

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 15-2024

Julio, 2024

Trióxido de Arsénico en Pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda en Recaída

**Red Nacional de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias -
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación fueron presentados inicialmente a un grupo de trabajo y, posteriormente, a los representantes de RENETSA quienes finalmente formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científicacatecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Karen Estefany Neira Cruzado. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud

Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Yuani Miriam Roman Morillo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación en adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, con ECOG 0-1. Elaborado por Karen Estefany Neira Cruzado y Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, julio de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 15 -2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	6
MENSAJES CLAVE.....	8
RESUMEN EJECUTIVO.....	10
I. INTRODUCCIÓN.....	16
I.1. Cuadro clínico.....	16
I.2. Tecnología sanitaria.....	18
I.3. Justificación de la evaluación.....	20
II. OBJETIVOS.....	20
III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	21
III.1. Formulación de pregunta PICO.....	21
III.2. Graduación de los desenlaces.....	22
IV. METODOLOGÍA.....	23
IV.1. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	23
IV.2. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	28
IV.3. Recursos necesarios (Costos).....	28
IV.4. Costo-efectividad.....	31
IV.5. Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....	31
V. RESULTADOS.....	32
V.1. CARGA DE ENFERMEDAD.....	32
V.2. NECESIDAD CLÍNICA.....	32
V.3. EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	33
V.4. CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	44
V.5. BALANCE DE EFECTOS.....	44
V.6. NIVEL DE INNOVACIÓN.....	47
V.7. EQUIDAD.....	47
V.8. RECURSOS NECESARIOS (COSTOS).....	48
V.9. COSTO-EFECTIVIDAD.....	50
V.10. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS.....	50
VI. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	51
VII. CONCLUSIONES.....	53
VIII. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	54
IX. DECLARACIÓN DE INTERESES.....	55
X. FINANCIAMIENTO.....	55
XI. REFERENCIAS.....	56
XII. ANEXOS.....	60

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ATRA	Ácido trans-retinoico
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Disability Adjusted Life Years
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EsSalud	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decision / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Metaanálisis
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales



RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RS	Revisión sistemática
SIS	Sistema integrado de Salud
TS	Tecnología Sanitaria
TOA	Trióxido de arsénico
UIT	Unidad Impositiva Tributaria



MENSAJES CLAVE

- Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins mediante Oficio N.º019-2024-IETSI/ESSALUD y Carta No.799-GRPR-ESSALUD-2023
- La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa el 5% a 20% de los casos de leucemia mieloide aguda (LMA); sin embargo, entre pacientes de origen latino se ha reportado una frecuencia de 38%. En Perú, a pesar de que no se tienen reportes de la frecuencia de la LPA, en un estudio realizado entre el año 1996 y 2008 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se observó que el 52% y 38% de los pacientes con LPA se encontraban entre los grupos etarios de 16 - 40 años y 41 - 60 años, respectivamente.
- Del total de pacientes con LPA tratados con ácido trans-retinoico (ATRA) más quimioterapia con antraciclinas, el 10 % al 20% sufre una recaída.
- El trióxido de arsénico (TOA) es un antineoplásico, que altera el gen PML-RAR α , que tiene un rol central en la patogénesis de la LPA, o sus vías de señalización en las células para controlar la enfermedad.
- La pregunta PICO fue la siguiente, **P**: Adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico (ATRA) más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, con ECOG 0-1. **I**: Trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación **C**: Continuar con ATRA más quimioterapia; **O**: Sobrevida global, Calidad de vida, Eventos adversos serios.
- La evidencia sobre eficacia y seguridad de TOA en comparación con ATRA más quimioterapia provino de un estudio de tipo observacional retrospectivo que analizó 41 sujetos con LPA en recaída. Debido al diseño del estudio y la evidencia indirecta, la certeza de la evidencia fue considerada muy baja.
- El grupo de trabajo consideró que existe una necesidad clínica insatisfecha, que la incorporación de TOA produce efectos deseables pequeños o que no se conocen, los efectos indeseables no se conocen, por lo que el balance probablemente favorecería a la



intervención. Adicionalmente, no es considerado a TOA como una tecnología innovadora, sus costos son moderados, ofrece equidad aumentada y se desconoce su costo-efectividad.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación **en contra** del uso de TOA en lugar ATRA más quimioterapia en pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0 – 1.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa el 5% a 20% de los casos de leucemia mieloide aguda (LMA) (1,2); sin embargo, entre pacientes de origen latino se ha reportado una frecuencia de 38%. En Perú, a pesar de que no se tienen reportes de la frecuencia de la leucemia promielocítica aguda (LPA), en un estudio realizado entre el año 1996 y 2008 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se observó que el 52% y 38% de los pacientes con LPA se encontraban entre los grupos etarios de 16 - 40 años y 41 - 60 años, respectivamente (3). En pacientes con LPA sin tratamiento la mediana de sobrevida es menor a un mes, debido al sangrado descontrolado (4). Sin embargo, con los avances recientes en las terapias, la sobrevida ha mejorado y la mayoría de los pacientes alcanza la remisión completa y se mantiene. El tratamiento de la LPA comprende tres etapas: remisión o inducción, consolidación y mantenimiento. Del total de pacientes con LPA tratados con ácido trans-retinoico (ATRA) más quimioterapia con antraciclinas, el 10 % al 20% sufre una recaída. El objetivo de tratamiento de este grupo de pacientes es alcanzar la remisión molecular, con planes de proseguir con quimioterapias a altas dosis y trasplantes de médula ósea en aquellos con enfermedad sensible a la quimioterapia. Dentro de las opciones de tratamiento para la LPA con recaída se encuentra el uso del trióxido de arsénico (TOA).

Tecnología sanitaria

El TOA pertenece al grupo de los medicamentos llamados antineoplásicos, que actúan alterando el gen PML-RAR α , que tiene un rol central en la patogénesis de la LPA, o sus vías de señalización en las células para controlar la enfermedad. Actualmente, TOA no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins mediante Oficio N.º019-2024-IETSI/ESSALUD y Carta No.799-GRPR-ESSALUD-2023, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de TOA en pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0 – 1.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de TOA

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre TOA considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de Innovación, Equidad, Recursos Necesarios y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decisión* (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con la participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com), The Cochrane Library (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 22 y 23 de mayo del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta Newcastle-Ottawa para estudios observacionales. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología GRADE y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF)

para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta la metodología IQWiG. Los umbrales permitieron diferenciar entre no efecto, y magnitudes: pequeño, moderado y grande, siempre que la evidencia tuviera como mínimo certeza baja según la metodología GRADE.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación se estableció en base a la magnitud de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "DALY").

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el PNUME, la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para población objetivo de la presente ETS-EMC, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 04 de junio de 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con

horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultaron las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 04 de junio de 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por los representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la IPRESS solicitante – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de la DIGEMID, de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), y de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas - EsSalud. Se invitó al representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) pero no participó.

RESULTADOS

Pregunta clínica: P: Adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico (ATRA) más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, con ECOG 0-1. I: Trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación. C: Continuar con ATRA más quimioterapia; O: Sobrevida global, Calidad de vida, Eventos adversos serios.

Necesidad clínica: Se dispone de ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, régimen que no está contraindicado en las GPC internacionales. Sin embargo, por mayoría simple

el grupo de trabajo decidió que la alternativa disponible no era la más adecuada y se concluyó que no existe una alternativa disponible.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de TOA en comparación con ATRA más quimioterapia provino de un estudio de tipo observacional retrospectivo que analizó 41 sujetos con LPA en recaída. Debido al diseño del estudio y a la evidencia indirecta que brinda, la certeza de la evidencia de este estudio fue considerada muy baja. En cuanto a los efectos indeseables, no se encontró evidencia sobre los efectos indeseables de TOA, por lo que, se consideraron desconocidos.

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios fueron catalogados como pequeños o desconocidos, los daños como desconocidos, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, el grupo de trabajo, por mayoría consideró que el balance de efectos probablemente favorecería a la intervención.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por ende, se consideró a TOA como una tecnología sanitaria no innovadora.

Equidad: No se encontraron estudios que reportaran el impacto en la equidad en salud. El representante de la IPRESS solicitante señaló que, en pacientes con recaída molecular, el uso de TOA podría darse de manera ambulatoria. Por ende, el grupo de trabajo consideró que el tratamiento con TOA aumentaría la equidad en salud.

Recursos necesarios (costos): El estudio de costo reportó que el uso de TOA en lugar ATRA más quimioterapia en pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0 – 1 no superaría al equivalente a 18 UIT. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que TOA genera costos moderados.

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad para añadir al debate.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0 -1 no se recomienda el uso de trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación.

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Los representantes de la DIGEMID, de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas – EsSalud y de DGAIN no recomendaron el uso de TOA. Dentro de sus argumentos se mencionó a la certeza muy baja de la evidencia, los costos moderados e incluso podrían llegar a ser mayores de los estimados por el equipo metodológico del CETS-INS, y la ausencia de estudios de costo-efectividad. En contraste, los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante, argumentaron de que la población que usaría TOA es muy pequeña, el uso de ATO aumentaría la equidad, el costo moderado de la tecnología, y que existe una ETS-EMC previa en la que se aprobó el uso de TOA en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída expuestos a ATRA. Por su parte, la representante de la RON valoró que no existe alternativa de tratamiento para este grupo de pacientes, los efectos deseables son pequeños, en evaluaciones previas se han aprobado TS mucho más costosas, y que TOA se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0 -1, la magnitud de los beneficios de brindar TOA en lugar de continuar con ATRA más quimioterapia fue considerado por el grupo de trabajo como pequeños o desconocidos, y los daños fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta que la certeza de evidencia del desenlace crítico de sobrevida global fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales: Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.

PALABRAS CLAVES: Trióxido de arsénico, leucemia promielocítica aguda, recaída, ácido trans-retinoico, antraciclinas

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Cuadro clínico

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una variante biológica y clínicamente diferente de la leucemia mieloide aguda (LMA). La LPA se caracteriza por la presencia de promielocitos atípicos en la médula ósea y en la sangre periférica (5,6). Los promielocitos son precursores mieloides grandes con morfología variables. La LPA representa el 5% a 20% de los casos de LMA (1,2); sin embargo, entre pacientes de origen latino se ha reportado una frecuencia de 38% (7). En Perú, a pesar de que no se tienen reportes de la frecuencia de la LPA, en un estudio realizado entre el año 1996 y 2008 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se observó que el 52% y 38% de los pacientes con LPA se encontraban entre los grupos etarios de 16 - 40 años y 41 - 60 años, respectivamente (3). A nivel nacional, en el 2019, se estimó que la leucemia es responsable de 12633 años saludables perdidos (AVISA), 5987 AVISA, y 7931 AVISA, entre los pacientes de 15 y 44 años, 45 y 59, y 60 a más, respectivamente.

Entre el 90% y 95% de los casos de LPA, se debe a una translocación recíproca $t(15;17)$, que afecta al gen de la leucemia promielocítica (LPM) en el cromosoma 15 y el gen del receptor del ácido retinoico alfa ($RAR\alpha$) en el cromosoma 17 (5,8). Esto genera la formación del gen de fusión LPM- $RAR\alpha$, que actúa como un represor transcripcional que inhibe la desdiferenciación mieloide normal en la etapa promielocítica (5,8). Los precursores mieloides que llevan esta aberración citogenética permanecen detenidos en su etapa promielocítica, acumulándose en la médula ósea y la sangre (9,10).

La presentación clínica de la LPA se caracteriza por la presencia de sangrado secundario a la coagulación intravascular diseminada (CID) (11). La CID es una condición en la que, un aumento de eventos de coagulación sanguínea agota las plaquetas y los factores de coagulación necesarios para controlar el sangrado, lo que provoca un posterior sangrado excesivo (12). Esta situación puede ocasionar la muerte en pacientes con LPA (12). Otros síntomas típicos presentes en los pacientes con LPA están relacionados a complicaciones de pancitopenia (i.e. anemia, neutropenia, y trombocitopenia), incluyendo debilidad y fatiga, infecciones de gravedad variable, y/o hemorragias, como sangrado gingival, equimosis, epistaxis, o menorragia (13,14).

En pacientes con LPA sin tratamiento la mediana de supervivencia es menor a un mes, debido al sangrado descontrolado (4). Sin embargo, con los avances recientes en las terapias, la supervivencia ha mejorado y la mayoría de los pacientes alcanza la remisión completa y se mantiene (5). La prognosis de los pacientes es heterogénea, observándose diferencias de acuerdo con la edad y al conteo de glóbulos blancos sanguíneos (15). El conteo de glóbulos blancos en el diagnóstico es un factor pronóstico que separa a los pacientes en dos categorías: riesgo bajo o intermedio, con conteo de glóbulos blancos menor o igual a 10,000/microl; y riesgo alto, con conteo de glóbulos blancos mayor de 10,000/microl (16).

En general, el objetivo del tratamiento de la LPA es alcanzar una remisión molecular completa (RMC) (17). La RMC se define por la ausencia del transcrito de fusión PML-RAR α usando métodos de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) con un *threshold* de sensibilidad de al menos 10^{-3} o 10^{-4} (17). El tratamiento de la LPA comprende tres etapas: remisión o inducción, consolidación y de mantenimiento (13). En la etapa de inducción, el objetivo es alcanzar la remisión morfológica completa con la recuperación de hematopoyesis normal, seguida de remisión molecular (RM) (18). A veces la RM solo se alcanza luego de terminar la fase de consolidación. Por lo que, se recomienda realizar la RT-PCR al final del tratamiento de consolidación (19). Un componente clave de la terapia de inducción es el uso de ácido trans-retinoico (ATRA), que promueve la diferenciación terminal de los promielocitos malignos a neutrófilos maduros. Dentro de las opciones de tratamiento en la fase de inducción se encuentra el uso de ATRA en combinación con quimioterapia basada en antraciclina (20,21).

Aproximadamente el 90% de los pacientes con diagnóstico de LPA alcanzan la remisión hematológica completa con la terapia de inducción. Sin embargo, sin una terapia adicional, virtualmente todos estos pacientes recaen (22). La terapia de consolidación tiene como objetivo atacar las células de la leucemia que sobrevivieron a la terapia de inducción, pero que no son detectables con las pruebas convencionales (22). De esta manera, los pacientes alcanzan una remisión morfológica y citogenética completa con una RM durable y la eventual cura (22). La selección de la terapia de consolidación varía de acuerdo con la terapia que recibió el paciente en la etapa de inducción. En la etapa de consolidación el paciente puede recibir ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas (23). Luego de la terapia de consolidación, la respuesta al tratamiento se evalúa nuevamente con un aspirado de médula ósea y una biopsia (18). Al igual que la terapia de consolidación, la terapia de mantenimiento depende de la terapia de inducción y de consolidación que recibieron los pacientes. Una vez

que se alcanza la RMC, se realizan pruebas de RT-PCR periódicas para monitorear la recaída o relapso.

Del total de pacientes con LPA tratados con ATRA más quimioterapia con antraciclinas, el 10 % al 20% sufre una recaída (24). El objetivo de tratamiento de este grupo de pacientes es alcanzar la RM, con planes de proseguir con quimioterapias a altas dosis y trasplantes de médula ósea en aquellos con enfermedad sensible a la quimioterapia (20). Dentro de las opciones de tratamiento para la LPA con recaída o relapso se encuentra el uso del trióxido de arsénico (TOA) (20,21).

I.2. Tecnología sanitaria

El TOA, con fórmula química As_2O_3 , pertenece al grupo de los medicamentos llamados antineoplásicos (25). Como ya se indicó previamente, el gen PML-RAR α tiene un rol central en la patogénesis de la LPA, las terapias dirigidas, como TOA, suelen alterar este gen o sus vías de señalización en las células para controlar la enfermedad (26). Se han propuesto diferentes mecanismos para los efectos de TOA en las células de leucemia in vivo (26). La alteración del gen PML-RAR α libera la diferenciación bloqueada en la LPA al superar los efectos negativos dominantes de la proteína de fusión sobre el funcionamiento normal de la PML y RAR α (27,28). Adicionalmente, altas concentraciones de TOA pueden inducir la apoptosis de las células leucémicas (26). Otro mecanismo de acción del TOA es que actúa reduciendo la formación de nuevos vasos durante la transformación de la leucemia, y que afecta la longitud de los telómeros y la actividad de la telomerasa (29).

El TOA cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde el 2000, con el nombre comercial de TRISENOX intravenoso de 2 mg/mL, para su uso en los siguientes grupos: 1) en combinación con tretinoína para el tratamiento de adultos recién diagnosticados con LPA de riesgo bajo, cuya LPA se caracteriza por la presencia de la traslocación t(15;17) o la expresión del gen LPM- RAR α ; 2) el tratamiento de inducción de remisión y consolidación en pacientes con LPA que son refractarios, o han recaído luego de la quimioterapia con retinoides y antraciclinas, cuya LPA se caracteriza por la presencia de la traslocación t(15;17) o la expresión del gen LPM- RAR α (30). El ATO también cuenta con aprobación de la European Medicines Agency (EMA) desde el 2022, con el nombre comercial de TRISENOX intravenoso con concentraciones de 1 mg/mL y 2 mg/mL, para su uso en la terapia de inducción y consolidación de LPA caracterizada por la presencia de la traslocación t(15;17) o

la expresión del gen LPM- RAR α en los siguientes grupos: 1) LPA de riesgo bajo a intermedio, recién diagnosticada (recuento de glóbulos blancos $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) en combinación con ATRA; 2) LPA refractaria/recaída, luego de la quimioterapia con retinoides y quimioterapia (31).

En Perú, TOA se encuentra aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), con registro sanitario vigente EE11025, bajo el nombre de PHENASEN® 10mg/10mL con las siguientes indicaciones: 1) Para inducción de la remisión y consolidación en pacientes con LPA que son refractarios o que han recaído de la quimioterapia con retinoides y antraciclinas, y cuya APL se caracteriza por la presencia de la translocación t(15:17) o PML / Expresión del gen RAR-alfa; 2) Para la inducción de la remisión y consolidación en pacientes con LPA no tratada previamente en combinación con ATRA y/o quimioterapia y cuya LPA se caracteriza por la presencia de la translocación t(15:17) o expresión del gen LPM- RAR α (32).

En pacientes refractarios o con recaída luego de la terapia con retinoides y antraciclinas, la dosis recomendada de TOA para el tratamiento de inducción es la infusión diaria de 0.15 mg/kg/día hasta que se obtenga la remisión de la médula ósea. Si no se obtiene la remisión de la médula ósea para el día 60, se debe suspender la dosificación. Para la terapia de consolidación, la dosis recomendada de TOA también es de 0.15 mg/kg/día; pero, en este caso se administran 25 dosis en un periodo de hasta 5 semanas. El tratamiento con TOA debe interrumpirse, ajustarse o suspenderse antes del final programado de la terapia en cualquier momento en que se observe una toxicidad de grado 3 o superior, según los Criterios de toxicidad común del Instituto Nacional del Cáncer, y se considere que posiblemente esté relacionada con el tratamiento con trióxido de arsénico. Los pacientes que experimentan tales reacciones que se consideran relacionadas con TOA deben reanudar el tratamiento solo después de la resolución del evento tóxico o después de la recuperación al estado inicial de la anomalía que provocó la interrupción. En tales casos, el tratamiento debe reanudarse al 50% de la dosis diaria anterior. Si el evento tóxico no reaparece dentro de los 3 días posteriores al reinicio del tratamiento con la dosis reducida, la dosis diaria se puede aumentar nuevamente al 100% de la dosis original. Los pacientes que experimentan una recurrencia de la toxicidad deben retirarse del tratamiento. Sobre las contraindicaciones, penasen está contraindicado en pacientes hipersensibles al arsénico o a cualquiera de los excipientes (32).

Tabla 1. Costo anual por paciente del TOA en el Perú para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Trióxido de Arsénico vial 1mg/mL x 10mL	1,875.00	<u>Inducción:</u> 0.15mg/kg/día x 5 semanas <u>Consolidación:</u> 0.15mg/kg/día x 5 días a la semana durante 5 semanas	56 viales	105,000.00

*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo 2024-1. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>.

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de trióxido de arsénico aprobada por DIGEMID

I.3. Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins mediante Oficio N.º019-2024-IETSI/ESSALUD y Carta No.799-GRPR-ESSALUD-2023, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

II. OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de TOA en pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0-1.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de TOA en pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0-1.

III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1. Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Población	Pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída temprana (< 6 meses) molecular y/o clínica, ECOG < 2, no evolutivos (no terminales)
Intervención	Trióxido de arsénico 0.15 mg/kg hasta por 60 días
Comparador	Quimioterapia convencional
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tasa de respuesta ▪ Sobrevida libre de progresión ▪ Sobrevida global

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. No se pudo entrevistar a algún paciente y/o familiar con la condición de salud específica para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

La evidencia se presentó en una reunión técnica, que tuvo como objetivo ajustar la pregunta PICO, con la participación del médico especialista en hematología y el equipo metodológico de la CETS del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC

Población	Adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída ¹ (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico (ATRA) más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas ² , con ECOG 0-1
Intervención	Trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación ³
Comparador	Continuar con ATRA más quimioterapia ⁴
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios ▪ Nueva recaída ▪ Remisión completa ▪ Eventos adversos grado 3 o 4

¹ **Recaída** definida como la reaparición de blastos leucémicos en la sangre periférica o el hallazgo de más del 5% de blastos en la médula ósea, no atribuibles a otra causa (i.e. regeneración de la médula ósea después de la terapia de consolidación) o recaída extramedular, en pacientes que alcanzaron una respuesta completa previa. **Recaída molecular** se define como la detección del gen PML-RARA en dos muestras de sangre sucesivas (NCCN 2024).

² Daunorubicina y mitoxantona

³ El tratamiento consiste en un ciclo de inducción y un ciclo de consolidación. En el **ciclo de inducción** se emplea una infusión de 0.15 mg/kg/día hasta la remisión de la médula ósea. Si no se obtiene la remisión de médula para el día 60 se debe suspender el uso. En el **ciclo de consolidación** se administran 25 dosis de 0.15 mg/kg/día, en un periodo de hasta 5 semanas. El **ciclo de consolidación** puede iniciarse luego de 3 a 4 semanas después de completar el ciclo de inducción.

⁴ Quimioterapia en base al esquema de citarabina más mitoxantona, o citarabina más daunorubicina.

III.2. Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se realizó la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (33). Este proceso se llevó a cabo en la reunión técnica que se tuvo con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada mediante diálogo deliberativo (Tabla 4).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Nueva recaída	Importante
Remisión completa	Importante
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Tasa de respuesta objetiva	Importancia limitada
Sobrevida libre de progresión	Importancia limitada

IV. METODOLOGÍA

IV.1. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de TOA para el tratamiento de pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0-1, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com), The Cochrane Library (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. En MEDLINE, la fecha de búsqueda fue el 22 de mayo de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 22 de mayo de 2024 en MEDLINE. En EMBASE, The Cochrane Library y LILACS, la fecha de búsqueda fue el 23 de mayo de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 23 de mayo de 2024. Asimismo, se verificaron las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos consultadas se detallan en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin meta-análisis (MA) y ECA de fase III o II, que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo

restricciones por fecha de publicación. En el caso de no existir RS o ECA para evaluar un desenlace específico, se incluyeron estudios observacionales comparativos. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios por título y resumen fue desarrollado por un revisor y fue realizada en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando el Deduplicator desarrollado por Bond University de Australia (<https://sr-accelerator.com/#/deduplicator>). Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes. Luego, el revisor realizó la lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la tecnología sanitaria se emplearon los siguientes criterios según sea el caso: la selección se limitó a RS con metaanálisis de ECA de fase III y ECA de fase III que permitan responder a la pregunta PICO. En ausencia de este diseño de estudios, se optó por incluir estudios comparativos no aleatorizados incluyendo cohortes y casos-control.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección 5.3. Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (34), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (35), ROBINS-I para la evaluación de estudios de intervención no aleatorizados (37), y la escala de Newcastle-Ottawa para estudios observacionales (38). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación,

cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para motivos de esta ETS-EMC y acorde con el enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (39). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (40). Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace

relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”</i>
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”</i>
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”</i>
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. <i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”</i>
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (41). Según esta metodología, la magnitud se evalúa si los resultados son estadísticamente significativos. Como parte de esta metodología, la magnitud de los efectos deseables e indeseables se evaluará únicamente si la certeza de la evidencia medida por la metodología GRADE (39) es al menos baja.

Para los desenlaces dicotómicos, se utilizarán las medidas relativas como el RR, HR o RTI junto con el intervalo de confianza (IC) al 95% de tal manera que si existe un efecto de la intervención se evidencie cuando el valor de la medida relativa sea menor a 1. En el caso de que el desenlace haga referencia a eventos positivos (el beneficio en salud se produce cuando el valor de la medida relativa es menor de 1) o el desenlace haga referencia a eventos negativos (el daño en salud se produce cuando el valor de la medida relativa es mayor de 1) para poder determinar la magnitud del efecto se deberá evaluar la inversa del RR y del IC95%. En la tabla 6 se describen los umbrales para los desenlaces dicotómicos.

Tabla 6. Valores de umbrales para determinar la magnitud de los efectos para desenlaces dicotómicos

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja***		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo \geq 5%*	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		< 0.90

Para los desenlaces numéricos reportados por los pacientes, se medirá la magnitud solo si, además de cumplir con los criterios mencionados anteriormente, el puntaje reportado proviene de un instrumento validado. También se realizará una búsqueda de estudios que

informen al menos un umbral de relevancia clínica para dicho instrumento. Si se encuentra dicho umbral y es mayor al 15% del rango de la escala de medición, se usará como primer umbral (U1) para distinguir entre una magnitud trivial y pequeña. El segundo umbral (U2), entre pequeña y moderada, se calculará multiplicando U1 por 2.5; y el tercer umbral (U3), entre moderada y grande, se calculará multiplicando U1 por 4.

En caso de no encontrar umbrales de relevancia clínica y si los datos disponibles lo permiten, se transformará la diferencia de los puntajes finales entre los grupos de intervención y control reportados por el estudio en diferencias de medias estandarizadas (DME). Se utilizarán los umbrales descritos por la metodología IQWiG (41) para desenlaces numéricos que no son reportados por los pacientes.

IV.2. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 04 de junio de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1b**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3. Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de TOA al tratamiento de adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0-1, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizaron los diferentes estados de la enfermedad de la población de la pregunta PICO, mediante la revisión de las guías de práctica clínica (GPC), procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSa), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) u otras entidades, y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el representante de la IPRESS solicitante el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las GPC, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSa e INEN u otras entidades con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, esta información se complementó con el aporte del representante de la IPRESS solicitante sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** Junto con el representante de la IPRESS solicitante se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSa, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSa que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de

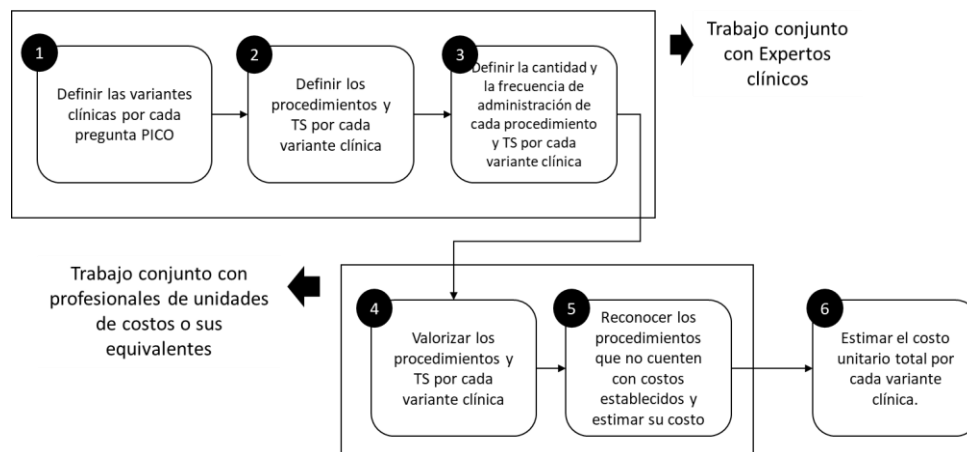
Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI, se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la entidad que solicitó la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias, como páginas oficiales de MINSA, Sistema Integrado de Salud - Fondo Intangible Solidario de Salud (SIS-FISSAL), EsSalud, u otros.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo



IV.4. Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de TOA en adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0-1, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Además, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias del cuello uterino desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de TOA para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 04 de junio de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5. Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (42), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*").

Para la evaluación de la necesidad clínica de TOA en adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0-1, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se hicieron revisaron los tratamientos recomendados por las GPC la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2020 (19), del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2024 (21), con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de TOA, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para leucemia desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 29 de abril de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1d**.

V. RESULTADOS

V.1. CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la sección I.1. Cuadro clínico del presente informe.

V.2. NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 10 de junio del 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la IPRESS solicitante – Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), y de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas -

EsSalud. Se invitó al representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) pero no participó.

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas y ECOG 0-1, recibe ATRA más quimioterapia basada en citarabina más mitoxantona o citarabina más daunorubicina. Las GPC del NCCN del 2024 (21) y de ESMO del 2020 (19) no contraindican el uso de ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas en la población objeto de la presente evaluación. Los representantes de la IPRESS solicitante, de la RON, y de la DGAIN señalaron que, para la población de pacientes con LPA en recaída (morfológica o molecular) que no han sido expuestos previamente a TOA la única alternativa de tratamiento es TOA con o sin ATRA. En contraste, el representante de DIGEMID señaló que ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas figura como una alternativa de tratamiento en el sumario Best Practice para la población de interés, que esta opción de tratamiento está disponible en el PNUME, y que figura como el comparador de la pregunta PICO. De igual forma, el representante de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas – EsSalud, indicó que existe una alternativa, dado que se dispone del uso de ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y que en el contexto de priorización de necesidad y de financiamiento, no es apremiante la inclusión de TOA.

En primera votación, y por mayoría simple (tres votos por “no existe alternativa” y dos votos por “sí existe alternativa”), se tomó la decisión de señalar que no existe alternativa, por lo que se trata de una necesidad clínica no satisfecha.

V.3. EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 7312 artículos procedentes de 4 bases de datos, de los cuales 78 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 78 artículos, 1 fue incluido como parte del cuerpo de evidencia por responder a la pregunta PICO de interés. La única publicación incluida fue un estudio de tipo observacional retrospectivo comparativo (43). Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos consultar el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

Min et al. (43) desarrollaron un estudio observacional, de tipo cohorte retrospectiva que analizó pacientes con LPA en recaída (hematológica, citogenética y molecular) que recibieron quimioterapia basada en antraciclinas combinada con ATRA como terapia de inducción de primera línea. El objetivo del estudio fue comparar los resultados de diferentes tratamientos de consolidación, entre ellos un régimen basado en TOA.

Los participantes fueron diagnosticados y tratados en el Hospital Hematológico Católico del Corea durante el 2000 al 2019. En la fase de inducción, se incluyeron 41 sujetos que recibieron tratamiento de reinducción¹ con TOA con o sin ATRA (*en adelante* TOA ± ATRA) o citotóxicos convencionales. La mediana y el rango intercuartílico (RIQ) de la duración del tratamiento de reinducción con TOA ± ATRA fue de 37 días (1 a 60 días), no se indica la mediana ni el RIQ del tratamiento con citotóxicos convencionales.

Los grupos de TOA ± ATRA o citotóxicos convencionales fueron comparables en cuanto a la edad y género. El promedio y la desviación estándar (DS) de la edad fue de 39.5 ± 2.3 y de 39.4 ± 3.5 en el grupo de TOA ± ATRA y de citotóxicos convencionales, respectivamente. De igual forma, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de recaída. El 93.3% (28/30) y el 81.8% (9/11) presentaron recaída hematológica² o molecular en los grupos de TOA ± ATRA y de citotóxicos convencionales, respectivamente. Adicionalmente, los grupos fueron comparables en cuanto a la recaída citogenética (TOA ± ATRA: 6.7% [2/30] versus citotóxicos convencionales: 18.2% [2/11])

En la fase de tratamiento de consolidación, se incluyeron 39 sujetos que alcanzaron la remisión luego de la terapia de reinducción con TOA ± ATRA o citotóxicos convencionales. Las terapias de consolidación evaluadas fueron: régimen basado en TOA sin trasplante de células hematopoyéticas (TCH) (n=19), quimioterapia intensiva basada en antraciclinas sin TCH (n=2), TOA ± ATRA o quimioterapia intensiva basada en antraciclinas con TCH autólogo (n=12), y TOA ± ATRA o quimioterapia intensiva basada en antraciclinas con TCH alogénico (n=6). No se presentan las características basales del grupo de quimioterapia intensiva basada en antraciclinas sin TCH, por lo que no se puede determinar si este grupo

¹ En pacientes con recaída la terapia de inducción luego de la recaída se denomina reinducción.

² En el estudio de Min et al. definen morfológicamente a la recaída hematológica como la presencia de ≥ 5 blastos o promielocitos anormales en la médula ósea. Definición que coincide con el concepto de recaída morfológica que se colocó en la pregunta PICO.

fue comparable con el grupo de régimen basado en TOA, grupos de interés para la presente ETS-EMC. La mediana y el RIQ del tratamiento de consolidación en el grupo del régimen basado en TOA fue de 50 días (20 a 96).

Los desenlaces de interés para la presente ETS-EMC fueron la remisión completa y la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 (neutropenia y trombocitopenia) durante la fase de inducción, y la sobrevida global y la incidencia de nuevas recaídas durante la fase de consolidación.

Las características principales del estudio de Min et al. se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. Características del estudio observacional comparativo incluido

	Min et al. 2022
Diseño	Observacional de tipo cohorte retrospectiva comparativa
Lugar/periodo de estudio	Corea Periodo de seguimiento desde 2000 al 2019
Fase	Tratamiento de inducción
Participantes	N=41 Características basales (intervención/comparador) <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 39.5 ± 2.3 / 39.4 ± 3.5 • Sexo (masculino): 18 (60.0%) / 5 (45.5%) • Tipo de recaída: <ul style="list-style-type: none"> – Hematológica: 10 (33.3%) / 9 (81.8%) – Citogenética: 2 (6.7%) / 2 (18.2%) – Molecular: 18 (60.0%) / (0.0%)
Intervención	n=30 Régimen basado en trióxido de arsénico <ul style="list-style-type: none"> • Trióxido de arsénico en monoterapia: 27 (90.0%) • Trióxido de arsénico más ácido trans-retinoico: 3 (10.0%)
Comparador	n=11 <ul style="list-style-type: none"> • Idarubicina más citarabina: 7 (63.6%) • Idarubicina más ácido trans-retinoico: 7 (18.2%) • Mitoxantona más citarabina: 1 (9.1%) • Baja dosis de citarabina con etoposida: 1 (9.1%)
Desenlaces reportados	Remisión completa Eventos adversos de grado 3 o 4 (neutropenia y trombocitopenia)
Fase	Tratamiento de consolidación
Participantes	N=39 Características basales (intervención/comparador) <ul style="list-style-type: none"> • Edad: 40.9 ± 14.8 / NR • Sexo (masculino): 10 (52.6%) / NR • Tipo de recaída:

	<ul style="list-style-type: none"> - Hematológica: 6 (31.6%) / NR - Citogenética: 3 (15.8%) / NR - Molecular: 10 (52.6%) / NR • Terapia de reinducción: <ul style="list-style-type: none"> - Trióxido de arsénico en monoterapia: 16 (84.2%) - Trióxido de arsénico más ATRA: 3 (15.8%)
Intervención	n=19 Régimen basado en trióxido de arsénico <ul style="list-style-type: none"> • Trióxido de arsénico en monoterapia: 18 (94.7%) • Trióxido de arsénico más citarabina: 1 (5.3%)
Comparador	n=2 Quimioterapia intensiva basada en antraciclinas: 2 (100.0%)
Desenlaces reportados	Sobrevida global Nueva recaída
Financiamiento	No se indica

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Para la evaluación de la calidad del estudio de la cohorte de Min et al. se empleó la herramienta del Newcastle Ottawa para estudios de cohorte y encontramos que la muestra de sujetos analizados probablemente fue representativa, debido a que se incluyeron datos de pacientes con LPA en recaída luego del tratamiento con ATRA y quimioterapia basada en antraciclinas; pero no se realizó un muestreo aleatorizado. No se evidenció algún potencial sesgo de selección en el estudio dado que los sujetos del grupo comparador fueron seleccionados del mismo hospital. En el estudio no se señala cómo se recolectó la información de los participantes del estudio (i.e. registros o entrevistas). Por otro lado, debido a que no se reportan todas las características basales de los grupos de estudio durante la fase de inducción y de consolidación no se puede asegurar la comparabilidad de los grupos. El seguimiento de 19 años fue adecuado para los desenlaces de interés. Por último, no se registraron pérdidas del seguimiento.

D. Principales resultados

1. Sobrevida global (mortalidad) mediana de seguimiento de 34.3 meses – Terapia de consolidación

En la fase de tratamiento de consolidación, el estudio observacional de Min et al. (43), con una mediana de seguimiento de 34.3 meses, reporta que la incidencia de mortalidad fue de 36.8% (7/19) y 50.0% (1/2) en el grupo de régimen basado en TOA sin TCH y de

quimioterapia intensiva basada en antraciclinas sin TCH, respectivamente. El efecto relativo de mortalidad fue RR: 0.74 (IC95%: 0.16 a 3.32). Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo IC, los resultados del estudio de Min et al. no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (mortalidad) entre los grupos de régimen basado en TOA sin TCH (grupo de intervención) en comparación con el grupo de quimioterapia intensiva basada en antraciclinas sin TCH (grupo de comparación). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado dos niveles por limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo, debido a que no se describen las comparaciones de todas las características basales entre los grupos de intervención y comparación, como la presencia de mutaciones que pueden afectar la prognosis del paciente, y no se describe el proceso de recolección de datos. También se disminuyeron dos niveles por evidencia indirecta, debido a que no se evaluó el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas, comparador de la pregunta PICO, y tres sujetos del grupo de intervención recibieron TOA más ATRA, intervención que difiere con la establecida en la pregunta PICO. De igual forma, se disminuyeron dos niveles de evidencia por imprecisión, debido a que los IC atravesaron tres umbrales (0.85, 0.95 y 1.00), la amplitud del IC95%, y el tamaño de muestra pequeño.

2. Calidad de vida – Terapia de consolidación

No se halló evidencia que evaluara este desenlace para la pregunta PICO validada.

3. Eventos adversos serios – Terapia de consolidación

No se halló evidencia que evaluara este desenlace para la pregunta PICO validada.

4. Remisión completa a los 28 días de la terapia de inducción – Terapia de inducción

En la fase de tratamiento de inducción, el estudio observacional de Min et al. (43) reporta que la incidencia de remisión completa fue de 100.0% (30/30) y de 81.8% (9/11) en el grupo de TOA ± ATRA y de régimen citotóxico convencional, respectivamente. El efecto relativo de la remisión completa fue RR: 1.22 (IC95%: 0.93 a 1.62). Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo IC, los resultados del estudio de Min et al. no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de la remisión completa entre los grupos de TOA ± ATRA (grupo de intervención) en comparación con el grupo de régimen citotóxico convencional (grupo de comparación). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado dos niveles por limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo, debido a que no se describen las comparaciones de todas las características basales entre los grupos de intervención y comparación, como

la presencia de mutaciones que pueden afectar la prognosis del paciente, y no se describe el proceso de recolección de datos. También se disminuyeron dos niveles por evidencia indirecta, debido a que no se evaluó el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas, comparador de la pregunta PICO, y tres sujetos del grupo de intervención recibieron TOA más ATRA, intervención que difiere con la establecida en la pregunta PICO. De igual forma, se disminuyeron dos niveles de evidencia por imprecisión, debido a que la inversa de los intervalos de confianza (1.08 a 0.62) atravesaron dos umbrales (0.80 y 0.90).

5. Nueva recaída – Terapia de consolidación

En la fase de tratamiento de consolidación, el estudio observacional de Min et al. (43) reporta que la incidencia de una nueva recaída fue de 47.4% (9/19) y de 50.0% (1/2) en el grupo de régimen basado en TOA sin TCH y de quimioterapia intensiva basada en antraciclinas sin TCH, respectivamente. El efecto relativo de nueva recaída fue RR: 0.95 (IC95%: 0.22 a 4.10). Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo IC, los resultados del estudio de Min et al. no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de nueva recaída entre los grupos de régimen basado en TOA sin TCH (grupo de intervención) en comparación con el grupo de quimioterapia intensiva basada en antraciclinas sin TCH (grupo de comparación). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado dos niveles por limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo, debido a que no se describen las comparaciones de todas las características basales entre los grupos de intervención y comparación, como la presencia de mutaciones que pueden afectar la prognosis del paciente, y no se describe el proceso de recolección de datos. También se disminuyeron dos niveles por evidencia indirecta, debido a que no se evaluó el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas, comparador de la pregunta PICO, y tres sujetos del grupo de intervención recibieron TOA más ATRA, intervención que difiere con la establecida en la pregunta PICO. De igual forma, se disminuyeron dos niveles de evidencia por imprecisión, debido a que la inversa de los intervalos de confianza atravesaron dos umbrales (0.80 y 0.90).

6. Eventos adversos de grado 3 o 4: neutropenia – Terapia de inducción

En la fase de tratamiento de inducción, el estudio observacional de Min et al. (43) reporta que la incidencia de neutropenia de grado 3 - 4 fue de 76.7% (23/30) y de 100.0% (11/11) en el grupo de TOA ± ATRA y de régimen citotóxico convencional, respectivamente. El efecto relativo de neutropenia de grado 3 - 4 fue RR: 0.77 (IC95%: 0.63 a 0.93).

Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo IC, los resultados del estudio de Min et al. mostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de neutropenia de grado 3 - 4 entre los grupos de TOA \pm ATRA (grupo de intervención) en comparación con el grupo de régimen citotóxico convencional (grupo de comparación); sin embargo la certeza en el estimado es muy baja. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado dos niveles por limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo, debido a que no se describen las comparaciones de todas las características basales entre los grupos de intervención y comparación, como la presencia de mutaciones que pueden afectar la prognosis del paciente, y no se describe el proceso de recolección de datos. También se disminuyeron dos niveles por evidencia indirecta, debido a que no se evaluó el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas, comparador de la pregunta PICO, y tres sujetos del grupo de intervención recibieron TOA más ATRA, intervención que difiere con la establecida en la pregunta PICO. De igual forma, se disminuyeron dos niveles de evidencia por imprecisión, debido a que la inversa de los intervalos de confianza atravesaron dos umbrales (0.80 y 0.90).

7. Eventos adversos de grado 3 o 4: trombocitopenia – Terapia de inducción

En la fase de tratamiento de inducción, el estudio observacional de Min et al. (43) reporta que la incidencia de trombocitopenia de grado 3 - 4 fue de 30.0% (9/30) y de 100.0% (11/11) en el grupo de TOA \pm ATRA y de régimen citotóxico convencional, respectivamente. El efecto relativo de trombocitopenia de grado 3 - 4 fue RR: 0.30 (IC95%: 0.17 a 0.52). Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo IC los resultados del estudio de Min et al. mostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de trombocitopenia de grado 3 - 4 entre los grupos de TOA \pm ATRA (grupo de intervención) en comparación con el grupo de régimen citotóxico convencional (grupo de comparación); sin embargo la certeza en el estimado es muy baja. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado dos niveles por limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo, debido a que no se describen las comparaciones de todas las características basales entre los grupos de intervención y comparación, como la presencia de mutaciones que pueden afectar la prognosis del paciente, y no se describe el proceso de recolección de datos. También se disminuyeron dos niveles por evidencia indirecta, debido a que no se evalúa el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas, comparador de la pregunta PICO, y tres sujetos del grupo de intervención recibieron TOA más ATRA, intervención que difiere con la establecida en la pregunta PICO.

E. Tablas de resumen de evidencia (SoF) GRADE

Población: Adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico (ATRA) más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, con ECOG 0-1

Intervención: Trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación

Comparador: Continuar con ATRA más quimioterapia

Bibliografía por desenlace:

Desenlaces críticos

- **Terapia de consolidación - Sobrevida global:** Min et al. 2022.
- **Terapia de consolidación - Calidad de vida:** No se encontro evidencia.
- **Terapia de consolidación - Eventos adversos serios:** No se encontro evidencia.

Desenlaces importantes

- **Terapia de inducción - Remisión completa:** Min et al. 2022.
- **Terapia de inducción - Eventos adversos de grado 3 o 4 (neutropenia):** Min et al. 2022.
- **Terapia de inducción - Eventos adversos de grado 3 o 4 (trombocitopenia) :** Min et al. 2022.
- **Terapia de consolidación - Nueva recaída:** Min et al. 2022.

Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y tipo de estudios (muestra)	Intervención: Trióxido de arsénico ± Ácido trans-retinoico (n=30)	Comparación: Régimen citotóxico convencional ¹ (n=11)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Terapia de inducción: Remisión completa (a los 28 días de la inducción)	IMPORTANTE	1 estudio observacional (n=41)	30/30 (100.0%)	9/11 (81.8%)	RR: 1.22 (0.93 a 1.62) (*) La inversa 0.95 (1.08 a 0.62)	+18.0% (-5.7% a +50.7%) [180 más por cada 1000 (de 57 menos a 507 más)]	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de trióxido de arsénico, en comparación con continuar con ácido trans-retinoico más quimioterapia, en la <i>remisión completa</i> de pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída luego de terapia con ácido trans-retinoico más quimioterapia basada en antraciclinas luego de 28 días del tratamiento de reinducción.
Terapia de inducción: Eventos adversos de grado 3 o 4: neutropenia	IMPORTANTE	1 estudio observacional (n=41)	23/30 (76.7%)	11/11 (100.0%)	RR: 0.77 (0.63 a 0.93)	-23.0% (-37.0% a -7.0%) [230 menos por cada 1000 (de	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de trióxido de arsénico como terapia de reinducción, en comparación con continuar con ácido trans-retinoico más quimioterapia, en la <i>incidencia de neutropenia de grado</i>

						370 menos a 70 menos)]		3 - 4 de pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída luego de terapia con ácido trans-retinoico más quimioterapia basada en antraciclinas.
Terapia de inducción: Eventos adversos de grado 3 o 4: trombocitopenia	IMPORTANTE	1 estudio observacional (n=41)	9/30 (30.0%)	11/11 (100.0%)	RR: 0.30 (0.17 a 0.52)	-70.0% (-83.6% a -48.0%) [700 menos por cada 1000 (de 830 menos a 480 menos)]	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de trióxido de arsénico como terapia de reinducción, en comparación con continuar con ácido trans-retinoico más quimioterapia, en la <i>incidencia de trombocitopenia de grado 3 o 4</i> de pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída luego de terapia con ácido trans-retinoico más quimioterapia basada en antraciclinas.

Abreviaturas utilizadas: **IC**: Intervalo de confianza

*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

¹ Los sujetos recibieron citarabina, idarubicina, ácido trans-retinoico, mitoxantona y/o etoposide.

- a. Se disminuye dos niveles por alto riesgo de sesgo: en el estudio no se describen las comparaciones de todas las características basales entre los grupos de intervención y comparación, y no se describe el proceso de recolección de los datos (i.e. registros o encuestas).
- b. Se disminuye un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: el grupo control recibió diferentes antraciclinas a las indicadas en la PICO y tres sujetos del grupo de intervención recibieron trióxido de arsénico más ácido trans-retinoico.
- c. Se disminuye dos niveles de evidencia por imprecisión debido a que el IC atraviesa dos umbrales (0.80 y 0.90)

Población: Adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico (ATRA) más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, con ECOG 0-1

Intervención: Trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación

Comparador: Continuar con ATRA más quimioterapia

Bibliografía por desenlace:

Desenlaces críticos

- **Terapia de consolidación - Sobrevida global:** Min et al. 2022.
- **Terapia de consolidación - Calidad de vida:** No se encontro evidencia.
- **Terapia de consolidación - Eventos adversos serios:** No se encontro evidencia.

Desenlaces importantes

- **Terapia de inducción - Remisión completa:** Min et al. 2022.
- **Terapia de inducción - Eventos adversos de grado 3 o 4 (neutropenia):** Min et al. 2022.
- **Terapia de inducción - Eventos adversos de grado 3 o 4 (trombocitopenia) :** Min et al. 2022.
- **Terapia de consolidación - Nueva recaída:** Min et al. 2022.

Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y tipo de estudios (muestra)	Intervención: régimen basado en Trióxido de arsénico (n=19)	Comparación: Tratamiento basado en antraciclinas ¹ (n=2)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Terapia de consolidación: Sobrevida global (mortalidad) (mediana de seguimiento 34.3 meses)	CRÍTICO	1 estudio observacional (n=37)	7/19 (36.8%)	1/2 (50.0%)	RR: 0.74 (0.16 a 3.32)	-13.0% (-42.0% a +100.0%) [130 menos por 1,000 (de 420 menos a 1,000 más)]	⊕○○○ MUY BAJA _{a,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de trióxido de arsénico como terapia de consolidación, en comparación con continuar con ácido trans-retinoico más quimioterapia, en la <i>sobrevida global</i> de pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída luego de terapia con ácido trans-retinoico más quimioterapia basada en antraciclinas.
Terapia de consolidación Calidad de vida	CRÍTICO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Terapia de consolidación Eventos adversos serios	CRÍTICO	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Terapia de consolidación: nueva recaída	IMPORTANTE	1 estudio observacional (n=37)	9/19 (47.37%)	1/2 (50.0%)	RR: 0.95 (0.22 a 4.10)	-2.5% (-39.0% a +100.0%)	⊕○○○ MUY BAJA _{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de trióxido de arsénico como terapia de consolidación, en



						[25 menos por cada 1000 (de 390 menos a 1000 más)]		comparación con continuar con ácido trans-retinoico más quimioterapia, en la <i>incidencia de nueva recaída</i> pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída luego de terapia con ácido trans-retinoico más quimioterapia basada en antraciclinas.
--	--	--	--	--	--	----------------------------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abreviaturas utilizadas: **IC:** Intervalo de confianza, **NR:** No se reporta
 *Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

a. Se disminuye dos niveles por alto riesgo de sesgo: en el estudio no se describen las comparaciones de todas las características basales entre los grupos de intervención y comparación, y no se describe el proceso de recolección de los datos (i.e. registros o encuestas).

b. Se disminuye un nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: no se realiza la comparación con el uso de ATRA más quimioterapia y tres sujetos del grupo de intervención recibieron trióxido de arsénico más ácido trans-retinoico como terapia de inducción.

c. Se disminuye dos niveles de evidencia por imprecisión debido a que el IC atraviesa dos umbrales (0.80 y 0.90)

d. Se disminuye dos niveles de evidencia por imprecisión debido a que el IC atraviesa tres umbrales (0.85, 0.95 y 1.00)

V.4. CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para determinar la certeza global de la evidencia consideramos la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. De esta manera, la certeza de evidencia del desenlace de sobrevida global, único desenlace crítico para el que se halló evidencia, fue muy baja. En tal sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

V.5. BALANCE DE EFECTOS

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

No se pudo realizar la entrevista al paciente. En la búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para pacientes, no se hallaron estudios que reportaran desenlaces importantes para pacientes adultos con LPA en recaída luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas, y ECOG 0-1.

G. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (41). Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG son:

- Para desenlaces dicotómicos

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia clínica		<0.9

- Para desenlaces numéricos no reportados por el paciente

Magnitud de DME	Tipo de desenlace con certeza al menos baja	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4

Pequeña	0.2	0.2
Nula (Sin diferencia)	<0.2	<0.2

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

En base a la evidencia sobre la eficacia y seguridad de TOA en pacientes adultos con LPA en recaída luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas, y ECOG 0-1, presentada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG (41) y a la certeza de evidencia para el desenlace crítico, se obtuvieron las magnitudes de efecto (**Tabla 8**).

Tabla 8. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos por IQWiG
Terapia de consolidación: sobrevida global (mediana de seguimiento 34.3 meses) [CRÍTICO]	<p>RR: 0.74 (0.16 a 3.32)</p> <p>Muy baja ⊕○○○</p>	<p>Certeza de evidencia muy baja. Magnitud de efectos no cuantificable.</p>

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En pacientes adultos con LPA en recaída luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas, y ECOG 0-1, los efectos de TOA como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación en comparación con ATRA más quimioterapia sobre la sobrevida global (mortalidad), con una mediana de seguimiento 34.3 meses, no son cuantificables y de certeza muy baja. A pesar de esto, los representantes de la RON, IPRESS solicitante y DGAIN señalaron que la magnitud del efecto puede ser de pequeña a grande. La representante de la RON señaló que el efecto deseable es pequeño, valorando que se trata de un estudio observacional, es una población poco frecuente, y que este tipo de pacientes podrían ser llevados a trasplante. De igual forma, la representante de la DGAIN señaló que el efecto deseable es pequeño, tomando en cuenta los resultados del estudio, la certeza muy baja de la evidencia, y el tipo de estudio. Por su parte, el

representate de la IPRESS solicitante, señaló que el efecto deseable es grande, dado que en los estudios observacionales no comparativos de TOA ha observado un gran impacto.

En base a la información debatida, se realizaron dos rondas de votación; pero no se logró consenso. Por lo que, se concluyó que la magnitud de los efectos deseables puede ser pequeña o no se conocen (opción No lo sé), con dos votos por “pequeño”, dos votos “no lo sé” y un voto “grande”.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En pacientes adultos con LPA en recaída luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0-1, no se conoce la magnitud de los efectos indeseables, debido a que no se encontró evidencia. A pesar de esto, los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante señalaron que la magnitud de los efectos indeseables puede ser pequeña. La representante de la RON señaló que el efecto indeseable es pequeño, dado que se tiene evidencia sobre los eventos adversos de grado 3 y 4, y la reducción de las trombocitopenias fue claramente a favor de TOA. De igual forma, el representate de la IPRESS solicitante, señaló que el efecto deseable es pequeño.

En primera votación, y por mayoría simple (tres votos por “no lo sé (se desconoce)” y dos votos por “pequeño”), se tomó la decisión de señalar que no se conoce la magnitud de los efectos indeseables.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Tomando en cuenta que los beneficios fueron catalogados como pequeños o desconocidos, los daños como desconocidos, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al Grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador?

En primera votación, y por mayoría simple (tres votos por “probablemente favorece a la intervención” y dos votos por “No lo sé”), se tomó la decisión de señalar que el

balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.

V.6. NIVEL DE INNOVACIÓN

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo tomó en consideración que la evidencia disponible hasta el momento de la elaboración de la presente ETS-EMC tiene una certeza muy baja.

En primera votación, y por unanimidad, se tomó la decisión de señalar que TOA no es una terapia innovadora.

V.7. EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de TOA en la equidad en salud para adultos con LPA en recaída luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0-1. El representante de la IPRESS solicitante señaló que, en pacientes con recaída molecular, el uso de TOA podría darse de manera ambulatoria. Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Tres de los cinco miembros del grupo de trabajo consideraron que la implementación de TOA aumentaría el impacto en la equidad en salud. Sin embargo, los representantes de la DIGEMID y de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas – EsSalud consideraron que no se conoce el impacto de TOA en la equidad en salud. El representante de la DIGEMID indicó que, a pesar de lo comentado por el representante de la IPRESS solicitante, se desconoce si verdaderamente el TOA brinda un beneficio. Asimismo, el representante de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas – EsSalud señaló que basado en la evidencia, no es posible determinar el efecto de TOA en la equidad en salud.

En la votación, no se llegó a un consenso; pero por mayoría simple, se concluyó que el uso de TOA aumentaría la equidad en salud.

V.8. RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y la información brindada por los expertos clínicos se plantearon seis variantes clínicas (Anexo 5). A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 9. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de adultos con LPA en recaída luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0-1.

Tecnología Sanitaria	Variante clínica	Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos e Insumos	Costo total Variante
Comparador 1: ATRA+ quimioterapia (Citarabina+ mitoxantrona)	Leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica + ATRA+ QT (CITARABINA+MITOXANTRONA)	42,288.50	23,562.99	65,851.49
	Leucemia promielocítica aguda en recaída molecular + ATRA+ QT (CITARABINA+MITOXANTRONA)	40,496.15	23,562.98	64,059.13
Comparador 2: ATRA+ quimioterapia (Citarabina + Daunorubicina)	Leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica + ATRA+ QT (CITARABINA+DAUNORUBICINA)	42,288.50	25,542.98	67,831.48
	Leucemia promielocítica aguda en recaída molecular + ATRA+ QT (CITARABINA+DAUNORUBICINA)	40,496.15	25,542.98	66,039.13
Tecnología Sanitaria: Trióxido de Arsénico	Leucemia promielocítica aguda en recaída Morfológica + TRIÓXIDO DE ARSÉNICO	42,431.45	107,459.69	149,891.14
	Leucemia promielocítica aguda en recaída molecular + TRIÓXIDO DE ARSÉNICO	16,646.34	107,459.69	124,106.03

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el anexo 5.

La diferencia de costos considerando el precio del Sistema Informativo SAP EsSalud y el precio mínimo CATPREC, para un tratamiento de 12 semanas con los comparadores y de 14 semanas con la intervención, en un paciente adulto con leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica, entre Trióxido de Arsénico y ATRA más quimioterapia (Citarabina y Mitoxantrona) es de S/. 84,039.65. Asimismo, la diferencia de costos en un paciente adulto con leucemia promielocítica aguda en

recaída molecular entre Trióxido de Arsénico vs ATRA+ quimioterapia (Citarabina+ mitoxantrona) es de S/. 60,046.90.

La diferencia de costos considerando el precio del Sistema Informativo SAP EsSalud y el precio mínimo CATPREC, para un tratamiento de 12 semanas con los comparadores y de 14 semanas con la intervención, en un paciente adulto con leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica, entre Trióxido de Arsénico y ATRA más quimioterapia (Citarabina + Daunorubicina)) es de S/. 82,059.66. Asimismo, la diferencia de costos en un paciente adulto con leucemia promielocítica aguda en recaída molecular entre Trióxido de Arsénico vs ATRA+ quimioterapia (Citarabina + Daunorubicina)) es de S/. 58,066.90. Las diferencias de los costos unitarios para cada variante clínica y de acuerdo con el comparador se muestran en las **Tabla 10** y **Tabla 11**.

Tabla 10. Diferencia de costos para cada variante clínica con el comparador de ATRA citarabina más mitoxantrona

Variante Clínica		Comparador: ATRA +Citarabina + Mitoxantrona	Intervención: Trióxido de Arsénico	Diferencia (S/)
Leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica	HNERM	65,851.49	149,891.14	84,039.65
Leucemia promielocítica aguda en recaída molecular	HNERM	64,059.13	124,106.03	60,046.90

Tabla 11. Diferencia de costos para cada variante clínica con el comparador de ATRA citarabina más daunorubicina

Variante Clínica		Comparador: ATRA +Citarabina + Daunorubicina	Intervención: Trióxido de Arsénico	Diferencia (S/)
Leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica	HNERM	67,831.48	149,891.14	82,059.66
Leucemia promielocítica aguda en recaída molecular	HNERM	66,039.13	124,106.03	58,066.90

Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa

vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria oncológica definida en 9 UIT (S/. 46 350) (44), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC (45) quienes consideran como segundo umbral al doble del primer umbral, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Tomando en cuenta la información antes descrita, los representantes de RENETSA consideraron por unanimidad la opción de “costos extensos”.

Durante la discusión sobre los resultados del COI, el representante de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas – EsSalud, manifestó que se debe tener en consideración el porcentaje de los procedimientos que fueron obtenidos del INEN y aquellos obtenidos de EsSalud, ya que esto puede incluso aumentar el costo estimado de la tecnología. Tomando en cuenta los resultados de COI y las definiciones de costo moderado y alto, el grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que TOA generaba **costos moderados**.

V.9. COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda no arrojó estudios de costo-efectividad sobre el uso de TOA en adultos con LPA en recaída luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclina y ECOG 0-1. El grupo de trabajo consideró por unanimidad que, no hay estudios incluidos para valorar este criterio.

V.10. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa	No existe alternativa					
Necesidad clínica	Existe alternativa	No existe alternativa					
Efectos deseables (beneficios)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Efectos indeseables (daños)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Certeza de la evidencia	muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido		
Balance de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación	TS no innovadora	TS innovadora					
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

VI. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0 -1

no se recomienda el uso de trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación.

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Los representantes de la DIGEMID, de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas – EsSalud y de la DGAIN no recomendaron el uso de TOA. Dentro de sus argumentos se mencionó a la certeza muy baja de la evidencia, los costos moderados e incluso podrían llegar a ser mayores de los estimados por el equipo metodológico del CETS-INS, y la ausencia de estudios de costo-efectividad. En contraste, los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante, argumentaron de que la población que usaría TOA es muy pequeña, el uso de ATO aumentaría la equidad, el costo moderado de la tecnología, y que existe una ETS-EMC previa en la que se aprobó el uso de TOA en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída expuestos a ATRA. Por su parte, la representante de RON valoró que no existe alternativa de tratamiento para este grupo de pacientes, los efectos deseables son pequeños, en evaluación previas se han aprobado TS muy más costosas, y que TOA se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

b. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0 -1, la magnitud de los beneficios de brindar TOA en lugar de continuar con ATRA más quimioterapia fue considerado por el grupo de trabajo como pequeños o desconocidos, y los daños fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención.

Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta que la certeza de evidencia del desenlace crítico de sobrevida global fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales: Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.

VII. CONCLUSIONES

- La LPA representa el 5% a 20% de los casos de LMA (3,4); sin embargo, entre pacientes de origen latino se ha reportado una frecuencia de 38%. En Perú, a pesar de que no se tienen reportes de la frecuencia de la LPA, en un estudio realizado entre el año 1996 y 2008 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, se observó que el 52% y 38% de los pacientes con LPA se encontraban entre los grupos etarios de 16 - 40 años y 41 - 60 años, respectivamente.
- El TOA es un antineoplásico, que altera el gen PML-RAR α , que tiene un rol central en la patogénesis de la LPA, o sus vías de señalización en las células para controlar la enfermedad.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar TOA en comparación con ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas en pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0 – 1, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- Sobre el criterio de carga de enfermedad, en Perú en el 2019 se estimó que la leucemia es responsable de 12633 años saludables perdidos (AVISA), 5987 AVISA, y 7931 AVISA, entre los pacientes de 15 y 44 años, 45 y 59, y 60 a más, respectivamente.
- No existe necesidad clínica, dado que los pacientes ya han recibido ATRA más quimioterapia, por lo que este tratamiento dejaría de ser una opción.

- La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de TOA en comparación con ATRA más quimioterapia provino de un estudio de tipo observacional retrospectivo que analizó 41 sujetos con LPA en recaída. Debido al diseño del estudio y la evidencia indirecta que brindó este estudio, la certeza de la evidencia fue considerada muy baja. En cuanto a efectos indeseables, no se encontró evidencia sobre los efectos indeseables de TOA. Con los resultados de dicho estudio y en función de los umbrales de significancia clínica establecidos según la metodología IQWiG, el grupo de trabajo determinó que la magnitud global de los efectos deseables es **pequeña o no se conoce** y la magnitud de los efectos indeseables **no se conoce**. El grupo de trabajo consideró que el balance de efectos **probablemente favorece a la intervención**. Así también, TOA fue calificada como **TS no innovadora**.
- Para el criterio de equidad, no se encontraron estudios que reportaran el impacto de TOA en la equidad en salud. El representante de la IPRESS solicitante señaló que, en pacientes con recaída molecular, el uso de TOA podría darse de manera ambulatoria. Por ende, el grupo de trabajo consideró que el tratamiento en evaluación, TOA **umentaría la equidad en salud**.
- El estudio de costo reportó que el uso de TOA en lugar ATRA más quimioterapia en pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0 – 1 no superaría al equivalente a 18 UIT. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que TOA genera **costos moderados**.
- Sobre el criterio de costo-efectividad, no se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que **ningún estudio había sido incluido**.

VIII. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Karen NEIRA CRUZADO	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.

Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Jhoselyn CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Análisis de costo enfermedad
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de RON Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
José Luis UNTAMA FLORES	Médico especialista solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Christopher DÁVILA ESPINOZA	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Alberto BARRENECHEA PASTOR	Representante de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas – EsSalud Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinadora del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.

IX. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

X. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XI. REFERENCIAS

1. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. mayo de 2008;19(4):379-90.
2. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 5 de enero de 2012;119(1):34-43.
3. Andía C. Leucemia aguda promielocítica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del año 1996 al 2008 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009 p. 1-65. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/14480/Andia_rc.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand*. 29 de noviembre de 1957;159(3):189-94.
5. Cingam SR, Koshy NV. Acute Promyelocytic Leukemia. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 8 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459352/>
6. Langabeer SE, Preston L, Kelly J, Goodyer M, Elhassadi E, Hayat A. Molecular Profiling: A Case of ZBTB16-RARA Acute Promyelocytic Leukemia. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:7657393.
7. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1 de enero de 1996;87(1):308-13.
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 de mayo de 2016;127(20):2391-405.
9. Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, Talamo G, Fagioli M, Alcalay M, et al. The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR α fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell*. 13 de agosto de 1993;74(3):423-31.
10. Noguera NI, Piredda ML, Taulli R, Catalano G, Angelini G, Gaur G, et al. PML/RAR α inhibits PTEN expression in hematopoietic cells by competing with PU.1 transcriptional activity. *Oncotarget*. 10 de septiembre de 2016;7(41):66386-97.
11. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy

- in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol.* marzo de 2016;23(2):121-6.
12. de Almeida TD, Evangelista FCG, Sabino A de P. Acute Promyelocytic Leukemia (APL): A Review of the Classic and Emerging Target Therapies towards Molecular Heterogeneity. *Future Pharmacology.* marzo de 2023;3(1):162-79.
 13. Iyer SG, Elias L, Stanchina M, Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. *Front Oncol.* 18 de enero de 2023;12:1062524.
 14. Gajbhiye SS, Karwa AR, Dhok A, Jadhav SS. Clinical and Etiological Profiles of Patients With Pancytopenia in a Tertiary Care Hospital. *Cureus [Internet].* octubre de 2022 [citado 13 de junio de 2024];14(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9672535/>
 15. Asou N, Adachi K, Tamura J, Kanamaru A, Kageyama S, Hiraoka A, et al. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* enero de 1998;16(1):78-85.
 16. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J.* 30 de junio de 2021;11(6):1-9.
 17. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *JCO.* 15 de diciembre de 2003;21(24):4642-9.
 18. Ryan MM. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. *J Adv Pract Oncol.* marzo de 2018;9(2):178-87.
 19. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 1 de junio de 2020;31(6):697-712.
 20. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood.* 11 de abril de 2019;133(15):1630-43.
 21. Pollyea DA, Altman JK, Assi R, Bachiashvili K, Fathi AT, Foran JM, et al. NCCN Guidelines Acute Myeloid Leukemia Acute Myeloid Leukemia Version 2.2024. 2024.
 22. Avvisati G. Newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011064.
 23. Long ZJ, Hu Y, Li XD, He Y, Xiao RZ, Fang ZG, et al. ATO/ATRA/anthracycline-



- chemotherapy sequential consolidation achieves long-term efficacy in primary acute promyelocytic leukemia. PLoS One. 2014;9(8):e104610.
24. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapiere S, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. Blood. 4 de marzo de 2010;115(9):1690-6.
 25. Findlay VJ. Arsenic Trioxide. En: Enna SJ, Bylund DB, editores. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference [Internet]. New York: Elsevier; 2007 [citado 18 de abril de 2024]. p. 1-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080552323636979>
 26. Alimoghaddam K. A Review of Arsenic Trioxide and Acute Promyelocytic Leukemia. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 1 de julio de 2014;8(3):44-54.
 27. Chen GQ, Zhu J, Shi XG, Ni JH, Zhong HJ, Si GY, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. Blood. 1 de agosto de 1996;88(3):1052-61.
 28. Chen Z, Wang ZY, Chen SJ. Acute promyelocytic leukemia: cellular and molecular basis of differentiation and apoptosis. Pharmacol Ther. 1997;76(1-3):141-9.
 29. Ghaffari SH, Shayan-Asl N, Jamialahmadi AH, Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A. Telomerase activity and telomere length in patients with acute promyelocytic leukemia: indicative of proliferative activity, disease progression, and overall survival. Ann Oncol. noviembre de 2008;19(11):1927-34.
 30. FDA F and DA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: TRISENOX [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021248s019lbl.pdf
 31. EMA EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: TRISENOX [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_en.pdf
 32. Phebra. PHENASEN® 10mg/10mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (TRIOXIDO ARSÉNICO) [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE11025_FT_V01.pdf
 33. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines:



2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):395-400.
34. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 13 de junio de 2024];21(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834>
35. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 18 de octubre de 2011;343:d5928.
36. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 18 de octubre de 2011;343:d5928.
37. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 12 de octubre de 2016;355:i4919.
38. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* septiembre de 2010;25(9):603-5.
39. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):401-6.
40. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.* marzo de 2020;119:126-35.
41. IQWiG I for Q and E in HC. General Methods Version 7.0 [Internet]. 2023 sep. Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf
42. GBC Compare: University of Washington. Institute for Health Metrics and Evaluation. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
43. Min GJ, Cho BS, Park SS, Park S, Jeon YW, Yahng SA, et al. Treatment for relapsed acute promyelocytic leukemia: what is the best post-remission treatment? *Blood Research.* 30 de septiembre de 2022;57(3):197-206.
44. MINSA. Establecen en 9 UIT el umbral para los productos farmacéuticos oncológicos de alto costo - RESOLUCION MINISTERIAL - N° 964- 2022/MINSA - SALUD [Internet]. 2022. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2129941-1>

45. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv.* 13 de septiembre de 2022;6(17):4915-23.

XII. ANEXOS

ANEXO 01. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		22 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 22 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms] OR "acute promyelocytic leukemia*"[Title/Abstract] OR "acute promyelocytic leukaemia*"[Title/Abstract] OR "M3 ANLL"[Title/Abstract] OR "progranulocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "M3"[Title/Abstract] OR "leukemia progranulocytic"[Title/Abstract]	11,311
Intervención	2	"Arsenic Trioxide"[Mesh] OR "arsenic trioxide"[tiab] OR As2O3[tiab] OR "arsenous anhydride"[tiab] OR "diarsenic trioxide"[tiab] OR "arsenic Oxide (As2O3)"[tiab] OR "arsenic(III) oxide"[tiab] OR "tetraarsenic oxide"[tiab] OR arsenolite[tiab] OR As4O6[tiab] OR "tetra arsenic oxide"[tiab] OR "tetraarsenic hexaoxide"[tiab] OR "tetraarsenic oxide"[tiab] OR "arsenic oxide (As4O6)"[tiab] OR trisenox[tiab] OR trixenox[tiab]	4,946
Final	3	#1 AND #2	2002

Base de datos		The Cochrane Library	
Plataforma		-	
Fecha de búsqueda		23 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Hasta 23 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute]	188

		explode all trees	
	2	("leukemia, promyelocytic, acute" OR "leukemia, promyelocytic, acute" OR "acute promyelocytic leukemia" OR "acute promyelocytic leukemias" OR "acute promyelocytic leukaemia" OR "acute promyelocytic leukaemias" OR "leukemia, myeloid, acute, M3" OR "M3 ANLL" OR "myeloid leukemia, acute, M3" OR "progranulocytic leukemia" OR "AML M3" OR "leukemia, progranulocytic" OR "leukaemia, progranulocytic"):ti,ab,kw	511
	3	#1 OR #2	511
Intervención	4	MeSH descriptor: [Arsenic Trioxide] explode all trees	104
	5	("arsenic trioxide" OR "arsenic trioxide" OR As2O3 OR "arsenous anhydride" OR "diarsenic trioxide" OR "arsenic Oxide (As2O3)" OR "arsenic(III) oxide" OR "tetraarsenic oxide" OR arsenolite OR As4O6 OR "tetra arsenic oxide" OR "tetraarsenic hexaoxide" OR "arsenic oxide (As4O6)" OR trisenox OR trixenox):ti,ab,kw	240
	6	#4 OR #5	240
Final	7	#3 AND #6	124

Base de datos	LILACS		
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud		
Fecha de búsqueda	23 de mayo de 2024		
Rango de fecha de búsqueda	23 de mayo de 2024		
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	(mh:"acute promyelocytic leukemia" OR ti:"acute promyelocytic leukemia") AND (tw:"arsenic trioxide" OR tw:"trisenox")	1570

Base de datos	EMBASE		
Plataforma	Embase		
Fecha de búsqueda	23 de mayo de 2024		
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos al 23 de mayo de 2024		
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'leukemia, promyelocytic, acute'/exp OR 'leukemia, promyelocytic, acute':ab,ti OR 'acute promyelocytic leukemia'/exp OR 'acute promyelocytic leukemia':ab,ti OR 'acute promyelocytic leukemias':ab,ti OR 'acute promyelocytic leukaemia'/exp OR 'acute promyelocytic leukaemia':ab,ti OR 'acute promyelocytic leukaemias':ab,ti OR 'leukemia, myeloid, acute, m3':ab,ti OR 'm3 anll':ab,ti OR 'myeloid leukemia, acute, m3':ab,ti OR 'progranulocytic leukemia':ab,ti OR 'aml m3':ab,ti OR 'leukemia, progranulocytic':ab,ti OR 'leukaemia, progranulocytic':ab,ti	17,658

Intervención	2	'arsenic trioxide'/exp OR as2o3:ab,ti OR 'arsenous anhydride':ab,ti OR 'diarsenic trioxide':ab,ti OR 'arsenic oxide (as2o3)':ab,ti OR 'arsenic(iii) oxide':ab,ti OR 'tetraarsenic oxide':ab,ti OR arsenolite:ab,ti OR as4o6:ab,ti OR 'tetra arsenic oxide':ab,ti OR 'tetraarsenic hexaoxide':ab,ti OR 'arsenic oxide (as4o6)':ab,ti OR trisenox:ab,ti OR trixenox:ab,ti	13,524
Final	3	#1 AND #2	3,616

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Base de datos	Medline		
Plataforma	PubMed		
Fecha de búsqueda	04 de junio del 2024		
Rango de fecha de búsqueda	Inicio de los tiempos a 04 de junio del 2024		
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms] OR "acute promyelocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "acute promyelocytic leukaemia"[Title/Abstract] OR "M3 ANLL"[Title/Abstract] OR "progranulocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "AML M3"[Title/Abstract] OR "leukemia progranulocytic"[Title/Abstract]) AND ("Recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[Title/Abstract] OR "recurrent"[Title/Abstract] OR "relapse"[Title/Abstract] OR "recrudescence"[Title/Abstract])	1853
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	"Attitude to Health"[MeSH Major Topic] OR "Patient Participation"[MeSH Major Topic] OR "Patient Preference"[MeSH Major Topic] OR "preference"[Title/Abstract] OR "choice"[Title] OR "choices"[Title] OR "value"[Title] OR "health state values"[Title/Abstract] OR "valuation"[Title] OR "expectation"[Title/Abstract] OR "attitude"[Title/Abstract] OR "acceptab"[Title/Abstract] OR "knowledge"[Title/Abstract] OR "point of view"[Title/Abstract] OR "user participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "user s participation"[Title/Abstract] OR "Patient Participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patient s participation"[Title/Abstract] OR "patient perspective"[Title/Abstract] OR "patients perspective"[Title/Abstract] OR "patients perspective"[Title/Abstract] OR "patient s perspective"[Title/Abstract] OR "patient perce"[Title/Abstract] OR "patients perce"[Title/Abstract] OR "patients perce"[Title/Abstract] OR "patient s perce"[Title/Abstract]	2,225,822

		<p> perce*[Title/Abstract] OR "health perception*[Title/Abstract] OR "user view*[Title/Abstract] OR "users view*[Title/Abstract] OR "users view*[Title/Abstract] OR "user s view*[Title/Abstract] OR "patient view*[Title/Abstract] OR "patients view*[Title/Abstract] OR "patients view*[Title/Abstract] OR "patient s view*[Title/Abstract] OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*[Title/Abstract] OR "decisions mak*[Title/Abstract] AND ("patient*[Title/Abstract] OR "user*[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ("discrete choice*[Title/Abstract] OR "decision board*[Title/Abstract] OR "decision analy*[Title/Abstract] OR "decision support*[Title/Abstract] OR "decision tool*[Title/Abstract] OR "decision aid*[Title/Abstract] OR "discrete choice*[Title/Abstract] AND ("patient*[Title/Abstract] OR "user*[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*[Title]) OR "gamble*[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*[Title/Abstract] OR "utility value*[Title/Abstract] OR "utility score*[Title/Abstract] OR "utility estimate*[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQoL5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract]) </p>	
Latinoamérica y El Caribe	3	<p> "aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields] OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR "Brasil"[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] </p>	1,180,787



		<p>OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "st lucia"[All Fields] OR "st kitts and nevis"[All Fields] OR "sint maarten dutch part"[All Fields] OR "st vincent and the grenadines"[All Fields] OR "st martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "virgin islands u s"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND "RB"[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[MeSH Terms] OR "Latin America"[MeSH Terms] OR "Central America"[MeSH Terms] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]</p>	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	3

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		04 de junio del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 04 de junio del 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Intervención	1	"Arsenic Trioxide"[Mesh] OR "arsenic trioxide"[tiab] OR As2O3[tiab] OR "arsenous anhydride"[tiab] OR "diarsenic trioxide"[tiab] OR "arsenic Oxide (As2O3)"[tiab] OR "arsenic(III) oxide"[tiab] OR "tetraarsenic oxide"[tiab] OR arsenolite[tiab] OR As4O6[tiab] OR "tetra arsenic oxide"[tiab] OR "tetraarsenic hexaoxide"[tiab] OR "tetra-arsenic oxide"[tiab] OR "arsenic oxide (As4O6)"[tiab] OR trisenox[tiab] OR trixenox[tiab]	4,953
Costo-efectividad	2	(Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab])))	272,464
Latinoamérica	3	((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica	1,180,787

		Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	1

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	Trióxido de arsénico	0
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	ARSENIC TRIOXIDE	3
EVID@EASEY	"ARSENIC TRIOXIDE" AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_leukemia") AND evideasy_perguntas:("custoslocais_evidenciaslocais"))	0
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Trióxido de arsénico	0



CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Arsenic trioxide	1
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Trióxido de arsénico	0
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Trióxido de arsénico	0



	<p>(("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab])) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab])) OR ("gender role*[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education"[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR ((("Religion"[Mesh:NoExp]) OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy,</p>	
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



	<p>Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0]) OR "social cohesion"[tiab:~0]) OR "social cohesiveness"[tiab:~0]) OR "social cohesive"[tiab:~0]) OR "social organization"[tiab:~0]) OR "social organism"[tiab:~0]) OR "social organizational"[tiab:~0]) OR "social organized"[tiab:~0]) OR "social organisation"[tiab:~0]) OR "social organisational"[tiab:~0]) OR "social organised"[tiab:~0]) OR ("community cohesion"[tiab:~3]) OR "community cohesiveness"[tiab:~3]) OR "community cohesive"[tiab:~3]) OR "community participation"[tiab:~3]) OR "community participative"[tiab:~3]) OR "community participant"[tiab:~3]) OR "community participants"[tiab:~3]) OR "community participate"[tiab:~3]) OR "community participatory"[tiab:~3]) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab]) OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab]) OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--



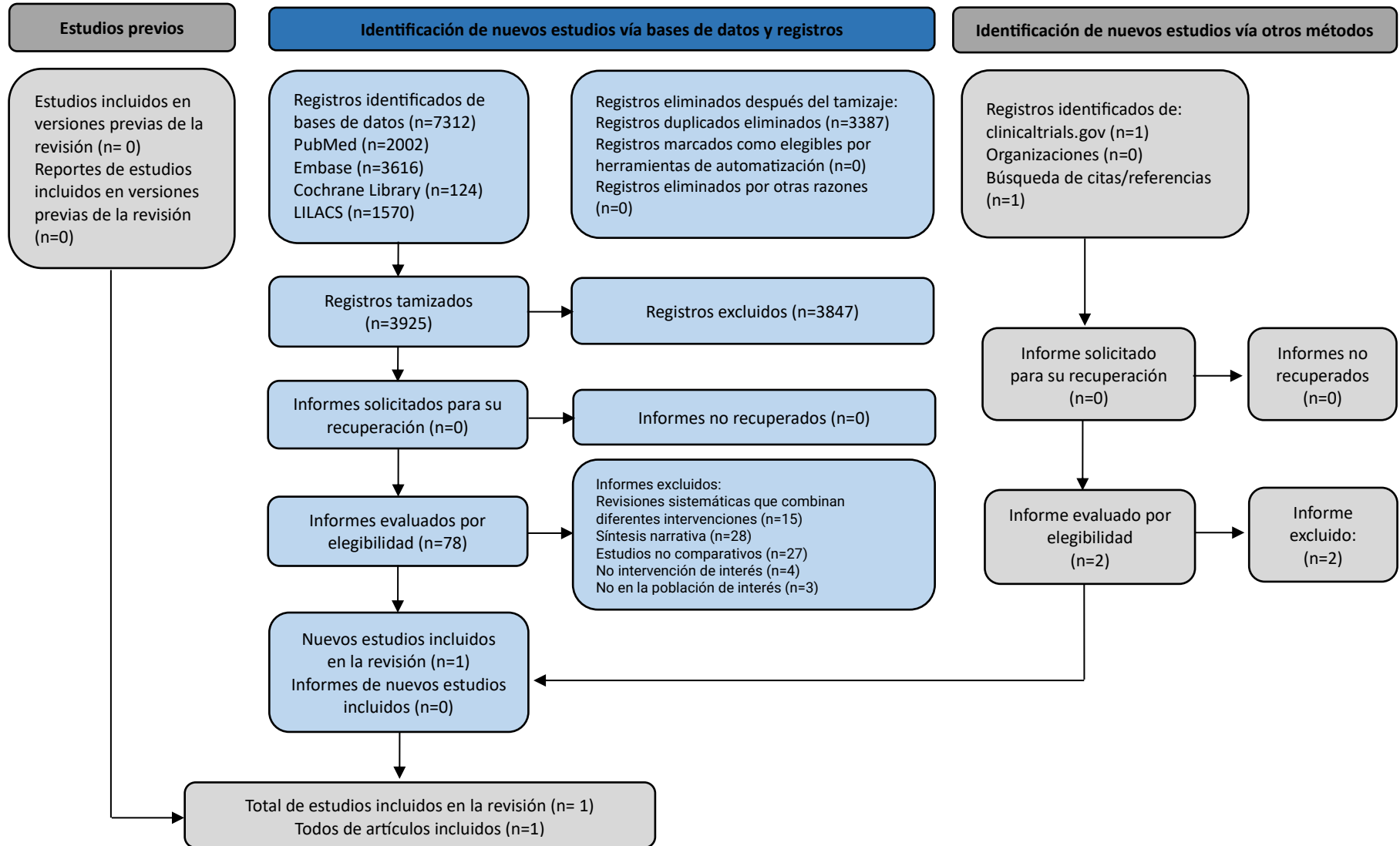
		capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit**"[tiab] OR "health-care disparit**"[tiab])) OR ("health status disparit**"[tiab])) OR ("health disparit**"[tiab])) OR ("health inequalit**"[tiab])) OR ("health inequit**"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))))	
Latinoamérica y el Caribe	4	((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR	1,180,787



		"Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	3

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASEY	(tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_leukemia") AND evideasy_perguntas:("aspectos_equidade"))	23

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Soignet et al. 1998	Estudio sin grupo de comparación
2	Huang et al. 1998	Estudio sin grupo de comparación
3	Niu et al. 1999	Estudio sin grupo de comparación
4	Zhang et al. 2000	Estudio sin grupo de comparación
5	Camacho et al. 2000	Estudio sin grupo de comparación
6	Soignet et al. 2001	Estudio sin grupo de comparación
7	Leoni et al. 2002	Estudio sin grupo de comparación
8	Lazo et al. 2003	Estudio sin grupo de comparación
9	Au et al. 2003	Estudio sin grupo de comparación
10	Shinjo et al. 2005	Estudio con grupo de comparación, diferente comparador
11	Shigeno et al. 2005	Estudio sin grupo de comparación
12	Ghavamzadeh et al. 2006	Estudio sin grupo de comparación
13	Ohnishi et al. 2002	Estudio sin grupo de comparación
14	Shen et al. 2001	Estudio sin grupo de comparación
15	Alimoghaddam et al. 2011	Estudio sin grupo de comparación
16	Aribi et al. 2007	Estudio sin grupo de comparación
17	Carmosino et al. 2004	Estudio sin grupo de comparación
18	Thomas et al. 2006	Carta al editor
19	Lengfelder et al. 2015	Estudio sin grupo de comparación
20	Kwong et al. 2001	Estudio sin grupo de comparación
21	Raffoux et al. 2003	Ensayo clínico aleatorizado, diferente intervención
22	Shen et al. 1997	Estudio sin grupo de comparación
23	Westervelt et al. 2001	Estudio sin grupo de comparación
24	Yanada et al. 2013	Estudio sin grupo de comparación
25	Shen et al. 2004	Ensayo clínico aleatorizado, diferente población
26	Huang et al. 1998	Estudio sin grupo de comparación
27	Huang et al. 2016	Revisión sistemática con metaanálisis, diferente población
28	Gasparovic et al. 2020	Revisión sistemática con metaanálisis, diferente desenlaces
29	Li et al. 2017	Revisión sistemática con metaanálisis, diferente población



30	Wang et al. 2011	Revisión sistemática con metaanálisis, diferente comparador
31	Gong et al. 2020	Estudio con diferente grupo comparador
32	Chendamara et al. 2015	Revisión narrativa
33	De Almeida et al. 2023	Revisión narrativa
34	Alimoghaddam et al. 2014	Revisión narrativa
35	Osma et al. 2018	Revisión narrativa
36	Breccia et al. 2012	Revisión narrativa
37	Cohen et al. 2001	Revisión narrativa
38	Douer et al. 2002	Revisión narrativa
39	Efficace et al. 2021	Revisión narrativa
40	Ghiaur et al. 2024	Revisión narrativa
41	Girish et al. 2023	Revisión narrativa
42	Gurnari et al. 2019	Revisión narrativa
43	Iland 2018	Revisión narrativa
44	Jiang et al. 2023	Revisión narrativa
45	Kantarjian et al. 2021	Revisión narrativa
46	Lengfelder et al. 2013	Revisión narrativa
47	Ngozi et al. 2023	Revisión narrativa
48	Lengfelder et al. 2003	Revisión narrativa
49	Sanz et al. 2021	Revisión narrativa
50	Slack et al. 2002	Revisión narrativa
51	Thomas et al. 2019	Revisión narrativa
52	Wang et al. 2020	Revisión narrativa
53	Yang et al. 2024	Revisión narrativa
54	Yilmaz et al. 2021	Revisión narrativa
55	Zhang et al. 2017	Revisión narrativa
56	Lengfelder et al. 2005	Revisión narrativa
57	Liu et al. 2003	Revisión narrativa
58	Sanz et al. 2006	Revisión narrativa
59	Ma et al. 2016	Revisión narrativa
60	Mejía-Buriticá et al 2020	Revisión narrativa
61	DeAngelo 2017	Revisión narrativa
62	Amadori et al. 2005	Revisión narrativa
63	Zhang et al. 2001	Revisión narrativa
64	Fenau et al. 2001	Revisión narrativa
65	Zhao et al. 2001	Revisión narrativa



66	Murgo et al 2001	Revisión narrativa
67	Rust et al. 2001	Revisión narrativa
68	Cingam er al. 2024	Revisión narrativa
69	Langdon et al. 2024	Revisión narrativa
70	kayser et al. 2023	Revisión narrativa
71	Gómez-de leon et al. 2023	Revisión narrativa
72	Ferrara et al 2022	Revisión narrativa
73	Chen et al. 2023	Revisión narrativa
74	Yanada et al. 2022	Revisión narrativa
75	Santolaria et al. 2020	Revisión sistemática, diferente población
76	Chen et al. 2014	Revisión sistemática con metaanálisis, diferente intervención
77	Mohammadi et al. 2020	Revisión sistemática, diferentes desenlaces

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

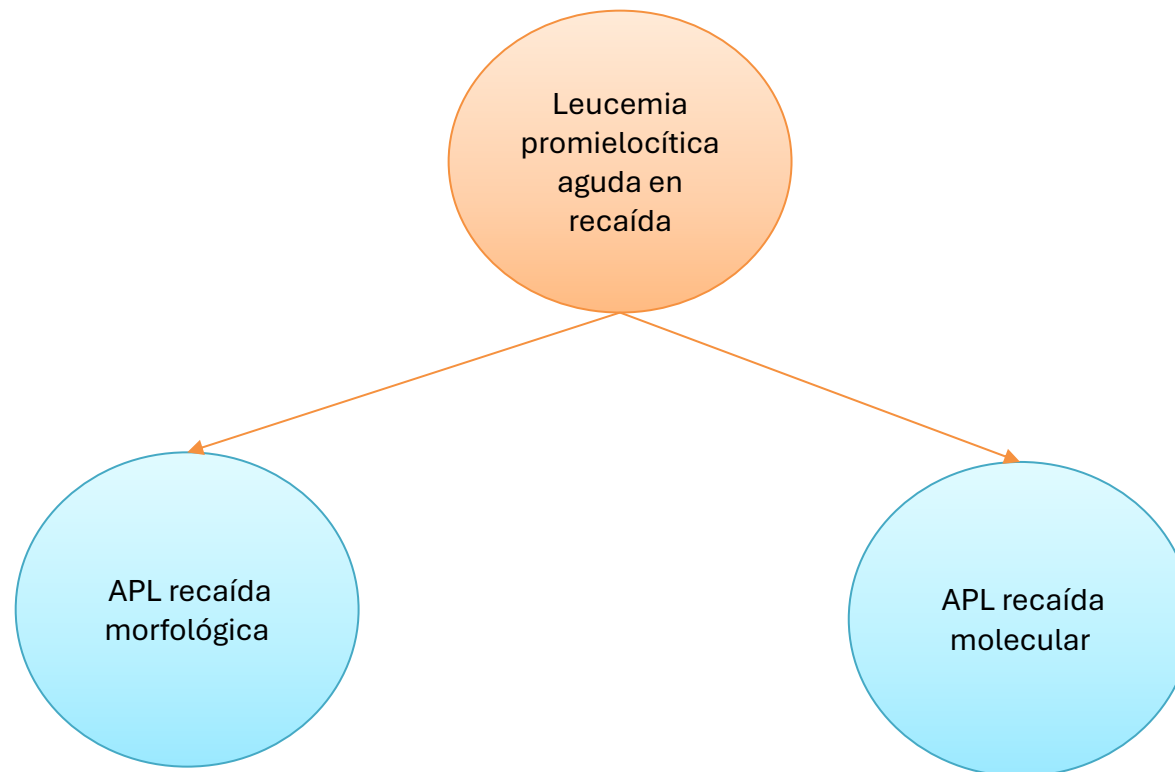
Datos previos	
Estudio	Gi-June Min , Byung-Sik Cho , Sung-Soo Park , Silvia Park , Young-Woo Jeon, Seung-Ah Yahng, Seung-Hawn Shin, Jae-Ho Yoon , Sung-Eun Lee , Ki-Seong Eom , Yoo-Jin Kim , Seok Lee , Chang-Ki Min , Seok-Goo Cho , Jong Wook Lee , Hee-Je Kim. Treatment for relapsed acute promyelocytic leukemia: what is the best post-remission treatment? <i>lood Research</i> . 30 de septiembre de 2022;57(3):197-206.
Población objetivo	Pacientes adultos con leucemia promielocítica aguda (LPA) en recaída, diagnosticados y tratados entre el 2000 al 2019 con quimioterapia intensiva basa en antraciclinas combinada con ácido trans-retinoico (ATRA) como régimen de inducción de primera línea.
Desenlace principal del estudio	Terapia de inducción: remisión completa, eventos adversos de grado 3 o 4 Terapia de consolidación: nueva recaída, sobrevida global

Dimensión	Ítem	Alternativas (marcar)	Puntaje (estrellas)
Dimensión 1: Selección (máximo 4 estrellas)	1) Representatividad del grupo de expuestos	<input type="checkbox"/> En el grupo de expuestos la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	☆
		<input checked="" type="checkbox"/> En el grupo de expuestos la muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	☆
		<input type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo (ejm: grupo seleccionado con características peculiares)	
	2) Selección del grupo de no expuestos	<input type="checkbox"/> No se describió	
		<input checked="" type="checkbox"/> Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos	☆
		<input type="checkbox"/> Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace (ejm: otro hospital, donde el manejo sea distinto)	
		<input type="checkbox"/> No se describió de donde derivan los no expuestos	
3) Evaluación de la variable de exposición	<input type="checkbox"/> La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de	☆	

		farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	
		[] La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	☆
		[] La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	
		[X] No se describió	
	4) El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	[X] Si	☆
		[] No	
Dimensión II: Comparabilidad (máximo 2 estrellas)	5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	[] El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc)	☆
		[] El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc)	☆
		[X] Ninguna de las anteriores	
Dimensión III: Resultado (máximo 3 estrellas)	6) Evaluación del desenlace	[] El desenlace fue recolectado correctamente (instrumentos validados, calibrados, etc) y además fue evaluado de manera cegada.	☆
		[] El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	☆
		[X] Ninguna de las anteriores	
		[] No se describió	
	7) Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces	[X] Si	☆
		[] No	
	8) Seguimiento de las cohortes	[X] Seguimiento completo – todos los sujetos contabilizados.	☆
		[] Las pérdidas fueron menores a _____. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	☆
		[] Las pérdidas fueron mayores a _____ o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		No queda claro cuánto fue la pérdida.	

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos totales por variante clínica**Variante clínica: Leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica**

Comparador ATRA más quimioterapia (citarabina más mitoxantina)

PATOLOGÍA					
Leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica + ATRA+ QT (CITARABINA+MITOXANTRONA)					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	103.00	103.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	108.00	216.00
84157	PROTEINAS LCR	1	100%	9.00	9.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	1	100%	503.00	503.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
1118019	DETECCION PCR	2	100%	185.00	370.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	1	100%	305.00	305.00
1118014	CARIOTIPO DE SANGRE	1	100%	285.00	285.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	33	100%	24.00	792.00
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS	33	100%	11.00	363.00
401046	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	33	100%	6.00	198.00
85027	RECUESTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	33	100%	27.00	891.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	33	100%	12.00	396.00
402082	FOSFORO	33	100%	7.00	231.00
402147	SODIO. (NA)	33	100%	17.00	561.00
402132	POTASIO. (K)	33	100%	17.00	561.00



402038	CLORO. (CL)	33	100%	17.00	561.00
402050	CREATININA	33	100%	13.00	429.00
402164	UREA	33	100%	13.00	429.00
402087	GLUCOSA	33	100%	13.00	429.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	33	100%	12.00	396.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	33	100%	17.00	561.00
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	33	100%	28.00	924.00
401095	TIEMPO DE TROMBINA	33	100%	28.00	924.00
401039	FIBRINOGENO	33	100%	20.00	660.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	33	100%	12.00	396.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	33	100%	35.00	1,155.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	33	100%	16.00	528.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	33	100%	25.00	825.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	33	100%	15.00	495.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	33	100%	15.00	495.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	33	100%	12.00	396.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	3	100%	72.00	216.00
810050	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE CEREBRO CON CONTRASTE	3	100%	474.00	1,422.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	456.00	1,368.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	3	100%	484.00	1,452.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	2	100%	41.00	82.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	2	100%	94.00	188.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	149.00	149.00
501002	HIV	1	100%	46.00	46.00
503028	RPR	1	100%	36.00	36.00
403051	HEPATITIS B	1	100%	64.00	64.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	122.00	122.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	12	100%	45.00	540.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	60	100%	264.00	15,840.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	60	100%	38.00	2,280.00
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	3	50%	140.00	210.00



501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	10	50%	86.00	430.00
501011	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD (300 ML)DE PLASMA FRESCO	5	50%	115.00	287.50
501012	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE CRIOPRECIPITADOS	14	50%	152.00	1,064.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	3	100%	24.00	72.00
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS	3	100%	11.00	33.00
402164	UREA	2	100%	13.00	26.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	2	100%	12.00	24.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	8	100%	16.00	128.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	100%	86.00	172.00
401053	HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO (HB - HTO)	2	100%	13.00	26.00
503019	GRUPO SANGUINEO ABO Y RH	2	100%	23.00	46.00
Subtotal					42,288.50

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		600	100%	28.00	16,800.00
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY	10mL	8	100%	75.00	600.00
01876	CITARABINA	500mg	INY		24	100%	58.00	1,392.00
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		56	100%	0.80	44.80
05154	OMEPRAZOL	20mg	CAP		14	100%	0.15	2.10
05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	7	100%	0.01	0.07
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	7	100%	0.28	1.96
18034	APREPITANT + APREPITANT	125mg + 80mg	TAB		6	100%	264.76	1,588.56
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		90	40%	0.09	3.24
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		14	100%	10.80	151.20
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500mg	INY		28	100%	4.00	112.00
01581	CASPOFUNGINA	50mg	INY		9	100%	210.00	1,890.00
00620	AMFOTERICINA B	10mL 50mg	INY		49	100%	19.94	977.06
Subtotal								23,562.99

Total				65,851.49
--------------	--	--	--	------------------

Comparador ATRA más quimioterapia (citarabina más daunorubicina)

PATOLOGÍA					
Leucemia promielocítica aguda en recaída molecular + ATRA+ QT (CITARABINA+DAUNORUBICINA)					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	103.00	103.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	108.00	216.00
84157	PROTEINAS LCR	1	100%	9.00	9.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	1	100%	503.00	503.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
1118019	DETECCION PCR	2	100%	185.00	370.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	1	100%	305.00	305.00
1118014	CARIOTIPO DE SANGRE	1	100%	285.00	285.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	33	100%	24.00	792.00
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS	33	100%	11.00	363.00
401046	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	33	100%	6.00	198.00
85027	RECUESTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	33	100%	27.00	891.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	33	100%	12.00	396.00
402082	FOSFORO	33	100%	7.00	231.00
402147	SODIO. (NA)	33	100%	17.00	561.00
402132	POTASIO. (K)	33	100%	17.00	561.00
402038	CLORO. (CL)	33	100%	17.00	561.00



402050	CREATININA	33	100%	13.00	429.00
402164	UREA	33	100%	13.00	429.00
402087	GLUCOSA	33	100%	13.00	429.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	33	100%	12.00	396.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	33	100%	17.00	561.00
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	33	100%	28.00	924.00
401095	TIEMPO DE TROMBINA	33	100%	28.00	924.00
401039	FIBRINOGENO	33	100%	20.00	660.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	33	100%	12.00	396.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	33	100%	35.00	1,155.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	33	100%	16.00	528.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	33	100%	25.00	825.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	33	100%	15.00	495.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	33	100%	15.00	495.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	33	100%	12.00	396.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	3	100%	72.00	216.00
810050	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE CEREBRO CON CONTRASTE	3	100%	474.00	1,422.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	456.00	1,368.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	3	100%	484.00	1,452.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	2	100%	41.00	82.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	2	100%	94.00	188.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	149.00	149.00
501002	HIV	1	100%	46.00	46.00
503028	RPR	1	100%	36.00	36.00
403051	HEPATITIS B	1	100%	64.00	64.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	122.00	122.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	12	100%	45.00	540.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	60	100%	264.00	15,840.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	60	100%	38.00	2,280.00
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	3	5%	140.00	21.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	10	5%	86.00	43.00



501011	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD (300 ML)DE PLASMA FRESCO				5	5%	115.00	28.75
501012	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE CRIOPRECIPITADOS				14	5%	152.00	106.40
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				3	100%	24.00	72.00
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS				3	100%	11.00	33.00
402164	UREA				2	100%	13.00	26.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO				2	100%	12.00	24.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS				8	100%	16.00	128.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS				2	100%	86.00	172.00
401053	HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO (HB - HTO)				2	100%	13.00	26.00
503019	GRUPO SANGUINEO ABO Y RH				2	100%	23.00	46.00
Subtotal								40,496.15
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		600	100%	28.00	16,800.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		43	100%	60.00	2,580.00
01876	CITARABINA	500mg	INY		24	100%	58.00	1,392.00
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		56	100%	0.80	44.80
05154	OMEPRAZOL	20mg	CAP		14	100%	0.15	2.10
05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	6	100%	0.01	0.06
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	7	100%	0.28	1.96
18034	APREPITANT + APREPITANT	125mg + 80mg	TAB		6	100%	264.76	1,588.56
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		90	40%	0.09	3.24
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		14	100%	10.80	151.20
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500mg	INY		28	100%	4.00	112.00
01581	CASPOFUNGINA	50mg	INY		9	100%	210.00	1,890.00
00620	AMFOTERICINA B	10mL 50mg	INY		49	100%	19.94	977.06
Subtotal								25,542.98
Total								66,039.13

Intervención: Trióxido de arsénico

PATOLOGÍA					
Leucemia promielocítica aguda en recaída molecular + TRIÓXIDO DE ARSÉNICO					
ESQUEMA DE MANEJO CLÍNICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	103.00	103.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	108.00	216.00
84157	PROTEINAS LCR	1	100%	9.00	9.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	1	100%	503.00	503.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
1118019	DETECCION PCR	2	100%	185.00	370.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	1	100%	305.00	305.00
1118014	CARIOTIPO DE SANGRE	1	100%	285.00	285.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	11	200%	38.00	836.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	11	100%	24.00	264.00
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS	11	100%	11.00	121.00
401046	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	11	100%	6.00	66.00
85027	RECUESTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	11	100%	27.00	297.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	11	100%	12.00	132.00
402082	FOSFORO	11	100%	7.00	77.00
402147	SODIO. (NA)	11	100%	17.00	187.00
402132	POTASIO. (K)	11	100%	17.00	187.00
402038	COLORO. (CL)	11	100%	17.00	187.00
402050	CREATININA	11	100%	13.00	143.00



402164	UREA	11	100%	13.00	143.00
402087	GLUCOSA	11	100%	13.00	143.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	11	100%	12.00	132.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	11	100%	17.00	187.00
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	11	100%	28.00	308.00
401095	TIEMPO DE TROMBINA	11	100%	28.00	308.00
401039	FIBRINOGENO	11	100%	20.00	220.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	11	100%	12.00	132.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	11	100%	35.00	385.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	11	100%	16.00	176.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	11	100%	25.00	275.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	11	100%	15.00	165.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	11	100%	15.00	165.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	11	100%	12.00	132.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	2	100%	72.00	144.00
810050	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE CEREBRO CON CONTRASTE	2	100%	474.00	948.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	456.00	912.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	2	100%	484.00	968.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	10	100%	41.00	410.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	2	100%	94.00	188.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	149.00	149.00
501002	HIV	1	100%	46.00	46.00
503028	RPR	1	100%	36.00	36.00
403051	HEPATITIS B	1	100%	64.00	64.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	122.00	122.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	60	100%	45.00	2,700.00
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	3	5%	140.00	21.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	10	5%	86.00	43.00
501011	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD (300 ML)DE PLASMA FRESCO	5	5%	115.00	28.75
501012	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE CRIOPRECIPITADOS	14	5%	152.00	106.40
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	4	16%	38.00	24.32



1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	3	16%	41.00	19.68			
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	3	16%	94.00	45.12			
403066	INMUNOGLOBULINAS SERICAS C.U. SOLA	2	16%	31.00	9.92			
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	3	16%	38.00	18.24			
402050	CREATININA	1	16%	13.00	2.08			
402087	GLUCOSA	1	16%	13.00	2.08			
402093	HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	1	16%	54.00	8.64			
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	16%	24.00	3.84			
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	1	16%	13.00	2.08			
402164	UREA	1	16%	13.00	2.08			
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	1	16%	16.00	2.56			
402081	FOSFATASA ALCALINA	1	16%	25.00	4.00			
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	1	16%	15.00	2.40			
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	1	16%	15.00	2.40			
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	1	16%	12.00	1.92			
402109	LIPIDOGRAMA	1	16%	62.00	9.92			
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS	3	77%	11.00	25.41			
402164	UREA	2	77%	13.00	20.02			
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	2	77%	12.00	18.48			
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	8	77%	16.00	98.56			
201001	CUARTO INDIVIDUAL	8	77%	264.00	1,626.24			
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	30%	86.00	51.60			
401053	HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO (HB - HTO)	2	30%	13.00	7.80			
503019	GRUPO SANGUINEO ABO Y RH	2	30%	23.00	13.80			
Subtotal					16,646.34			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10mL	56	100%	1875.00	105,000.00
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		56	100%	0.80	44.80
05154	OMEPRAZOL	20mg	CAP		14	100%	0.15	2.10



05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	53	100%	0.01	0.53
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	7	100%	0.28	1.96
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		14	77%	10.80	116.42
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500mg	INY		28	77%	4.00	86.24
01581	CASPOFUNGINA	50mg	INY		9	77%	210.00	1,455.30
00620	AMFOTERICINA B	10mL 50mg	INY		49	77%	19.94	752.34
Subtotal								107,459.69
Total								
								124,106.03

Variante clínica: Leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica

Comparador ATRA más quimioterapia (citarabina más mitoxantona)

PATOLOGÍA					
Leucemia promielocítica aguda en recaída molecular + ATRA+ QT (CITARABINA+MITOXANTRONA)					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	103.00	103.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	108.00	216.00
84157	PROTEINAS LCR	1	100%	9.00	9.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	1	100%	503.00	503.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
1118019	DETECCION PCR	2	100%	185.00	370.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	1	100%	305.00	305.00
1118014	CARIOTIPO DE SANGRE	1	100%	285.00	285.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	33	100%	24.00	792.00
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS	33	100%	11.00	363.00
401046	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	33	100%	6.00	198.00
85027	RECUESTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	33	100%	27.00	891.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	33	100%	12.00	396.00
402082	FOSFORO	33	100%	7.00	231.00
402147	SODIO. (NA)	33	100%	17.00	561.00
402132	POTASIO. (K)	33	100%	17.00	561.00
402038	COLORO. (CL)	33	100%	17.00	561.00



402050	CREATININA	33	100%	13.00	429.00
402164	UREA	33	100%	13.00	429.00
402087	GLUCOSA	33	100%	13.00	429.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	33	100%	12.00	396.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	33	100%	17.00	561.00
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	33	100%	28.00	924.00
401095	TIEMPO DE TROMBINA	33	100%	28.00	924.00
401039	FIBRINOGENO	33	100%	20.00	660.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	33	100%	12.00	396.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	33	100%	35.00	1,155.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	33	100%	16.00	528.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	33	100%	25.00	825.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	33	100%	15.00	495.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	33	100%	15.00	495.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	33	100%	12.00	396.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	3	100%	72.00	216.00
810050	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE CEREBRO CON CONTRASTE	3	100%	474.00	1,422.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	456.00	1,368.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	3	100%	484.00	1,452.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	2	100%	41.00	82.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	2	100%	94.00	188.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	149.00	149.00
501002	HIV	1	100%	46.00	46.00
503028	RPR	1	100%	36.00	36.00
403051	HEPATITIS B	1	100%	64.00	64.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	122.00	122.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	12	100%	45.00	540.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	60	100%	264.00	15,840.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	60	100%	38.00	2,280.00
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	3	5%	140.00	21.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	10	5%	86.00	43.00



501011	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD (300 ML) DE PLASMA FRESCO				5	5%	115.00	28.75
501012	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE CRIOPRECIPITADOS				14	5%	152.00	106.40
401054	HEMOGRAMA COMPLETO				3	100%	24.00	72.00
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS				3	100%	11.00	33.00
402164	UREA				2	100%	13.00	26.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO				2	100%	12.00	24.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS				8	100%	16.00	128.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS				2	100%	86.00	172.00
401053	HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO (HB - HTO)				2	100%	13.00	26.00
503019	GRUPO SANGUINEO ABO Y RH				2	100%	23.00	46.00
Subtotal								40,496.15
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	g	10mg	TAB		600	100%	28.00	16,800.00
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY	10mL	8	100%	75.00	600.00
01876	CITARABINA	500mg	INY		24	100%	58.00	1,392.00
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		56	100%	0.80	44.80
05154	OMEPRAZOL	20mg	CAP		14	100%	0.15	2.10
05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	6	100%	0.01	0.06
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	7	100%	0.28	1.96
18034	APREPITANT + APREPITANT	125mg + 80mg	TAB		6	100%	264.76	1,588.56
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		90	40%	0.09	3.24
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		14	100%	10.80	151.20
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500mg	INY		28	100%	4.00	112.00
01581	CASPOFUNGINA	50mg	INY		9	100%	210.00	1,890.00
00620	AMFOTERICINA B	10mL 50mg	INY		49	100%	19.94	977.06
Subtotal								23,562.98
Total								64,059.13

Comparador ATRA más quimioterapia (citarabina más daunorubicina)

PATOLOGÍA					
A					
Leucemia promielocítica aguda en recaída morfológica + ATRA+ QT (CITARABINA+DAUNORUBICINA)					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	103.00	103.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	108.00	216.00
84157	PROTEINAS LCR	1	100%	9.00	9.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	1	100%	503.00	503.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
1118019	DETECCION PCR	2	100%	185.00	370.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	1	100%	305.00	305.00
1118014	CARIOTIPO DE SANGRE	1	100%	285.00	285.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	33	100%	24.00	792.00
401078	RECUENTO DE PLAQUETAS	33	100%	11.00	363.00
401046	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	33	100%	6.00	198.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	33	100%	27.00	891.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	33	100%	12.00	396.00
402082	FOSFORO	33	100%	7.00	231.00
402147	SODIO. (NA)	33	100%	17.00	561.00
402132	POTASIO. (K)	33	100%	17.00	561.00
402038	CLORO. (CL)	33	100%	17.00	561.00



402050	CREATININA	33	100%	13.00	429.00
402164	UREA	33	100%	13.00	429.00
402087	GLUCOSA	33	100%	13.00	429.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	33	100%	12.00	396.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	33	100%	17.00	561.00
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	33	100%	28.00	924.00
401095	TIEMPO DE TROMBINA	33	100%	28.00	924.00
401039	FIBRINOGENO	33	100%	20.00	660.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	33	100%	12.00	396.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	33	100%	35.00	1,155.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	33	100%	16.00	528.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	33	100%	25.00	825.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	33	100%	15.00	495.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	33	100%	15.00	495.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	33	100%	12.00	396.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	3	100%	72.00	216.00
810050	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE CEREBRO CON CONTRASTE	3	100%	474.00	1,422.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	456.00	1,368.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	3	100%	484.00	1,452.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	2	100%	41.00	82.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	2	100%	94.00	188.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	149.00	149.00
501002	HIV	1	100%	46.00	46.00
503028	RPR	1	100%	36.00	36.00
403051	HEPATITIS B	1	100%	64.00	

					64.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	122.00	122.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	12	100%	45.00	540.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	60	100%	264.00	15,840.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	60	100%	38.00	2,280.00
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	3	50%	140.00	210.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	10	50%	86.00	430.00
501011	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD (300 ML) DE PLASMA FRESCO	5	50%	115.00	287.50
501012	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE CRIOPRECIPITADOS	14	50%	152.00	1,064.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	3	100%	24.00	72.00
401078	RECUENTO DE PLAQUETAS	3	100%	11.00	33.00
402164	UREA	2	100%	13.00	26.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	2	100%	12.00	24.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	8	100%	16.00	128.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	2	100%	86.00	172.00
401053	HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO (HB - HTO)	2	100%	13.00	26.00
503019	GRUPO SANGUINEO ABO Y RH	2	100%	23.00	46.00
Subtotal					42,288.50

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPR EC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		600	100%	28.00	16,800.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		43	100%	60.00	2,580.00
01876	CITARABINA	500mg	INY		24	100%	58.00	1,392.00
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		56	100%	0.80	44.80



05154	OMEPRAZOL	20mg	CAP		14	100%	0.15	2.10
05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	6	100%	0.01	0.06
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	7	100%	0.28	1.96
18034	APREPITANT + APREPITANT	125mg + 80mg	TAB		6	100%	264.76	1,588.56
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB		90	40%	0.09	3.24
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		14	100%	10.80	151.20
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500mg	INY		28	100%	4.00	112.00
01581	CASPOFUNGINA	50mg	INY		9	100%	210.00	1,890.00
00620	AMFOTERICINA B	10mL 50mg	INY		49	100%	19.94	977.06
Subtotal								25,542.98
Total								67,831.48

Intervención: Trióxido de arsénico

PATOLOGÍA					
A					
Leucemia promielocítica aguda en recaída Morfológica + TRIÓXIDO DE ARSÉNICO					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	103.00	103.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	108.00	216.00
84157	PROTEINAS LCR	1	100%	9.00	9.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	1	100%	503.00	



					503.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
1118019	DETECCION PCR	2	100%	185.00	370.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	1	100%	305.00	305.00
1118014	CARIOTIPO DE SANGRE	1	100%	285.00	285.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	31	100%	24.00	744.00
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS	31	100%	11.00	341.00
401046	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	31	100%	6.00	186.00
85027	RECUESTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	31	100%	27.00	837.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	31	100%	12.00	372.00
402082	FOSFORO	31	100%	7.00	217.00
402147	SODIO. (NA)	31	100%	17.00	527.00
402132	POTASIO. (K)	31	100%	17.00	527.00
402038	COLORO. (CL)	31	100%	17.00	527.00
402050	CREATININA	31	100%	13.00	403.00
402164	UREA	31	100%	13.00	403.00
402087	GLUCOSA	31	100%	13.00	403.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	31	100%	12.00	372.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	31	100%	17.00	527.00
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	31	100%	28.00	868.00
401095	TIEMPO DE TROMBINA	31	100%	28.00	868.00
401039	FIBRINOGENO	31	100%	20.00	620.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	31	100%	12.00	372.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	31	100%	35.00	1,085.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	31	100%	16.00	496.00



402081	FOSFATASA ALCALINA	31	100%	25.00	775.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	31	100%	15.00	465.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	31	100%	15.00	465.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	31	100%	12.00	372.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	2	100%	72.00	144.00
810050	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE CEREBRO CON CONTRASTE	2	100%	474.00	948.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	456.00	912.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	2	100%	484.00	968.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	20	100%	41.00	820.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	2	100%	94.00	188.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	149.00	149.00
501002	HIV	1	100%	46.00	46.00
503028	RPR	1	100%	36.00	36.00
403051	HEPATITIS B	1	100%	64.00	64.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	122.00	122.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	53	100%	45.00	2,385.00
201001	CUARTO INDIVIDUAL	60	100%	264.00	15,840.00
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	60	100%	38.00	2,280.00
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	3	50%	140.00	210.00
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS	10	50%	86.00	430.00
501011	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD (300 ML) DE PLASMA FRESCO	5	50%	115.00	287.50
501012	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE CRIOPRECIPITADOS	14	50%	152.00	1,064.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	4	16%	38.00	24.32
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	3	16%	41.00	19.68
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	3	16%	94.00	



									45.12
403066	INMUNOGLOBULINAS SERICAS C.U. SOLA							31.00	9.92
		2	16%						
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA							38.00	18.24
		3	16%						
402050	CREATININA							13.00	2.08
		1	16%						
402087	GLUCOSA							13.00	2.08
		1	16%						
402093	HEMOGLOBINA GLUCOSILADA							54.00	8.64
		1	16%						
401054	HEMOGRAMA COMPLETO							24.00	3.84
		1	16%						
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA							13.00	2.08
		1	16%						
402164	UREA							13.00	2.08
		1	16%						
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS							16.00	2.56
		1	16%						
402081	FOSFATASA ALCALINA							25.00	4.00
		1	16%						
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)							15.00	2.40
		1	16%						
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)							15.00	2.40
		1	16%						
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA							12.00	1.92
		1	16%						
402109	LIPIDOGRAMA							62.00	9.92
		1	16%						
401078	RECUESTO DE PLAQUETAS							11.00	25.41
		3	77%						
402164	UREA							13.00	20.02
		2	77%						
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO							12.00	18.48
		2	77%						
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS							16.00	98.56
		8	77%						
501009	TRANSFUSION DE UN CONCENTRADO DE PLAQUETAS							86.00	51.60
		2	30%						
401053	HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO (HB - HTO)							13.00	7.80
		2	30%						
503019	GRUPO SANGUINEO ABO Y RH							23.00	13.80
		2	30%						
Subtotal									42,431.45
Medicamentos									
Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de	Precio CATPR EC	Precio total	



					indicación		ponderado	
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10mL			1875.00	105,000.00
					56	100%		
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		56	100%	0.80	44.80
05154	OMEPRAZOL	20mg	CAP		14	100%	0.15	2.10
05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	53	100%	0.01	0.53
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	7	100%	0.28	1.96
05443	PIPERACILINA+TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		14	77%	10.80	116.42
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500mg	INY		28	77%	4.00	86.24
01581	CASPOFUNGINA	50mg	INY		9	77%	210.00	1,455.30
00620	AMFOTERICINA B	10mL 50mg	INY		49	77%	19.94	752.34
Subtotal								107,459.69
Total								149,891.14

ANEXO 6. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Karen Estefany NEIRA CRUZADO	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhoselyn CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinación administrativa y gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
José Luis UNTAMA FLORES	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Christopher DÁVILA ESPINOZA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alberto BARRENECHEA PASTOR	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 7. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación en lugar de ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas para el tratamiento de adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0 -1?

Población	Adultos con leucemia promielocítica aguda en recaída ¹ (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico (ATRA) más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas ² , con ECOG 0-1
Intervención	Trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación ³
Comparador	Continuar con ATRA más quimioterapia ⁴
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios ▪ Nueva recaída ▪ Remisión completa ▪ Eventos adversos grado 3 o 4

¹ **Recaída** definida como la reaparición de blastos leucémicos en la sangre periférica o el hallazgo de más del 5% de blastos en la médula ósea, no atribuibles a otra causa (i.e. regeneración de la médula ósea después de la terapia de consolidación) o recaída extramedular, en pacientes que alcanzaron una respuesta completa previa. **Recaída molecular** se define como la detección del gen PML-RARA en dos muestras de sangre sucesivas (NCCN 2024).

² Daunorubicina y mitoxantona

³ El tratamiento consiste en un ciclo de inducción y un ciclo de consolidación. En el **ciclo de inducción** se emplea una infusión de 0.15 mg/kg/día hasta la remisión de la médula ósea. Si no se obtiene la remisión de médula para el día 60 se debe suspender el uso. En el **ciclo de consolidación** se administran 25 dosis de 0.15 mg/kg/día, en un periodo de hasta 5 semanas. El **ciclo de consolidación** puede iniciarse luego de 3 a 4 semanas después de completar el ciclo de inducción.

⁴ Quimioterapia en base al esquema de citarabina más mitoxantona, o citarabina más daunorubicina.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Necesidad clínica</p> <p>- No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En el PNUME se cuenta con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas para cubrir la necesidad de esta población. • La terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas no se encuentra contraindicada en las guías de prácticas clínicas internacionales. 	<p>El grupo de trabajo, en su mayoría consideró que la opción disponible en el PNUME no es una alternativa para adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0 -1.</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No sé 	<p>Sobrevida Global (% de muertes) Certeza muy baja RR: 0.74 (0.16 a 3.32) -13% muertes (-42.0% a +100.0%)</p> <p>Efecto deseable: No cuantificable</p>	
<p>Efectos indeseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé 	<p>Eventos adversos serios (% de eventos) No se tiene evidencia</p> <p>Entre todos los desenlaces se consideró: Efecto indeseable: No cuantificable</p>	<p>Dos miembros del grupo de trabajo consideraron que la magnitud del efecto indeseable no debería ser desconocido y debería clasificarse como "pequeño". Sin embargo, por mayoría se acordó que "se desconocía" la magnitud de efectos indeseables.</p>
<p>Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	<ul style="list-style-type: none"> - La menor certeza de evidencia de los desenlaces evaluados es: Muy Baja. Por ende, <p>Certeza global de la evidencia: MUY BAJA</p>	
<p>Balance de efectos ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención 	<p>El balance de la magnitud de los efectos deseables (Pequeño o desconocido) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (desconocido); y la certeza global de la evidencia (Muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue:</p> <p>Probablemente favorece a la intervención</p>	<p>Dos miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance de los efectos no debería ser que probablemente favorece a la intervención y debería clasificarse como "no se conoce". Sin embargo, por mayoría se acordó que el balance de efectos "Probablemente favorece a la intervención".</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 		
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora 	El grupo de trabajo acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología no es innovadora	
<p>Equidad</p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - <u>Aumentada</u> - Varía - No lo sé 	No se encontraron estudios que reportaran el impacto en la equidad en salud. El representante de la IPRESS solicitante señaló que, en pacientes con recaída molecular, el uso de TOA podría darse de manera ambulatoria.	Dos miembros del grupo de trabajo consideraron que no se conoce el impacto de la TS en la equidad, basado en la certeza muy baja que se tiene sobre el efecto de TOA en la población de interés para la presente ETS-EMC. Sin embargo, por mayoría se decidió que probablemente aumentaría el impacto.
<p>Recursos necesarios</p> <p><i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - <u>Costos moderados</u> - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	El estudio de costo reportó que el uso de TOA en lugar ATRA más quimioterapia en pacientes adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular), luego de terapia con ATRA más régimen de quimioterapia basado en antraciclinas, y ECOG 0 – 1 no superaría al equivalente a 18 UIT. El grupo de trabajo valoró el costo de TOA como costos moderados .	
<p>Costo-efectividad</p> <p><i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía 	No se hallaron estudios de costo efectividad en Perú o la región sobre el impacto de TOA en la población estudiada. Ningún estudio incluido	

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- <u>Ningún estudio incluido</u>		

RESUMEN DE JUICIOS

Crterios	Juicio						
	Existe alternativa	No existe alternativa					
Necesidad clínica	Existe alternativa	No existe alternativa					
Efectos deseables (beneficios)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Efectos indeseables (daños)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Certeza de la evidencia	muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido		
Balace de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación	TS no innovadora	TS innovadora					
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclina y ECOG 0 -1 no se

recomienda el uso de trióxido de arsénico como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación.

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Los representantes de la DIGEMID, de la Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas – EsSalud y de la DGAIN no recomendaron el uso de TOA. Dentro de sus argumentos se mencionó a la certeza muy baja de la evidencia, los costos moderados e incluso podrían llegar a ser mayores de los estimados por el equipo metodológico del CETS-INS, y la ausencia de estudios de costo-efectividad. En contraste, los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante, argumentaron de que la población que usaría TOA es muy pequeña, el uso de ATO aumentaría la equidad, el costo moderado de la tecnología, y que existe una ETS-EMC previa en la que se aprobó el uso de TOA en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda en recaída expuestos a ATRA. Por su parte, la representante de RON valoró que no existe alternativa de tratamiento para este grupo de pacientes, los efectos deseables son pequeños, en evaluación previas se han aprobado TS muy más costosas, y que TOA se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS.

b. Justificación

criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.	En adultos con LPA en recaída (morfológica o molecular) luego de terapia con ácido trans-retinoico más régimen de quimioterapia basada en antraciclinas y ECOG 0 -1, la magnitud de los beneficios de brindar TOA en lugar de continuar con ATRA más quimioterapia fue considerado por el grupo de trabajo como pequeños o desconocidos, y los daños fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta que la certeza de evidencia del desenlace crítico de sobrevida global fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales: Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.