recomiendan no cubrir la incorporación del venetoclax para el tratamiento de pacientes con LMA, no elegibles para recibir quimioterapia intensiva. Es importante resaltar que, la CONETEC dirige su evaluación a los pacientes mayores de 75 años con comorbilidades; mientras que la CONITEC dirige su evaluación sólo al esquema de tratamiento con V+A para mayores de 18 años recién diagnosticados con LMA. La CONITEC dio recomendación en contra del uso de venetoclax porque el único estudio incluido (EC de fase Ib/II de Wei et al. 2019) fue considerado como no robusto y no permitía hacer comparaciones de seguridad y eficacia del uso del esquema V+A por no tener grupo comparador. Por otro lado, la CONETEC sustentó su recomendación en la incertidumbre sobre la magnitud de los efectos de venetoclax más allá de los 20 meses de seguimiento en los ECA fase III VIALE A y VIALE C (DiNardo et al. 2020; Wei et al. 2020). Así mismo, tanto la CONITEC como la CONETEC, mencionaron que la decisión de incorporar venetoclax, significaría un aumento en los costos del tratamiento de pacientes de LMA.
- Por su parte, la ETS de la CADTH (2021), recomienda cubrir la incorporación de venetoclax, para el tratamiento en pacientes con LMA mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que imposibilitan el empleo de quimioterapia. La ETS dirige su recomendación para la combinación V+A. Para justificar la recomendación, se mencionó que el uso de V+A prolonga la vida y mejora las tasas de respuesta al tratamiento, en comparación con la azacitidina en monoterapia, basándose en los resultados del ECA de fase III VIALE A (DiNardo

† Recomendación NCCN. Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

§ Recomendación NCCN. Categoría 2A Según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada.

- et al. 2020). Cabe resaltar que la ETS, pone condiciones para el reembolso del tratamiento con V+A, las cuales son: 1) que sea prescrita por médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y manejo de pacientes con LMA, y estén familiarizados con el perfil de toxicidad del régimen V+A; y 2) que se reduzcan los costos del venetoclax y la azacitidina. Además, la ETS menciona que, sería necesario que el precio de venetoclax se reduzca más del 60% para que el tratamiento con V+A sea costo-efectivo, en comparación con la azacitidina en monoterapia.
- El ECA de fase III VIALE A, es un estudio, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la SG, RC, seguridad y calidad de vida, tras el uso de la combinación del V+A, comparado con la azacitidina en monoterapia, para el tratamiento de la LMA en pacientes mayores de 18 años con comorbilidades y no elegibles para quimioterapia (DiNardo et al. 2020). La mediana de seguimiento fue de 20.5 meses para ambos grupos. En el total de la población, los pacientes que recibieron V+A presentaron mejoría en la SG (HR=0.66; IC del 95 %, 0.52 - 0.85; $p<0.01$) y en la RC (36.7 % vs. 17.9 %; $p<0.01$), pero también presentaron mayor incidencia de EA serios de grado 3 o más (82 % vs. 71 %; $p=0.02$, calculado por el equipo técnico del IETSI), comparado con el grupo que recibió azacitidina en monoterapia. Además, los autores reportaron no hubo diferencia en la calidad vida, pero no presentaron los resultados. Cabe mencionar que el 73 % de los pacientes que recibieron V+A discontinuaron el esquema tratamiento; lo cual, lo cual introduce un alto riesgo de sesgo; afectando la validez de los resultados. Asimismo, el estudio fue financiado por AbbVie, fabricante de venetoclax. La presencia de este conflicto de interés es relevante porque incrementa el riesgo de sesgo a favor del medicamento en estudio (Lundh et al. 2017).
 - El ECA de fase III VIALE C es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la SG, RC, seguridad y calidad de vida del esquema de V+CDB, comparado con CDB en monoterapia, para el tratamiento de LMA para pacientes mayores de 18 años con comorbilidades no elegibles para quimioterapia (Wei et al. 2020). La mediana de seguimiento fue de 12 meses para ambos grupos. No hubo diferencias en la SG (HR = 0.75; IC 95 % 0.51 – 1.07, $p = 0.11$), ni en la calidad de vida (DM de 6.4; IC 95 % -8.5 – 21.3, $p=0.45$) entre el tratamiento con V+CDB y CDB en monoterapia; aunque, se observó mejoría en la RC con el esquema de V+C (27.3 % vs. 7.4 %; $p<0.01$). Cabe resaltar que, los autores publicaron un reporte de seguimiento adicional, no planificado, de 6 meses del ECA fase III VIALE C (Wei et al. 2021). En este reporte, se tuvo una mediana de seguimiento de 17.7 meses para ambos grupos. Se observa una mejoría en la SG (HR = 0.70; IC del 95 %: 0.50 al 0.98; $p = 0.04$) y en la RC (28.0 vs. 7.4; $p<0.01$) del tratamiento de V+CDB, comparado con la CDB en monoterapia. Los autores mostraron los resultados de EA serios, del

seguimiento adicional, en ClinicalTrials (no publicado en el artículo de Wei 2021), donde no se observan diferencias entre el esquema de V+CDB y CDB en monoterapia (66.90 % vs. 61.76 %, $p=0.12$; calculado por el equipo técnico del IETSI). No se reportó resultados de calidad de vida en el seguimiento adicional. Es importante mencionar que, el resultado de SG que incluye el seguimiento adicional, se encuentra en el límite de la significancia estadística ($p=0.04$); el cual al corregirse por multiplicidad dejaría de ser estadísticamente significativo. Además, en el seguimiento adicional, hubo un alto porcentaje de discontinuación del tratamiento con V+CDB (85.3 %), lo cual introduce riesgo de sesgo y afecta la validez de los resultados reportados. Finalmente, existe riesgo de conflictos de intereses a favor del venetoclax, ya que el estudio fue financiado por la empresa que lo desarrolla (Lundh et al. 2017)

- De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) La LMA es una enfermedad infrecuente, y la sobrevida en pacientes mayores de 65 años es del 20 % en el primer año, ii) los ECA fase III VIALE A y VIALE C muestran que la adición de venetoclax no mejora la SG ni la calidad de vida en los pacientes con LMA no aptos para quimioterapia; y se mantiene una alta tasa de EA serios, iii) las ETS de la CONETEC y CONITEC, recomiendan no incorporar el uso de venetoclax, iv) aunque la ETS de la CADTH sí recomienda cubrir la incorporación de venetoclax, pone condiciones para su uso; incluyendo la reducción del precio de lista de venetoclax, v) las GPC de la ESMO y ASH no recomiendan el uso de venetoclax, vi) aunque la GPC de la NCCN sí recomienda el uso de venetoclax, debe tenerse en cuenta que no mencionaron las limitaciones metodológicas del cuerpo de evidencia, vii) actualmente, en EsSalud se encuentra disponible el uso de azacitidina o CDB para los pacientes con LMA que no son elegibles para quimioterapia, viii) en Perú, el costo anual del tratamiento con V+A es, aproximadamente, 18.01% mayor al costo del tratamiento de la azacitidina en monoterapia, y el costo anual del tratamiento con V+CDB es 12.39 veces el costo del tratamiento con CDB en monoterapia. En ese sentido, el IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad no favorable, en un contexto donde no se ha demostrado un beneficio adicional con el uso del venetoclax.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de venetoclax, en combinación con azacitidina o CDB, para el tratamiento de pacientes adultos mayores de 65 años con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada y con comorbilidades que impiden el uso de terapia intensiva, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2021. "CADTH Reimbursement Recommendation Venetoclax (Venclexta)." Canada.
- Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud. 2021. "Venetoclax Para El Tratamiento de La Leucemia Mieloide Aguda. Informe de Evaluación de Teconologías Sanitarias N°15." Buenos Aires.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - Brasil. 2019. "Uso de Venclexta® (Venetoclax) Em Combinação Com Azacitidina Para Pacientes Recém-Diagnosticados Com Leucemia Mieloide Aguda e Que São Inelegíveis a Quimioterapia Intensiva." Brasil
- DiNardo, Courtney D., Brian A. Jonas, Vinod Pullarkat, Michael J. Thirman, Jacqueline S. Garcia, Andrew H. Wei, Marina Konopleva, et al. 2020. "Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia." *New England Journal of Medicine* 383 (7): 617–29. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2012971/SUPPL_FILE/NEJMOA2012971_DATA-SHARING.PDF.
- EsSalud. 2021. "Sistema Informático SAP - EsSalud." Lima.
- Heuser, M., Y. Ofran, N. Boissel, S. Brunet Mauri, C. Craddock, J. Janssen, A. Wierzbowska, and C. Buske. 2020. "Acute Myeloid Leukaemia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†." *Annals of Oncology* 31 (6): 697–712. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.02.018/ATTACHMENT/8FD9C8AD-B48C-472C-8302-DCF911D402B8/MMC1.DOCX>.
- Ministerio de Salud - Perú. 2018. "Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) Para El Sector Salud." Lima.
- National Comprehensive Cancer Network. 2021. "Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2021." *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*.
- Sekeres, Mikkael A., Gordon Guyatt, Gregory Abel, Shabbir Alibhai, Jessica K. Altman, Rena Buckstein, Hannah Choe, et al. 2020. "American Society of Hematology 2020 Guidelines for Treating Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Older Adults." *Blood Advances* 4 (15): 3528–49. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2020001920>.
- Shallis, Rory M., Rong Wang, Amy Davidoff, Xiaomei Ma, and Amer M. Zeidan. 2019. "Epidemiology of Acute Myeloid Leukemia: Recent Progress and Enduring Challenges." *Blood Reviews* 36 (July): 70–87. <https://doi.org/10.1016/J.BLRE.2019.04.005>.
- Wei, Andrew H., Jacqueline S Garcia, Uma Borate, Chun Yew Fong, Maria R. Baer, Florian Nolte, Pierre Peterlin, et al. 2019. "A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Azacitidine in Treatment-Naïve Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome." *Blood* 134 (Supplement_1): 568–568. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2019-124437>.
- Wei, Andrew H., Pau Montesinos, Vladimir Ivanov, Courtney D. DiNardo, Jan Novak, Kamel Laribi, Inho Kim, et al. 2020. "Venetoclax plus LDAC for Newly Diagnosed AML

Ineligible for Intensive Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trial." *Blood* 135 (24): 2137–45. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020004856>.

Wei, Andrew H., Stephen A. Strickland, Jing Zhou Hou, Walter Fiedler, Tara L. Lin, Roland B. Walter, Anoop Enjeti, et al. 2019. "Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study." *Journal of Clinical Oncology* 37 (15): 1277. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01600>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO:

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Venetoclax[Supplementary Concept] OR Venetoclax[tiab] OR Venclexta[tiab] OR Venclyxto[tiab]) AND (Leukemia, Myeloid, Acute[Mesh] OR Acute Myeloid[tiab] OR Myeloid Leuk*[tiab] OR ANLL[tiab] OR Acute Myelocytic[tiab] OR Acute Myeloblastic[tiab] OR Myelogenous Leuk*[tiab] OR Nonlymphocytic Leuk*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	17

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 Venetoclax:ti,ab,kw	352
	#2 Venclexta:ti,ab,kw	2
	#3 Venclyxto:ti,ab,kw	10
	#4 #1 OR #2 OR #3	352
	#5 MeSH descriptor: [Leukemia, Myeloid, Acute] explode all trees	1610
	#6 (Acute NEAR/1 Myeloid):ti,ab,kw	4500
	#7 (Myeloid NEAR/3 Leuk*):ti,ab,kw	5884
	#8 ANLL:ti,ab,kw	117
	#9 (Acute NEAR/1 Myelocytic):ti,ab,kw	72
	#10 (Acute NEAR/1 Myeloblastic):ti,ab,kw	331
	#11 (Myelogenous NEAR/1 Leuk*):ti,ab,kw	1163
	#12 (Nonlymphocytic NEAR/1 Leuk*):ti,ab,kw	166
	#13 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	6690
	#14 #4 AND #13	83

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 8 de octubre de 2021		
Estrategia	#1	Venetoclax OR Venclexta OR Venclyxto [Words]	1