

**Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)**  
**Ministerio de Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires**  
**Autores: Natalia Tassara, Edgardo Schapachnik**

**Fecha de realización**

27 de Enero de 2017

**A. ENCABEZADO:**

- 1. NOMBRE DE TECNOLOGÍA REQUERIDA:** Trióxido de Arsénico
- 2. CLASIFICACIÓN ATC:** LO1XX27
- 3. N° DISPOSICIÓN ANMAT:** 0430/09 – 0477/13 – 1819/10 – 2763/16 - 5432/13
- 4. HOSPITAL SOLICITANTE:** Hospital de niños Ricardo Gutierrez
- 5. DEPARTAMENTO/ SERVICIO/ DIVISIÓN:** División Hematología
- 6. PROFESIONAL SOLICITANTE Y DATO DE CONTACTO:** *Dr. Luis Aversa*
- 7. FUNDAMENTO DE LA SOLICITUD:** Tratamiento de Leucemia Mieloblástica Aguda.  
Subtipo FAB: M3. Promielocítica. Alto riesgo y en Recaída.
- 8. INDICACIÓN O CONDICIÓN CLÍNICA SEGÚN CIE-10:** C92 C94
- 9. CLASIFICACIÓN DE LA TECNOLOGÍA (diagnóstica, terapéutica):** Terapéutica

**B. INFORME:**

**1. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:**

El trióxido de arsénico es seguro para su uso en pacientes pediátricos con Leucemia Promielocítica aguda?

El trióxido de arsénico es efectivo para inducir remisión en pacientes pediátricos con Leucemia Promielocítica Aguda en recaída?

**2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA:**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (Pubmed, Lilacs, Cochrane), Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Ej. NICE, CADTH) y Agencias Nacionales e Internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos (Ej ANMAT, EMA) y en Sociedades Científicas (Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Hematología, National Comprehensive Cancer Network o NCCN) Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en Manual Farmacéutico Kairos y de la cobertura de la misma dentro de los siguientes sistemas de salud/aseguradoras y/o prestadores de servicios de salud (Ej. AETNA, CADTH, SSS)

Como estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: trióxido de arsénico, leucemia promielocítica, arsenic trioxide, promyelocytic leukemia

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español a los que se pueda tener acceso a texto completo, sin restricción de fecha de publicación. La búsqueda se limitó a menores de 18 años y se consideraron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Dada la escasa bibliografía encontrada, se amplió la búsqueda a población adulta priorizando revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo, aquellos que no fueran pertinentes de acuerdo al título y al resumen y los que no aplicaban para el objetivo del presente análisis.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

La **tabla 1** muestra los resultados de la estrategia de la búsqueda.

**Tabla 1. Resultados de búsqueda bibliográfica**

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión	Selección por título/Abstract y acceso a full text
COCHRANE DATA BASE	Arsenic trioxide	1	1	0
LILACS	Trióxido de arsénico	1	1	0
PUBMED	Arsenic trioxid AND promyelocytic leukemia	10	5	2
CADTH	<u>Arsenic trioxide</u> 1	1	1	1
NICE	<u>Arsenic trioxide OR promyelocytic leukemia</u>	0	0	0
Aetna	<u>Arsenic trioxide OR promyelocytic leukemia</u>	0	0	0

### 3. CONTEXTO:

La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de leucemia aguda mieloide, particularmente agresiva por su evolución *hiperaguda* que puede producir coagulopatía potencialmente fatal.

Dentro de la clasificación FAB, corresponde a *M3* y *M3v* (*por variante microgranular*), en la clasificación WHO, integra el subgrupo de “*LMA con anomalías genéticas recurrentes*”

y de las LMA de riesgo bajo. Tiene una incidencia casi constante con respecto a la edad, predominando en adultos jóvenes, a diferencia de las otras LMA.

Clínicamente, representa una emergencia médica con alta mortalidad temprana por hemorragia, CID (coagulación intravascular diseminada) y fibrinólisis, por lo cual, debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica.

En más del 98% de los pacientes, las células leucémicas portan la t(15;17) (q22;q21), que causa la fusión de los genes RAR $\alpha$  (receptor  $\alpha$  del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el PML (promyelocytic leukaemia) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por estudio del cariotipo, FISH (hibridación fluorescente in situ) o PCR (reacción en cadena de polimerasa); esta última se utiliza para documentar la respuesta terapéutica (Remisión molecular: RMol.) y el monitoreo de la enfermedad residual mínima (ERM). La introducción del ATRA (ácido *all-trans* retinoico) en el tratamiento, ha mejorado ampliamente los resultados de este subgrupo agresivo. Es un derivado de la vitamina A, con efecto citodiferenciador, que puede revertir la coagulopatía, evitando así la mayor causa de muerte durante inducción. Por esta razón es fundamental procurar su rápida administración en todos los centros de salud y particularmente en los servicios de guardia/emergencias, dado que debe ser administrado inmediatamente ante la primera sospecha diagnóstica, basándose en la morfología celular y en la coagulopatía de laboratorio y/o clínica<sup>1</sup>.

Los pacientes con APL tratados con ATRA/Quimioterapia experimentan toxicidades hematológicas. Estos eventos adversos son particularmente problemáticos en los casos de alto riesgo, donde el alto riesgo se define no sólo por el recuento de células sanguíneas, sino también por la edad del paciente y el estado general del mismo (performance status). Debido a la toxicidad asociada con el estándar de tratamiento, existe un interés en evaluar y desarrollar opciones de tratamiento menos tóxicas de las cuales el trióxido de arsénico es uno de ellas<sup>2</sup>.

#### **4. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA**

##### **a. Características**

El mecanismo de acción del trióxido de arsénico no se conoce por completo. Produce cambios morfológicos y fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) característicos de apoptosis en las células de leucemia promielocítica NB4 humanas in vitro, y produce asimismo lesión o degradación de la proteína de fusión Leucemia promielocítica/ Receptor alfa del ácido retinoico (PML/RAR-alfa)<sup>3</sup>.

##### **b. Indicaciones (ANMAT- Disposición 5432/13)**

Inducción de la remisión y consolidación en pacientes adultos con Leucemia Promielocítica aguda, recidivante o refractaria, caracterizada por la presencia de translocación (15; 17) y/o

la presencia del gen Leucemia Promielocítica/Receptor alfa del ácido retinoico (PML / RAR alfa).

### **c. Posología**

La autorización de ANMAT se limita al uso en pacientes adultos.

El prospecto autorizado por FDA para el TOA en LPM indica, para niños mayores de 4 años y adolescentes con Leucemia promielocítica aguda (APL), recaída o refractaria, utilizar:

Fase de Inducción: 0,15 mg/kg/día; Administrar diariamente hasta la remisión de la médula ósea; Inducción máxima: 60 dosis

Consolidación: 0,15 mg/kg/día, comenzando 3-6 semanas después de finalizar la terapia de inducción; Consolidación máxima: 25 dosis durante un período de hasta 5 semanas.

FDA señala que la información clínica para el uso pediátrico es limitada y que no hay estudios en menores de 4 años

### **d. Contraindicaciones o riesgos asociados**

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al arsénico.

Se recomienda precaución en su uso en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal ya que solo se dispone de escasa información en los distintos tipos de insuficiencia hepática y renal.

Entre los efectos adversos reportados de se destacan:

- ✓ Síndrome de diferenciación de LPA caracterizado por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleural o pericárdico con o sin leucocitosis. Es un síndrome potencialmente fatal que debe tratarse con altas dosis de corticoides.
- ✓ Prolongación del QT
- ✓ Hiperleucocitosis

### **e. Lugar o ámbito de aplicación**

Hospitales de Alta Complejidad con Servicio de Oncohematología

### **f. Tecnologías previa o alternativa a la que apoya o sustituye**

## **5. INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y/O IMPORTANCIA SANITARIA DE LA CONDICIÓN CLÍNICA A LA QUE SE APLICA LA TECNOLOGÍA**

La LPM representa el 5-10% de las LMA pediátricas en series internacionales. La edad media de diagnóstico es de 7-9 años. Raramente se presenta en pacientes menores de 1 año. En Argentina se reporta una incidencia cercana al 20%<sup>1</sup>. Los pacientes se estratifican en 2 grupos de riesgo según el recuento inicial de leucocitos.

RIESGO ESTÁNDAR: Recuento leucocitario < 10.000/mm<sup>3</sup>.

RIESGO ALTO: Recuento leucocitario ≥10.000/mm<sup>3</sup> y pacientes de Riesgo estándar que luego del segundo curso de consolidación, tienen ERM

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

La **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Canadá (CADTH)**<sup>4</sup> realizó en el año 2014 una Revisión Sistemática de la literatura con la finalidad de evaluar la seguridad y la eficacia del trióxido de arsénico (TOA) como monoterapia o en combinación con ATRA y / o otros agentes quimioterapéuticos en:

- Leucemia Promielocítica Aguda (APL) no tratada previamente (primera línea).
- Leucemia Promielocítica Aguda Recidiva/Refractaria

Para el presente informe, sólo se considerarán los resultados reportados para LPA recidivada o refractaria.

Los autores no identificaron ensayos clínicos controlados aleatorios que compararan TOA con un comparador relevante y que cumplieran con los criterios de elegibilidad de la revisión. Se identificaron once estudios prospectivos que se incluyeron en la revisión sistemática, cada uno incorporando TOA en el tratamiento de LPA recaída/refractaria en adultos en diferentes combinaciones con otros agentes y en diferentes etapas de tratamiento (por ejemplo, inducción, consolidación o ambas).

Todos los ensayos informaron como resultado final la remisión completa (CR) de la enfermedad. Otros resultados reportados por algunos estudios, incluyeron sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y toxicidad

Las tasas de remisión completas oscilaron entre 71% (Wang, 20044) y 100% (Lazo, 20037) y la tasa media de CR para todos los estudios fue del 85%. Un estudio de Wang y col, que comparó TOA/ATRA vs ATRA la CR fue de 71% vs 20% en los pacientes que recibieron TOA/ATRA vs ATRA, respectivamente p <0,054. El estudio también informó que no hubo diferencias significativas en los resultados de los pacientes que habían fracasado a una primera línea que contuviera TOA.

Hubo variabilidad en el reporte de los otros resultados. Dos estudios reportador sobrevida libre de enfermedad a dos años del 46,6% en un estudio (Alimoghaddam 2011) y 54,6% en

otro (Niu 1999). Los resultados de supervivencia global también fueron bastante variables entre los estudios con reportes a 2 años oscilando entre el 56% -81,1% en tres estudios.

En cuanto a la seguridad, CADTH informa que todos los estudios incluidos reportaron el número de muertes las cuales oscilaron entre el 3% y el 41 % de los pacientes. El estudio que más muertes reportó (41%) incluyó las provocadas por trasplante hematopoyético post remisión. Dos muertes fueron debidas al síndrome de diferenciación de LPM.

Dos estudios informaron síndrome de diferenciación de APL en el 29% y el 35% de los pacientes, mientras que la prolongación del intervalo QT se informó en 3 estudios en un rango de 17% -74% de los pacientes. Cinco estudios informaron incidencia de Leucocitosis o hiperleucocitosis en un rango de 40-55% de los pacientes.

Las toxicidades más frecuentes que llevaron a modificaciones de dosis fueron neuropatía, toxicidad cardíaca, síndrome de ácido retinoico, diferenciación de APL y disfunción orgánica mayor.

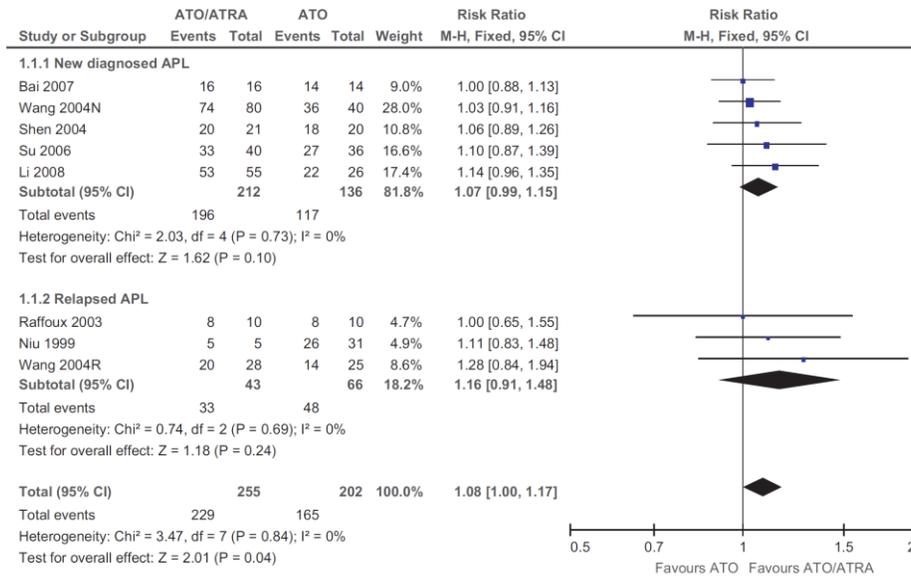
Los autores de CADTH concluyen que, en el contexto LPM de recaída/refractaria, a pesar de las limitaciones en la literatura (estudios de cohorte de N pequeño) los resultados generales muestran que el TOA es activo en APL recaída y refractaria con tasas de remisión completa que oscilan entre el 71 y el 100%, con una mediana del 85%.

A pesar de la ausencia de ensayos pediátricos, el CGP (Clinical Guideline Panel o panel de guías clínicas) consideró que, dada una patogénesis similar, sería razonable ofrecer trióxido de arsénico a niños con LPM recidivante y fusión PML-RARA.

**Wang y col.**<sup>5</sup> realizaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de trióxido de arsénico con o sin ATRA en pacientes con LPM. Los autores incluyeron un total de 8 estudios, tres de ellos incluían pacientes con LPM en recaída y que no habían recibido previamente TOA. Como resultados primarios tuvieron en cuenta la remisión completa y el tiempo hasta la remisión completa. Como resultados secundarios, reportaron muerte temprana, respuesta molecular, supervivencia libre de enfermedad y efectos adversos.

El metaanálisis de todos los estudios concluyó que la remisión completa ocurrió en el 89.9% de los 255 pacientes que recibieron ATO/ATRA vs un 81.7% en los 202 pacientes que recibieron ATO sólo con un RR 1.08 (IC95%; 1.00–1.17, P = 0.04) indicando una tasa de respuesta estadísticamente significativa a favor del brazo TOA/ATRA.

En el análisis por subgrupos el RR fue de 1.07 (IC95%; 0.99–1.15) para los pacientes con reciente diagnóstico vs 1.16 (IC95%; 0.91–1.48) para los pacientes en recaída sin diferencias estadísticamente en ambos grupos.



El tiempo hasta la remisión completa fue de 6,51 días (11,32 a 1,7; p=0.008) sugiriendo superioridad de la terapia combinada sobre TOA sólo en reducir el tiempo requerido para lograr la remisión completa.

La terapia combinada también mejoró la tasa de respuesta molecular (RR: 1,74, IC del 95%: 1,14-2,66, P = 0,01) y la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 1 año (RR: 1,22, IC del 95%: 1,00-1,50, P = 0,05) en relación al uso de TOA sólo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos en términos de muerte temprana y eventos adversos.

Los autores del MA concluyen que TOA/ATRA podría mejorar de forma sinérgica el resultado general tanto en paciente recién diagnosticados de LPA como en recaídas .

Subrayan el uso de ATO/ATRA como un tratamiento eficaz para todos los pacientes de LPA previamente no tratados con ATO.

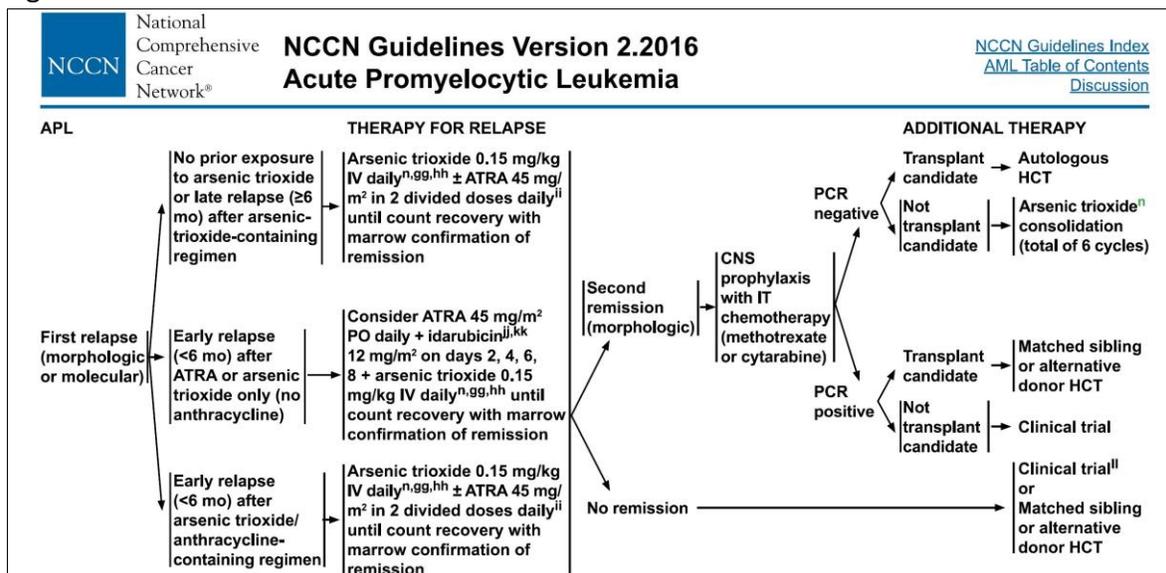
La guía del **National Comprehensive Cancer Network**<sup>6</sup> recomienda el uso de TOA como una alternativa en pacientes con LPA resistentes o en recaída. Destacan que, de acuerdo a la evidencia, el TOA como agente único lograría una tasa de remisión completa del 80 a 90%. De acuerdo a un análisis retrospectivo, en pacientes con recaída a ATRA combinado con quimioterapia , la reinducción con regímenes conteniendo TOA (TOA solo (n=20), TOA con ATRA y antraciclina(n=2); TOA con mitoxantrone (n=1)) se observó una tasa de remisión completa del 95% con una respuesta molecular del 83%.

NCCN destaca que TOA y ATRA parecen tener acción sinérgica y podría considerarse su uso en pacientes que no recibieron ATRA durante el período de consolidación, si bien hay

pequeños ensayos clínicos en los cuales no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre TOA sólo o combinado con ATRA.

Las opciones terapéuticas sugeridas por el NCCN para pacientes con LPA en recaída o resistentes se muestran en la figura 1.

Figura 1



La **Sociedad Argentina de Hematología**, en su guía de Leucemia Mieloide Aguda<sup>1</sup>, sección pediátrica, recomienda el uso de Trióxido de arsénico en combinación con quimioterapia para el tratamiento de la LPA recaída.

La **Superintendencia de Servicios de Salud**<sup>7</sup> incluye el trióxido de arsénico dentro de la Resolución 400/16 del Sistema Único de Reintegro (SUR) para:

Inducción de la remisión y consolidación en pacientes adultos con Leucemia Promielocítica aguda, refractaria o recidivante, caracterizada por la presencia de translocación (15; 17) y/o la presencia del gen alfa (PML / RAR alfa). El tratamiento anterior debe haber incluido un retinoide y quimioterapia.

## 7. EVALUACIÓN DE ASPECTOS ECONÓMICOS

De acuerdo al Manual Farmacéutico Kairos, el precio de venta al público de 1 envase de trióxido de arsénico (Varitrinox<sup>®</sup>), al día 27 de Enero de 2017, asciende a \$111.810,45. El envase contiene 10 ampollas de 10 mg en 10ml cada una.

## 8. CONCLUSIONES.

A pesar del bajo poder estadístico de los estudios en función del número de pacientes incluidos en los mismos, los resultados favorecen el uso de trióxido de arsénico en pacientes con LPA recaídos o refractarios. Se requieren más ensayos clínicos, multicéntricos y de N suficiente de pacientes para conclusiones definitivas, en particular en población pediátrica. Dada la condición clínica para la cual se aplica la tecnología, el riesgo del uso en pediatría podría asumirse en base a los resultados obtenidos en población adulta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Leucemia promielocítica aguda. Sociedad Argentina de Hematología.  
[http://sah.org.ar/docs/149-18.2C.SAH\\_GUIA2012\\_LeucemiaProMieloAg.pdf](http://sah.org.ar/docs/149-18.2C.SAH_GUIA2012_LeucemiaProMieloAg.pdf)
2. CADTH
3. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000388/WC500042844.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000388/WC500042844.pdf)
4. Final Clinical Guidance Report - Arsenic Trioxide (Trisenox) for Acute Promyelocytic Leukemia pERC Meeting: January 16, 2014; Early Conversion: February 18, 2014 © 2013 pCODR | PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW
5. Hao Wang et al. The efficacy and safety of arsenic trioxide with or without all-trans retinoic acid for the treatment of acute promyelocytic leukemia: A meta-analysis. *Leukemia Research* 35 (2011) 1170– 1177
6. NCCN Clinical Practice Guideline in oncology. Acute Myeloid Leukemia. Versión 2.2016  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)
7. Ministerio de Salud. Superintendencia de Servicios de Salud. Resol 400/16.  
<https://www.boletinoficial.gob.ar/#!DetalleNorma/152932/null>