

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

VENETOCLAX PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°15

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2020

Fecha de publicación: Marzo 2021



Ministerio de Salud
Argentina

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 15:

Venetoclax para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

Contacto: *conetec.msal@gmail.com*

Conflictos de interés: No se presentaron.

GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente al **Centro Universitario de Farmacología (CUFAR/UNLP)**:

Cristian Dorati – Nasim Iusef – Gustavo Marín – Perla Mordujovich

Supervisión CONETEC:

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales

El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.

En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.

Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.

RESUMEN EJECUTIVO

La leucemia mieloide aguda (LMA) constituye un grupo de trastornos heterogéneos de las células madre hematopoyéticas caracterizados por una maduración incompleta de las células sanguíneas y una producción reducida de otras células hematopoyéticas normales. Se presenta con mayor frecuencia en personas mayores, aunque puede presentarse también en jóvenes y niños.

El tratamiento de la LMA se divide clásicamente en dos fases: una inducción para lograr una remisión, seguida por el tratamiento de consolidación, buscando como objetivo erradicar el clon leucémico y así alcanzar la remisión completa. Tanto en la inducción como en la consolidación, los análogos de las pirimidinas (como azacitidina, decitabina y dosis bajas de citarabina) forman parte de los protocolos clásicos mundialmente validados en numerosos ensayos clínicos realizados en esta patología y de los protocolos aceptados por la mayoría de las guías terapéuticas internacionales.

En pacientes mayores de 75 años o cuando existen comorbilidades y una incidencia alta de características genómicas desfavorables, el pronóstico es ominoso y la supervivencia obtenida con tratamientos como la azacitidina o citarabina suele ser menor a un año. En estos casos (pacientes un-fit) se ha propuesto el tratamiento con venetoclax en combinación con agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) o bajas dosis de citarabina.

El objetivo del presente informe fue evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las guías de práctica clínica, políticas de cobertura y económicos del uso con venetoclax en combinación con agentes hipometilantes (azacitidina y decitabina) o bajas dosis de citarabina en pacientes de 75 años de edad o mayores, o pacientes que por sus comorbilidades no pudieran recibir quimioterapia de inducción intensiva con diagnóstico de novo de LMA. Como resultado se incluyeron cuatro guías de práctica clínica y dos estudios aleatorizados controlados y se realizó un análisis de impacto presupuestario.

Con evidencia de alta calidad a un año de seguimiento se observó que el uso de venetoclax asociado a hipometilantes presenta beneficios moderados en la evolución clínica de los pacientes frágiles con LMA en comparación con el uso solamente de hipometilantes o citarabina en dosis bajas, con un aumento moderado de riesgo de eventos adversos. Probablemente, la adopción de la tecnología signifique un gasto extenso de recursos con los precios corrientes del venetoclax, y por este motivo el impacto económico favorecería a las terapias disponibles con análogos de las pirimidinas.

Completando el proceso de evaluación de la evidencia científica y económica, la votación sobre los atributos del marco de valor realizado por la Mesa Técnica y el análisis final de la Mesa de Recomendaciones, la CONETEC sugiere no cubrir el venetoclax en esta indicación.

ÍNDICE

Contexto y Justificación	Pág. 6
Introducción	Pág. 7
Información Epidemiológica	Pág. 8
Descripción de la tecnología	Pág. 8
Objetivo y preguntas de investigación y cobertura	Pág. 9
Preguntas de investigación	Pág. 9
Preguntas de cobertura	Pág. 9
Métodos	Pág. 10
Búsqueda bibliográfica	Pág. 10
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios	Pág. 10
Calidad de la evidencia	Pág. 11
Análisis de impacto presupuestario	Pág. 11
Resultados	Pág. 12
Evidencia Clínica	Pág. 12
Calidad de la evidencia clínica	Pág. 16
Evidencia económica	Pág. 16
Impacto presupuestario/estimación de costos	Pág. 17
Recomendaciones y políticas de cobertura	Pág. 19
Aportes de la sociedad civil y científica	Pág. 20
Participación de los pacientes	Pág. 20
Participación de las sociedades científicas	Pág. 21
Participación de áreas específicas del Ministerio de Salud	Pág. 22
Participación de la industria	Pág. 22
Conclusiones	Pág. 23
Proceso final de la evaluación	Pág. 23
Mesa Técnica	Pág. 23
Mesa de recomendaciones	Pág. 25
Contribuciones recibidas luego de la publicación del informe preliminar	Pág. 26
Referencias	Pág. 27

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) en pacientes mayores a 75 años tiene una incidencia estimada en nuestro país de 26,1/100.000 pacientes año. Debido al cambio demográfico a nivel global con una tendencia a envejecimiento de la población, este problema de salud será cada vez más frecuente.

Actualmente no existe disponible un tratamiento eficaz y seguro para este grupo etario. Si bien se cuenta con los agentes hipometilantes (azacitidina y decitabina) o dosis bajas de citarabina, no se logra con los mismos una sobrevida mayor a un año en este tipo de pacientes. El venetoclax, en combinación con agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina) o bajas dosis de citarabina, se ha autorizado en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y otras agencias regulatorias internacionales para el tratamiento en este grupo de pacientes de 75 años de edad o mayores, o pacientes que, por sus comorbilidades, no pudieran recibir quimioterapia de inducción intensiva (pacientes *un-fit*).

Se postula que la utilización de venetoclax mejoraría la sobrevida global, tasa de respuesta parcial o mayor y calidad de vida en la indicación evaluada, pero debido al elevado precio de esta tecnología y el impacto económico que implicaría la cobertura a todos los pacientes objetivos, podría ocasionar que el acceso al tratamiento sea irregular e inequitativo en el contexto del sistema de salud argentino. En función de esta población objetivo, quizás el mayor impacto presupuestario en nuestro sistema de salud lo tendría el subsector de la seguridad social, específicamente el PAMI dado que concentra la mayor cantidad de población adulta con cobertura en salud.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) constituye un grupo de trastornos heterogéneos de las células madre hematopoyéticas caracterizados por una maduración incompleta de las células sanguíneas y una producción reducida de otras células hematopoyéticas normales. Se presenta con mayor frecuencia en personas mayores, aunque puede presentarse también en jóvenes y niños. Si bien la LMA puede surgir en pacientes con trastornos hematológicos subyacentes o como consecuencia de una terapia citotóxica previa, la mayoría de los casos son neoplasias malignas de novo.¹ Existen numerosos factores de riesgo, tales como la exposición a la radiación, ciertos trastornos sanguíneos, la terapia citotóxica, el tabaquismo, el consumo de alcohol y antecedentes familiares.² La mayoría de los pacientes presentan leucocitosis y trombocitopenia, lo que refleja la acumulación de mieloblastos inmaduros y no funcionales en la médula ósea y en la sangre periférica.³

Existen subtipos de LMA con pronósticos diferentes: los síndromes mielodisplásicos (SMD) que se caracterizan por ser un grupo de trastornos hematológicos heterogéneos con riesgo de progresión a LMA “de novo”, la LMA secundaria que es el resultado de un trastorno leucémico previo como el SMD, y la LMA relacionada con el tratamiento.⁴ Los síntomas de LMA incluyen pérdida de apetito, pérdida de peso, fatiga, dificultad para respirar, confusión, hematomas, sangrado e infecciones frecuentes. El diagnóstico definitivo se realiza tras un examen de muestras de sangre periférica y médula ósea (aspiración y/o biopsia) que indica la presencia de 20% o más de blastos; mientras que la inmunofenotipificación, la citogenética y la genética molecular se utilizan para describir las características de la enfermedad y orientar la terapéutica.^{4,5}

Las pruebas dirigidas para detectar mutaciones en FLT3, NPM1, CEBPA y KIT ayudan a determinar el subgrupo y tienen un papel importante en la orientación del pronóstico y la terapéutica.⁶ Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con LMA portan una mutación de duplicación en tándem interna (DTI) en el gen FLT3 que se asocia con un pronóstico particularmente desfavorable. Los cambios citogenéticos constituyen el factor pronóstico más fuerte para la remisión completa (RC) y la supervivencia global (SG).^{6,7}

Es importante que en los estudios clínicos sobre terapéutica en relación a la patología se puedan caracterizar las diferencias en efectividad y seguridad según los subtipos de pacientes categorizados por inmunofenotipificación, citogenética y genética molecular, tanto para los tratamientos con hipometilantes como la combinación sugerida con venetoclax.⁸ El tratamiento de la LMA en cualquiera de sus subtipos, se divide clásicamente en dos fases: una inducción para lograr una remisión, seguida por el tratamiento de consolidación; buscando como objetivo erradicar el clon leucémico y así alcanzar la remisión completa. Tanto en la inducción como en la consolidación, los análogos de las pirimidinas como azacitidina (AZA), decitabina (DEC) y dosis bajas de citarabina (DBCit) forman parte de los protocolos clásicos mundialmente validados en numerosos ensayos clínicos realizados en esta patología y de los protocolos aceptados por la mayoría de las guías terapéuticas internacionales.^{4,9} No obstante, existen pacientes que por sus características, son refractarios a esta terapia y solo se pueden tratar con hipometilantes o DBCit. Estos tratamientos mencionados tienen una baja efectividad (por ejemplo, la monoterapia con AZA tiene una incidencia de remisión de 30% y una supervivencia de menos de un año.^{4,10})

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Para el 2018 en Argentina se registraron 458 fallecimientos por LMA, representando esto una tasa de mortalidad de 1,03 cada 100.000 habitantes (1,22 hombres; 0,84 mujeres).¹¹ La mayor mortalidad se dio en la población comprendida entre los 55 a los 79 años (53,3% de las muertes totales), representando en la población mayor de 80 años el 14% de los fallecimientos. La tasa de mortalidad cada 100.000 habitantes aumentan considerablemente en la población mayor de 65 años, siendo de 4,04 muertes cada 100.000 habitantes en el rango de 65 a 69 años y 5,94 muertes cada 100.000 habitantes en el rango de mayores de 85 años. Por otra parte, las jurisdicciones de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y las provincias de Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba y Mendoza, concentraron el 73,8% de las muertes registradas por LMA en el 2018. Considerando los datos publicados por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, se podría estimar una incidencia anual en la población mayor a 75 años de 570 personas fallecieron por LMA en el año 2020.^{11,12}

Para los Estados Unidos, la LMA presenta una incidencia en de 4,3 por 100.000 habitantes/año, dato que aumenta con la edad.¹² Para este país, tasa de incidencia de LMA aumenta desde aproximadamente 1,3 por 100.000 habitantes/año en pacientes menores a 65 años hasta 12,2 casos por 100.000 pacientes/año en aquellos mayores de 65 años. Así en pacientes mayores de 75 años la tasa se incrementa a 23,3 por 100.000 habitantes/año.¹² La incidencia en otros países relevados es de 5,4 casos cada 100.000 habitantes/año para Dinamarca, 2,7 en Serbia, 3,0 en Suiza, 4,7 en Holanda y 5,1 en Reino Unido. En un registro francés que donde incluyó 1,582 pacientes desde 2000 a 2015, estimó que la sobrevida media fue de 420 días (IC 95%: 349 a 491 días) en pacientes con LMA “de novo” frente a 157 días (IC 95%: 118 a 196 días) en aquellos con LMA secundaria.^{10,13}

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El venetoclax es un inhibidor selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2 (proteína 2 de la Leucemia/Linfoma de Células B) que se administra por vía oral.¹⁴ Se combina directamente con el sitio de unión del dominio BH3 de BCL-2 y, de este modo, desplaza a las proteínas proapoptóticas con dominios BH3, como BIM, que son las que deben iniciar la permeabilización de la membrana mitocondrial externa, la activación de las caspasas y la muerte celular programada. La sobreexpresión de los miembros de la familia de proteínas BCL-2 está asociada con la patogénesis de algunas neoplasias linfoides, incluida la LMA, la progresión de la enfermedad y la resistencia a la quimioterapia.¹⁵⁻¹⁷ El antagonismo de la acción de estas proteínas puede mejorar la respuesta a la terapia y superar la resistencia que existe a otros tratamientos. En estudios preclínicos, se ha encontrado que el venetoclax tiene actividad citotóxica en las células tumorales con sobreexpresión de BCL-2.^{15,18}

Para el tratamiento de la LMA de nuevo diagnóstico en pacientes de 75 años de edad o mayores, o pacientes que por sus comorbilidades no pudieran recibir quimioterapia de inducción intensiva, el venetoclax puede usarse como opción terapéutica, en combinación con agentes hipometilantes (AZA, DEC) o DBCit; siendo la dosis recomendada y el aumento de la misma dependiente del agente de combinación elegido.¹⁴ La dosis diaria para venetoclax por vía oral en el primer día es de 100 mg, 200 mg en el segundo día y 400 mg el tercer día del ciclo. A partir del cuarto día, 400 mg por vía oral una vez al día en ciclos de 28 días si es en combinación con AZA o DEC, o 600 mg una vez al día en ciclos de 28 días si es en combinación con DBCit. Su administración en combinación con AZA, DEC o DBCit, continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.^{14,19}

Las dosis y esquemas de los medicamentos que se combinan con venetoclax es la siguiente:

- AZA: 75 mg/m² vía intravenosa o subcutánea 1 vez al día desde el día 1 al 7 de cada ciclo de 28 días.
- DEC: 20 mg/m² vía intravenosa una vez al día desde el día 1 al 5 de cada ciclo de 28 días
- DBCit: 20 mg/m² vía subcutánea una vez al día desde el día 1 al 10 de cada ciclo de 28 días.¹⁹

El venetoclax, es un medicamento que ha sido registrado en 2017 por ANMAT con el certificado N° 58111 mediante la Disposición N° 10115/17 inicialmente para una única indicación que es la leucemia linfocítica crónica con delección 17p en pacientes que hayan recibido al menos una terapia previa.²⁰ En 2019 ANMAT

autorizó por Disposición N° 7812/19 un nuevo prospecto del fármaco en el cual se agregó una segunda indicación, que es la LMA, basándose en la aprobación acelerada de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de 2018 y estableciendo que esta aprobación depende de la verificación y beneficios clínicos que puedan aportarse en los ensayos confirmatorios.²⁰ En octubre del 2020, la FDA ratificó la aprobación del venetoclax en combinación con AZA, DEC o DBCit para el tratamiento de la LMA de nuevo diagnóstico en pacientes de 75 años de edad o mayores, o pacientes que, por sus comorbilidades, no pudieran recibir quimioterapia de inducción intensiva.²¹ La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en 2016 concedió al venetoclax la designación de medicamento huérfano la indicación evaluada.²²

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe es evaluar la eficacia, seguridad e impacto presupuestario del venetoclax combinado con azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pacientes de mayores a 75 años o con comorbilidades que no les permita recibir quimioterapia intensiva de inducción.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿El venetoclax combinado con azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina, es más eficaz que azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina para aumentar la sobrevida global, la tasa de respuesta completa o mejorar la calidad de vida, en el tratamiento de leucemia mieloide aguda de pacientes mayores a 75 años o con comorbilidades que no les permita recibir quimioterapia intensiva de inducción?
- ¿Es el perfil de efectos adversos del venetoclax, combinado con azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina aceptable comparado con el de estos últimos medicamentos solos, en el tratamiento de leucemia mieloide aguda en pacientes de mayores a 75 años o con comorbilidades que no les permita recibir quimioterapia intensiva de inducción?

PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Se debería incorporar venetoclax combinado con azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina en la indicación evaluada en la cobertura de salud de nuestro país?
- ¿En el caso que se decida implementar el uso de la tecnología, bajo qué condiciones se debería prestar cobertura en la indicación evaluada?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda sistemática de información al 2 de noviembre del 2020.

Las estrategias de búsqueda y palabras claves utilizadas en Medline (a través de Pubmed) fueron: (“venetoclax” [Supplementary Concept]) AND “Leukemia, Myeloid, Acute”[Mesh] Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Guideline, Meta-Analysis, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Technical Report; systematic[sb] AND (venetoclax AND leukemia myeloid acute); Therapy/Broad[filter]) AND (venetoclax AND acute myeloid leukaemia) Filters: Aged: 65+ years (“clinical”[Title/Abstract] AND “trial”[Title/Abstract]) OR “clinical trials as topic”[MeSH Terms] OR “clinical trial”[Publication Type] OR “random*”[Title/Abstract] OR “random allocation”[MeSH Terms] OR “therapeutic use”[MeSH Subheading]) AND (“venetoclax”[Supplementary Concept] OR “venetoclax”[All Fields]) AND (“leukemia, myeloid, acute”[MeSH Terms] OR (“leukemia”[All Fields] AND “myeloid”[All Fields] AND “acute”[All Fields]) OR “acute myeloid leukemia”[All Fields] OR (“acute”[All Fields] AND “myeloid”[All Fields] AND “leukaemia”[All Fields]) OR “acute myeloid leukaemia”[All Fields]), (“Cost-Benefit Analysis”[Mesh]) AND “venetoclax” [Supplementary Concept]) AND “Leukemia, Myeloid, Acute”[Mesh].

Las estrategias de búsqueda y palabras claves utilizadas en Cochrane y Epistemonikos incluyeron: (title:(title:(venetoclax AND acute myeloid leukemia) OR abstract:(venetoclax AND acute myeloid leukemia))) OR abstract:(title:(venetoclax AND acute myeloid leukemia) OR abstract:(venetoclax AND acute myeloid leukemia)). Adicionalmente se buscó en CRD, Instituto Nacional del Cáncer de Argentina, TripDatabase, LILACS, en agencias reguladoras de medicamentos, en buscadores genéricos de internet y en sitios específicos de ETS: NICE, INAHTA, EUNETHTA, PBAC/MSAC, CADTH, CONITEC, Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedArets), utilizando los términos “venetoclax”, “venetoclax AND acute myeloid leukemia”, “venetoclax leucemia mieloide aguda”; acompañado de los términos “clinical practice guideline” “guía de práctica clínica”, “coverage policy”, “health technology assessment”, “evaluación de tecnología sanitaria”, “economic valuation”, “evaluación económica”.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), guías de práctica clínica basadas en evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios observacionales de adecuado diseño para los aspectos de eficacia, efectividad clínica, seguridad y/o efectos adversos. Se consideró además cualquier publicación directa o indirecta que mencionara el tema en cuestión. Se recabaron datos de eficacia en desenlaces clínicamente relevantes (sobrevida global, respuesta completa, mejora en la calidad de vida) y de efectos adversos relacionados con el uso de venetoclax.

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Población	Pacientes con LMA de 75 años o mayores o con comorbilidades que no pueden recibir quimioterapia intensiva de inducción.
Intervención	Venetoclax en combinación con azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina.
Comparador	Azacitidina, decitabina o dosis bajas de citarabina
Desenlaces	Eficacia: supervivencia global, tasa de respuesta parcial o mayor, supervivencia libre de progresión, calidad de vida. Seguridad: Efectos adversos (EA) graves, EA grado ≥ 3 , EA fatal, EA totales, EA de especial interés (neutropenia febril, neumonía, hemorragias, prolongación intervalo QT, discontinuación del tratamiento)
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizará la metodología GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Considerando una incidencia anual de la patología de 26,1/100.000 habitantes/año, y tomando la perspectiva del sistema de salud argentino, se llevó adelante un análisis de impacto presupuestario con horizonte temporal a tres años comparando la inclusión directa de venetoclax frente al tratamiento actual de en pacientes mayores de 75 años o que no son aptos a recibir tratamientos intensivos con LMA. Los valores en dólares estadounidenses (USD) se adaptaron a pesos argentinos (ARS) al tipo de cambio nominal oficial a la fecha. Se consideraron ajustes sobre la supervivencia de los pacientes y todos los costos derivados del cuidado requerido por los mismos de acuerdo con la evidencia clínica disponible (estudios aleatorizados, guías clínicas y opiniones de expertos). Las tasas de cuota de mercado se tomaron a partir de lo informado por los productores de la tecnología. Los valores prestacionales consideraron a partir de precios de referencia de la seguridad social y el sistema público de salud (tomados de fuentes directas y/o de los informes de los productores de la tecnología).

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación.

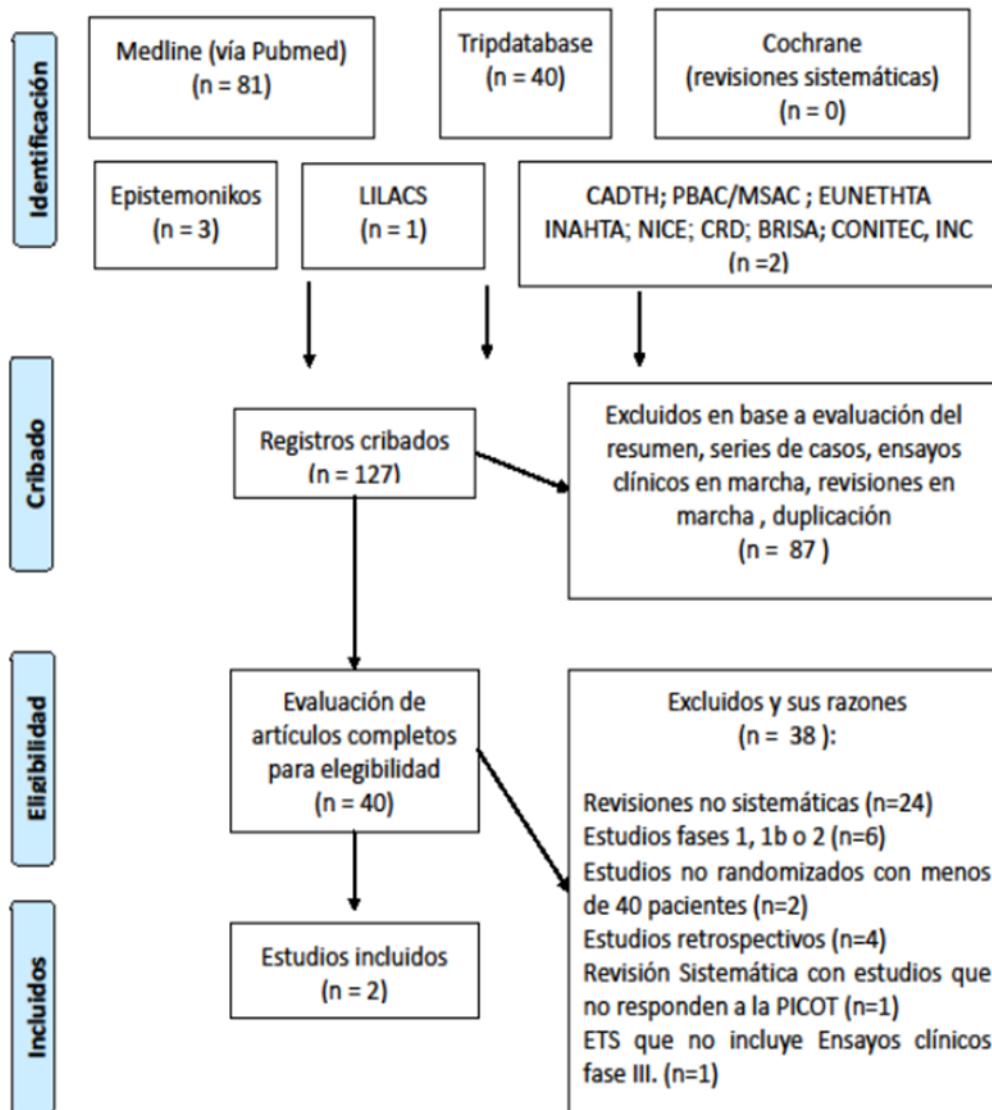
A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de ARS 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación anual de 0,015% en el gasto total en salud. Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (ARS 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (ARS 235.675,3 – Resolución N°325/BONA agosto 2020).

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA

Realizando la búsqueda en las bases de datos de información biomédica utilizadas hasta el día 2 de noviembre de 2020 fueron identificados y seleccionados dos ensayos clínicos controlados (ECA), que cumplen los criterios de inclusión según la pregunta PICO establecida.

Figura 1. Flujograma de resultados de la búsqueda sistemática de información.



A continuación, se describen los hallazgos de los dos ECA multicéntricos incluidos en el presente informe:

DiNardo y cols, publicaron en agosto del 2020 un ECA multicéntrico internacional fase III.²³ Incluyeron 431 pacientes con LMA (criterios diagnósticos de OMS) sin tratamiento previo, con 18 años o mayores, inelegibles para terapia de inducción estándar si tenían 75 años o con comorbilidades que contraindicaran la quimioterapia intensiva estándar. Un total de 286 pacientes fueron asignados a recibir AZA (75 mg/m² vía subcutánea o endovenosa los primeros 7 días, por ciclo de 28 días) más venetoclax (dosis objetivo 400mg, vía oral una vez al día, ciclos de 28 días) y 145 pacientes fueron asignados a recibir AZA más placebo. La variable primaria evaluada fue la sobrevida global y las secundarias incluyeron remisión completa compuesta (remisión completa o remisión completa con recuperación hematológica incompleta), remisión completa con o sin recuperación hematológica parcial, remisión completa al inicio del segundo ciclo, independencia de transfusión

de glóbulos rojos y plaquetas, remisión completa compuesta y sobrevida global en subgrupos moleculares y citogenéticos, sobrevida libre de eventos, enfermedad residual medible por citometría de flujo y calidad de vida según los resultados informados por el paciente. La mediana de duración del seguimiento fue de 20,5 meses, la mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 76 años (> 60% mayores de 75 años) con un 60% de sexo masculino. La mediana de sobrevida global fue 14,7 meses en el grupo venetoclax + AZA (IC 95%: 11,9 a 18,7) y de 9,6 meses en el grupo control (IC 95%: 7,4 a 12,7), encontrándose una reducción de la mortalidad del 34% (HR 0,66; IC 95%: 0,52 a 0,85; p<0,001). La remisión completa y la remisión completa compuesta fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes tratados con venetoclax + AZA comparado al grupo control (36,7 % vs 17,9%; p<0,001 y 66,4% vs 28,3%; p<0,001, respectivamente). En cuanto a los efectos adversos, los pacientes asignados a la rama de tratamiento de AZA + venetoclax comparados al grupo control, presentaron mayor frecuencia de infecciones (84% vs 67%), neutropenia (42% vs 29%), neutropenia febril (42% vs 19%), trombocitopenia grado 3 o mayor (45% vs 38%), náuseas (44% vs 35%). La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue similar en ambos grupos (24% en el grupo de AZA + venetoclax y 20% en el grupo control). Finalmente, no fueron observadas diferencias significativas entre los tratamientos para la calidad de vida evaluada con el cuestionario de medición de resultados informados por el paciente SF7a (sigla del inglés *System Fatigue 7*) y por el cuestionario básico de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (C30).²³

Puede observarse que la combinación de venetoclax con AZA es efectivo para aumentar la sobrevida global en 5,1 meses, presentando un incremento de efectos adversos serios. AbbVie, laboratorio productor de venetoclax, proporcionó apoyo financiero, participó en el diseño, realización, análisis, interpretación de los datos y en la contratación de un escritor médico para el primer borrador del manuscrito. El número de pacientes incluidos no permite realizar un análisis por subgrupos para establecer respuesta en los pacientes según riesgo, marcadores genéticos y moleculares.

Wei y cols, publicaron en junio del 2020 un ECA multicéntrico internacional fase III.²⁴ Se incluyeron 211 pacientes con 18 años o mayores con LMA (criterios diagnósticos de OMS) recién diagnosticada sin tratamiento previo, no elegibles para quimioterapia intensiva de inducción (≥ 75 años o ≥ 18 a 74 años con contraindicaciones). Un total de 143 pacientes fueron asignados a recibir dDBCit (20mg/m² subcutánea/una vez al día, en los primeros 10 días, en ciclos de 28 días) más venetoclax (dosis objetivo 600 mg, vía oral una vez al día, ciclos de 28 días) y 68 pacientes fueron asignados a recibir DBCit más placebo. La aleatorización se estratificó según el estado de la LMA (secundaria versus "de novo"), edad (18 a <75 años, frente a ≥ 75 años) y región (Estados Unidos, Europa, China, Japón o el resto del mundo). La variable primaria evaluada fue la sobrevida global y entre las variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta, independencia de transfusión y sobrevida libre de eventos. La mediana de duración del seguimiento fue de 12 meses, la duración media del tratamiento fue de 3,9 meses en el grupo de pacientes con venetoclax más DBCit (0-17 meses; mediana de número de ciclos: 4) y de 1,7 meses en el grupo control (0,1-14 meses; mediana de número de ciclos: 2). La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 76 años (60% mayores de 75 años) con un 57% de sexo masculino. El 38% de los pacientes tenía diagnóstico de LMA secundaria y un 20% había realizado tratamiento previo con agentes hipometilantes. Más del 70% de los pacientes se encontraba en una categoría 1/2 de la escala Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG, su sigla del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*). La mediana de sobrevida global fue 7,2 meses en el grupo de pacientes tratados con venetoclax más DBCit (IC 95%: 5,6 a 10,1) y de 4,1 meses en el grupo control (IC 95%: 3,1 a 8,8), encontrándose una reducción de la mortalidad del 25%, en términos relativos. Sin embargo, esta reducción no fue estadísticamente significativa (HR mortalidad total 0,75; IC 95%: 0,52 a 1,07; p=0,11). En un análisis no planificado, con un seguimiento adicional de seis meses de tratamiento la mediana de sobrevida global alcanza los 8,4 meses para los pacientes asignados a venetoclax más DBCit comparado a 4,1 meses en el grupo control, alcanzando una reducción significativa del 30% de la mortalidad, en términos relativos (HR mortalidad total 0,70; IC 95%: 0,50 a 0,99; p=0,04). La remisión completa y la remisión completa con recuperación hematológica incompleta, fueron significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con venetoclax más DBCit comparado al grupo control (27 % vs 7 %; p<0,001 y 48 % vs 13 %; p<0,001, respectivamente). En cuanto a los efectos adversos, los pacientes asignados a la rama de tratamiento de venetoclax con DBCit comparados al grupo control, presentaron mayor frecuencia de eventos adversos claves de grado ≥ 3 neutropenia febril (32% vs 29%), neutropenia (47% vs 16%) y trombocitopenia (45% vs 37%). Se observó mayor porcentaje de eventos adversos hemorrágicos de grado 3, en pacientes que recibieron venetoclax + DBCit (n=15; 11%) comparado al grupo control tratado con placebo + DBCit (n=5; 7%). La incidencia de hemorragia mortal fue similar en ambos brazos de tratamiento (1,4% y 1,5%, respectivamente). Tampoco fueron se observaron diferencias significativas entre los tratamientos para la calidad de vida evaluada con el cuestionario de medición de resultados informados por el paciente SF7a (sigla del inglés *System Fatigue 7*) y por el cuestionario básico de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (C30).²⁴

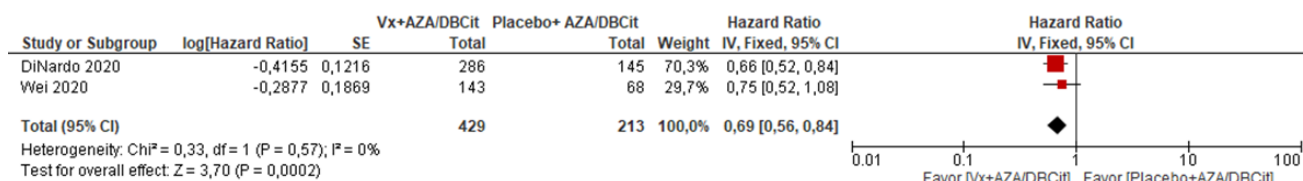
Tabla 1: Características principales de los ECA incluidos en el análisis.

Estudio Año	Características del estudio N pacientes	Intervención, comparador y desenlace primario	Resultados	Consideraciones/ Comentarios
DiNardo y cols. ²³ 2020	ECA multicéntrico internacional (N: 431). Pacientes ≥ 18 años con LMA inelegibles para quimioterapia de inducción estándar.	AZA + Vx AZA + placebo Desenlace primario: SG	Seguimiento: 20,5 meses. SG: AZA +Vx: 14,7 m (IC del 95%11,9 a 18,7) Control: 9,6 m. (IC del 95%,7,4 a 12,7) HR muerte 0,66 (IC del 95%,0,52 a 0,85); P <0,001 Infecciones: AZA + Vx 84% y AZA + placebo 67%. Neutropenia: 42% vs 29%; neutropenia febril 42% vs 19%.; Trombocitopenia grado 3 o mayor 45% vs 38%, Náuseas: 44% vs 35% Calidad de vida: sin diferencias	Vx es efectivo para aumentar SG 5.1 meses presentando Incremento de EA serios (neutropenia febril y neumonía)
Wei y cols. ²⁴ 2020	ECCA multicéntrico internacional (N: 211). Pacientes ≥ 18 años con LMA Inelegibles para quimioterapia de inducción estándar.	Vx + DBCit DBCit +placebo Desenlace primario: SG	Seguimiento 12 meses Riesgo de muerte: (HR, 0,75; IC 95%, 0,52-1,07; P 0.11). Se midió calidad de vida con el score EORTC QLQ-C30. Se observó una pequeña mejoría de la calidad de vida (dif. de medias: 6.4 (-8.5 – 21.3) y la fatiga -3.2 (-7.9 – 4.6) con Venetoclax no estadísticamente significativa Eventos adversos de grado ≥3 (Vx+DBCit vs control: neutropenia febril (32% vs 29%), neutropenia (47% vs 16%) y trombocitopenia (45% vs 37%) >%de EA hemorrágicos de grado 3+ en pacientes que recibieron Vx+DBCit (n=15; 11%) vs Placebo+ DBCit (n=5; 7%), incidencia de hemorragia mortal similar en ambos brazos (Vx+DBCit) 1,4%; placebo +DBCit 1,5%)	Diferencia significativa de 4.3 meses de supervivencia en seguimiento adicional de 6 meses.

ECA: ensayo clínico controlado aleatorizado, LMA: leucemia mieloide aguda, AZA: azacitidina, sc: subcutánea, iv: intravenosa, d: día, Vx: venetoclax, SG: supervivencia global, m: meses, IC del 95%: intervalo de confianza del 95%, HR: hazard ratio, EA: efectos adversos., DBCit: dosis bajas de citarabina

A partir de la evidencia relevada, se realizó un metaanálisis utilizando el software Revman5 versión 5.4.1 para estimar el efecto global de venetoclax frente quimioterapia para desenlaces seleccionados.²⁵ Los resultados se muestran en la siguiente figura.

Figura 2. Mortalidad total



En cuanto a los efectos adversos se evidenció un aumento significativo en los efectos adversos serios (neutropenia, neutropenia febril, neumonía, sepsis, anemia, trombocitopenia, fibrilación auricular) en los pacientes tratados con venetoclax en combinación con AZA o DBCit, en comparación al grupo control (placebo en combinación con AZA o DBCit).

Figura 3. Efectos adversos serios

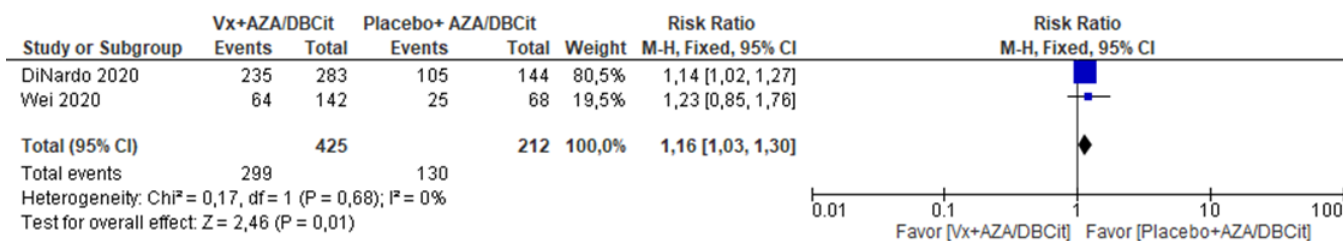
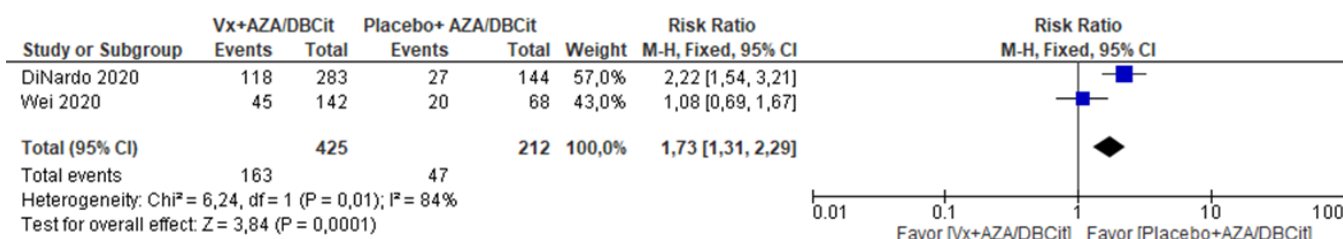


Figura 4. Neutropenia febril



CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

Tablas 2: GRADE de evaluación de la evidencia

Venetoclax comparado con Placebo para Pacientes con LMA no candidatos a tratamiento de primera línea						
Paciente o población: Pacientes con LMA no candidatos a tratamiento de primera línea Intervención: Venetoclax Comparación: Placebo						
Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		Placebo	Venetoclax	Diferencia		
Mortalidad de cualquier causa seguimiento: rango 12 meses a 20.5 meses Nº de participantes: 642 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	HR 0.59 (0.66 a 0.84)	Mortalidad observada a 12 meses			⊕⊕⊕⊕ ALTA	Venetoclax reduce la mortalidad a 12 meses
		62.0% a	43.5% (47.2 a 55.6)	18.5% menos (14.8 menos a 6.4 menos)		
Efectos adversos severos seguimiento: rango 12 meses a 20.5 meses Nº de participantes: 637 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	RR 1.15 (1.03 a 1.28)	61.3%	70.5% (63.2 a 78.5)	9.2% más (1.8 más a 17.2 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Venetoclax aumenta los efectos adversos severos

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

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones: a. Media de la mortalidad en el grupo control observada a 12 meses en ambos estudios.

EVIDENCIA ECONÓMICA

Bewersdorf y col. realizaron una revisión literaria con el objetivo de evaluar los gastos de atención médica para el tratamiento de la LMA en los Estados Unidos.²⁶ Para el tratamiento con venetoclax en combinación con hipometilantes, y a partir del costo de tratamiento (por promedio de precios mayoristas), estimaron que los costos para las indicaciones evaluadas sería de USD 12.500 a 18.700 por paciente por 28 días de tratamiento en ese país.²⁶

IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

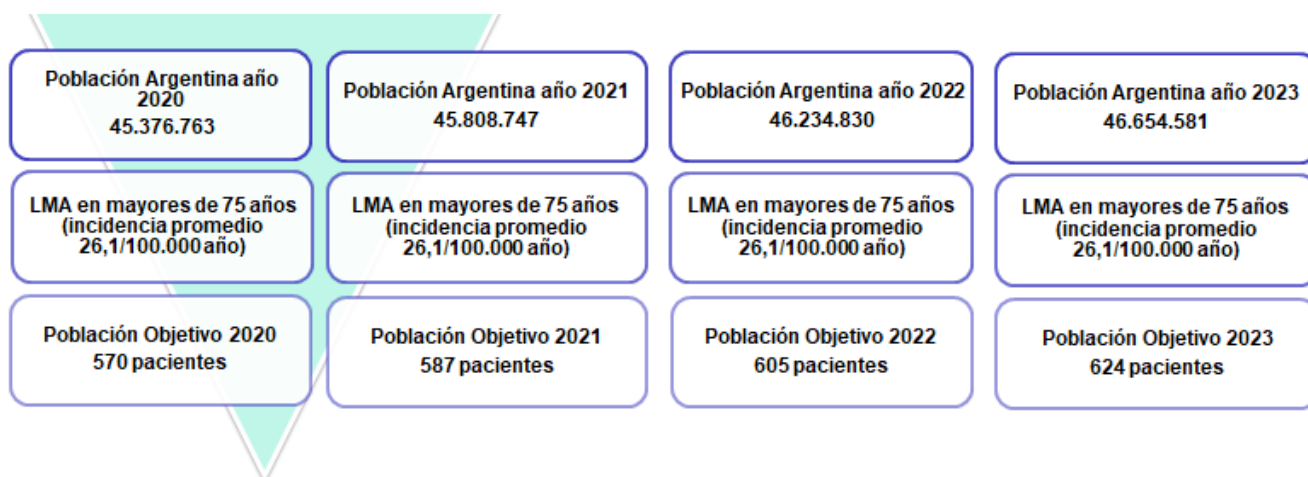
El análisis de impacto presupuestario (AIP) que se realizó para el presente trabajo, se confeccionó a partir de un modelo provisto por los equipos técnicos de CONETEC. Los elementos analizados fueron:

- Población objetivo
- Costo monetario del tratamiento (medicamentos, aplicación, efectos adversos serios)
- Participación de mercado en los próximos 3 años.
- Análisis de impacto presupuestario expresado en pesos y en dólares en un horizonte temporal de 3 años (el tipo de cambio utilizado fue el mayorista al momento de cierre del modelo 2.12.2020)

La población objetivo fue estimada a partir de los datos de prevalencia publicados por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos para los rangos etarios mayores a 75 años, aplicando dichas tasas de incidencia a las proyecciones de población estratificadas por edad que publica el Instituto Nacional de Estadística y Censos de Argentina.^{12,27} De este modo se obtuvo la población incidente estimada mayor a 75 años con LMA. Dada la distribución de coberturas en el sistema de salud de nuestro país, se asumió de manera potencial que la mayoría accedería a la misma por el Instituto Nacional de Seguridad Social de Jubilaciones y Pensiones (INSSJyP/PAMI) o el sistema público, y que todos eran candidatos a los tratamientos analizados.

En relación a otras potenciales variables del análisis de impacto presupuestario, referidas a la frecuencia de internaciones, la tasa de requerimiento transfusional o la reducción del uso de antifúngicos, se consideraron sólo a partir de los estudios de referencia de acuerdo a la evidencia seleccionada (sin consulta en otras fuentes de menor nivel de confianza): en función de esto y siendo pasibles de análisis sólo los dos primeros ítems, se consideró que la variabilidad de costos era marginal en el modelo de costos presentado por el productor de la tecnología y con un alto sesgo de selección inequitativa de la población (medicina privada y seguridad social). Desde la perspectiva de análisis seleccionada (población INSSJyP e inclusión de salud pública), con una modalidad de pago por sistemas cerrados o capitados, estos costos mismos no podrían ser incluidos en el modelo elegido por ser irrelevantes o inestimables.

Figura 5. Estimación de la población objetivo



Los precios de venta al público de los medicamentos se relevaron del catálogo de precios AlfaBeta durante el mes de noviembre 2020, y el costo de aplicación de los distintos esquemas de tratamiento se tomó de un informe de AIP que el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) realizó para el laboratorio Abbvie en el mes de octubre 2020, al igual que los costos de los tratamientos de los efectos adversos. Para estimar el costo anual del tratamiento, se tomó la mediana ciclos de los ensayos clínicos.²⁸

Para el caso de la combinación venetoclax + AZA y venetoclax + DBCit, se tomó la información de los ensayos clínicos fase III y para el esquema de venetoclax + DEC se hizo una estimación, ya que no existen trabajos hasta este momento que comparen ambas tecnologías.^{23,24}

Tabla 3. Estimación de los costos de los tratamientos por pacientes

	Venetoclax en combinación con Azacitidina (aplicación intravenosa o subcutánea)			Venetoclax en combinación con Dosis Bajas de Citarabina (aplic subcutánea)		Venetoclax en combinación con Decitabina (aplicación intravenosa)		Azacitidina (intravenosa y subcutánea)		Dosis Bajas de Citarabina (aplic subcutánea)	Decitabina (aplicación intravenosa)
Medicamento	Venetoclax	Azacitidina (IV)	Azacitidina (subcutánea)	Venetoclax	DBCitarabina (subcutánea)	Venetoclax	Decitabina (intravenosa)	Azacitidina (intravenosa)	Azacitidina (subcutánea)	DBCitarabina (subcutánea)	Decitabina
Nombre comercial	Venclexta	AMILIX	AMILIX	Venclexta	CITARABINA MICROSULES	Venclexta	DACOGEN	AMILIX	AMILIX	CITARABINA MICROSULES	DACOGEN
Presentación	100 mg comp.x 120	100 mg iny.liof.f.a.x 1	100 mg iny.liof.f.a.x 1	100 mg comp.x 120	100 mg liof.f.a.x 1	100 mg comp.x 120	50 mg fco.a.x 1	100 mg iny.liof.f.a.x 1	100 mg iny.liof.f.a.x 1	100 mg liof.f.a.x 1	50 mg fco.a.x 1
Dosis ensayo	400mg x día	75 mg/m ²	75 mg/m ²	600mg x día	20mg/m ²	400mg x día	20mg/m ²	75 mg/m ²	75 mg/m ²	20mg/m ²	20mg/m ²
PVP	\$821,492.9	\$157,899.5	\$157,899.50	\$821,492.9	\$788.48	\$821,492.9	\$195,283.62	\$157,899.50	\$157,899.50	\$788.48	\$195,283.62
PSL	\$468,251.0	\$90,002.7	\$90,002.72	\$468,251.0	\$449.4	\$468,251.0	\$111,311.7	\$90,002.72	\$90,002.72	\$449.43	\$111,311.7
Costos medicamentos por ciclo	\$437,006.27	\$803,264.63	\$803,264.63	\$655,509.40	\$1,528.07	\$437,006.27	\$378,459.66	\$803,264.63	\$803,264.63	\$1,528.07	\$378,459.66
Costo de medicamentos total ciclo de tratamiento	\$8,662,387.10		\$8,662,387.10	\$857,559.47		\$2,585,229.64		\$3,614,690.86	\$3,614,690.86	\$3,056.15	\$1,513,838.62
Costo Aplicación por ciclo	\$0.00	\$ 111,927.42	\$ 1,736.00	\$ -	\$ 2,480.00	\$0.00	\$79,948.15	\$111,927.42	\$1,736.00	\$2,480.00	\$79,948.15
Costo abordaje de Eventos Adversos graves por ciclo	\$11,560,655.03		\$ 11,560,655.03	\$4,353,410.57		\$8,060,648.34		\$7,672,536.84	\$7,672,536.84	\$3,415,097.80	\$6,317,472.95
Costos sobre total por paciente tratado en 3 años	\$21,006,534.04		\$20,235,194.14	\$5,215,930.05		\$10,965,670.60		\$11,790,901.07	\$11,295,039.70	\$3,423,113.95	\$8,151,104.19

Los datos de participación de mercado y en base a ellos se estimaron la población objetivo según esquema de tratamiento (provistos por el laboratorio Abbvie).

Tabla 4. Escenarios

Escenario sin Venetoclax							
DROGA	Año1		Año 2		Año 3		n°
	%	n°	%	n°	%	n°	
AZA +VX	0	0	0	0	0	0	0
DBC+VX	0	0	0	0	0	0	0
Decitabina+VX*	0	0	0	0	0	0	0
AZA	58,5	343	58,5	354	58,5	365	
DBC	11,5	68	11,5	70	11,5	72	
Decitabina	11,4	67	11,4	69	11,4	71	
BSC	18,6	109	18,6	113	18,6	116	
Total	100	587	100	605	100	624	
Escenario con Venetoclax							
DROGA	Año1		Año 2		Año 3		n°
	%	n°	%	n°	%	n°	
AZA +VX	20,6	121	35	212	38,4	240	
DBC+VX	14,5	85	14,3	87	14,6	91	
Decitabina+VX*	9,6	56	9,6	58	9,6	60	
AZA	22,2	130	14,1	85	12,5	78	
DBC	10,1	59	7,6	46	5,8	36	
Decitabina	8,2	48	6,1	37	5,8	36	
BSC	14,8	87	13,3	80	13,3	83	
Total	100	587	100	605	100	624	
VX: Venetoclax							
BSC: Mejor cuidado de apoyo							

Tabla 5. Impacto presupuestario de incorporar venetoclax

Sin Venetoclax		COSTO		
DROGA	Costo/pac/año	Año 1	Año 2	Año 3
Azacitdina (subcutanea)	\$ 11,295,039.70	\$ 3,879,249,272.50	\$ 3,998,719,518.23	\$ 4,125,894,923.90
Azacitdina (intravenosa)	\$ 11,790,901.07	\$ 4,049,551,449.26	\$ 4,174,266,535.29	\$ 4,307,025,044.00
DBCitarabina	\$ 3,423,113.95	\$ 231,112,404.67	\$ 238,230,033.33	\$ 245,806,709.06
Decitabina (intravenosa)	\$ 8,151,104.19	\$ 545,538,436.86	\$ 562,339,525.55	\$ 580,224,190.12
Mejor Cuidado de Apoyo	\$ 412,671.18	\$ 45,063,108.10	\$ 46,450,928.33	\$ 47,928,255.16
Total		\$ 8,750,514,671.39	\$ 9,020,006,540.73	\$ 9,306,879,122.24

Con Venetoclax		COSTO		
DROGA	Costo/pac/año	Año 1	Año 2	Año 3
Azacitdina (subcutanea)	\$ 11,295,039.70	\$ 1,472,125,364.95	\$ 963,793,935.16	\$ 881,601,479.47
Azacitdina (intravenosa)	\$ 11,790,901.07	\$ 1,536,752,857.67	\$ 1,006,105,267.48	\$ 920,304,496.58
DBCitarabina (subcutanea)	\$ 3,423,113.95	\$ 202,976,981.50	\$ 157,438,978.55	\$ 123,972,079.35
Decitabina (intravenosa)	\$ 8,151,104.19	\$ 392,404,840.55	\$ 300,900,974.20	\$ 295,201,780.94
Vx+Aza (comp+subc)	\$ 20,235,194.14	\$ 2,447,251,791.88	\$ 4,286,005,601.74	\$ 4,851,914,455.80
Vx+Aza (comp+IV)	\$ 21,006,534.04	\$ 2,540,537,922.51	\$ 4,449,382,692.65	\$ 5,036,863,273.60
VX+DBCitarabina (comp+subc)	\$ 5,215,930.05	\$ 309,283,813.41	\$ 239,895,811.36	\$ 188,901,013.18
VX+Decitabina (comp+IV)	\$ 10,965,670.60	\$ 527,901,757.07	\$ 404,801,716.42	\$ 397,134,598.62
Mejor Cuidado de apoyo	\$ 412,671.18	\$ 35,856,666.66	\$ 33,214,911.12	\$ 34,271,279.23
Total		\$ 9,465,091,996.19	\$ 11,841,539,888.68	\$ 12,730,164,456.78
Impacto presupuestario		\$ 714,577,324.80	\$ 2,821,533,347.95	\$ 3,423,285,334.53

Impacto presupuestario 3 años \$	\$6,959,396,007.28
IP 3 años u\$s*	u\$s 85,611,957.28
IP promedio anual	\$2,319,798,669.09
	u\$s 28,537,319.09
IP por pacientes	\$3,830,840.95
	u\$s 47,125.61
Variación presupuestaria de incorporar Venetoclax	26 %
*(1 dólar = \$81,29) TC mayorista BNA 02/12/20	

El análisis de impacto presupuestario mostró que la incorporación del venetoclax en el tratamiento de la LMA implicaría un aumento en el presupuesto al tratamiento de dicha patología del 26%, representando esto un impacto presupuestario por paciente de AR\$ 3.830.840,95 (USD 47.125,61) por año.

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

Guías de Práctica Clínica

La guía de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) del tratamiento de leucemias agudas del año 2019 menciona que en los pacientes adultos mayores no aptos para recibir un esquema intensivo las opciones de tratamiento incluyen: venetoclax + hipometilantes, venetoclax + DBCit, hipometilantes, bajas dosis de citarabina o tratamiento de sostén. Sin embargo, no indica si una opción es preferible a la otra.²⁹

La guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, su sigla del inglés *American Society of Hematology*) de los Estados Unidos publicada en 2020 para el tratamiento de la LMA en adultos mayores, recomienda que para pacientes considerados apropiados para el tratamiento pero no para la modalidad intensiva, puede usarse cualquiera de las opciones entre la monoterapia con agentes hipometilantes y monoterapia con DBCit (recomendación condicional basada en una certeza moderada en la evidencia).⁵ También recomienda que en este grupo de pacientes se use monoterapia con uno de esos medicamentos sobre una combinación de uno de los mismos medicamentos con otros agentes (recomendación condicional basado en baja certeza en la evidencia). Remarca que para los pacientes que eligen la terapia combinada, los agentes para los que existe evidencia de eficacia son DBCit en combinación con glasdegib (según un ensayos aleatorizados pequeño) y agentes hipometilantes en combinación con venetoclax, basados en datos prometedores provenientes de estudios de fase II con reportes preliminares que informan mejoría significativa en la sobrevida global y respuesta completa.⁵ La guía de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) de los Estados Unidos en su versión 3 del 2019 menciona que para pacientes no candidatos o

que rechazan el tratamiento intensivo las opciones de tratamiento incluyen un ensayo clínico o una terapia de menor intensidad según la presencia o ausencia de ciertas mutaciones.³⁰ Estos regímenes incluyen venetoclax combinado con quimioterapia (AZA, DEC o DBCit o glasdegib combinado con DBCit. Los pacientes que no se consideren candidatos para terapia combinada o dirigida pueden recibir monoterapia con agentes hipometilantes (AZA o DEC), gemtuzumab o DBCit solo.³⁰

La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society For Medical Oncology*) publicada en 2020 menciona que el tratamiento con AZA y la DEC continúan siendo el tratamiento de primera elección en LMA.³¹ Y agrega que, si bien el venetoclax en combinación con agentes hipometilantes o DBCit se considera superior a los tratamientos de primera línea disponibles actualmente para los pacientes con LMA no elegibles para quimioterapia de inducción estándar basado en datos preliminares prometedores, se esperan los resultados de los ensayos aleatorios en curso antes de que su uso pueda recomendarse con confianza (recomendación III, A).³¹

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) de Reino Unido y la Agencia Canadiense para Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) se encuentran en evaluación de la tecnología y esperan tener los reportes para el año 2021.^{32,33}

Políticas de cobertura

En Argentina el Ministerio de Salud de la Nación a través del Plan Médico Obligatorio y la Superintendencia de Servicios de Salud a través del Sistema Único de Reintegro, no mencionan ninguna de las alternativas de tratamiento en la indicación evaluada.^{34,35} Brasil, Chile, Colombia, México y Uruguay no mencionan o no dan cobertura al venetoclax en la indicación evaluada.³⁶⁻⁴⁰ Dentro de los países de altos ingresos relevados Alemania, Australia, Canadá, Francia y Reino Unido brindan cobertura para venetoclax en la indicación evaluada.^{32,33,41-43}

APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

No se recibieron formularios respondidos en el sitio web ni de las asociaciones, pero se contó con la experiencia de un paciente experto, quien relató su experiencia como paciente y también como representante de la Asociación Alma (de asistencia a pacientes con distintas formas de leucemia y

patologías oncohematológicas) ante la Mesa Técnica; remarcando la gran afectación de la calidad de vida que genera la leucemia en los pacientes que la padecen. Por otra parte, los representantes de los pacientes ejercieron su votación del Marco de Valor.

PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

Participaron en las tres instancias los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología.

Ante la consulta mediante el formulario los coordinadores del grupo argentino de leucemias agudas de la Sociedad Argentina de Hematología indicaron lo siguiente con respecto a los dominios consultados:

Afectación de la **calidad de vida de los pacientes**, son particularmente afectados los pacientes que reciben tratamientos de internaciones prolongadas, o las situaciones de extracciones de sangre reiteradas, procedimientos invasivos (punciones, colocación de catéter, etc.), cambios físicos (caída del cabello, pérdida de peso, equimosis frecuentes), aislamiento de sus seres queridos, pérdida de la actividad laboral-educativa, y sus complicaciones como infecciones, sangrados, o efectos adversos específicos de las medicaciones administradas. Dentro de esta misma dimensión, los aspectos que generan incertidumbre y temor son la morbimortalidad por la patología o su tratamiento, así como el resultado del mismo y la posibilidad de padecer dolor o sufrimiento.

Sobre los **riesgos y beneficios de las opciones terapéuticas**, la opinión es que se beneficiaría de esta tecnología el subgrupo de pacientes adultos mayores o no candidatos a esquemas intensivos, que son vírgenes de tratamiento. El principal beneficio esperado es aumentar la tasa de respuestas y la supervivencia global en esta subpoblación determinada de pacientes. Otro beneficio a destacar es la administración oral del tratamiento, evitando la colocación de catéteres, internaciones prolongadas, y la menor exposición a gérmenes intrahospitalarios en aquellos pacientes que logran realizar tratamiento ambulatorio.

Con respecto a la **evidencia** que avale el uso de venetoclax en la indicación evaluada, los especialistas consultados mencionaron 2 estudios de fase III (coincidentes con los hallazgos del Grupo de Trabajo):

Dentro de las guías de práctica clínica destacaron:

- SAH guías de LMA 2019: adultos no candidatos a tratamiento intensivo mayores a 75 años en combinación con hipometilantes o bajas dosis de citarabina.
- NCCN versión 3.2020: En los pacientes no candidatos a tratamiento intensivo > 60 años, opcional venetoclax + DEC, venetoclax + AZA o venetoclax + Ara-C bajas dosis.
- ESMO 2020: venetoclax + hipometilantes o DBCit en los no elegibles a terapia estándar.

Se cita que tanto la FDA como la EMA se encuentra aprobada como primera línea de tratamiento en no candidatos a esquemas de terapia intensiva estándar.

Por otra parte, se encuentra en estudio otras combinaciones de Venetoclax, con Inhibidores del FLT3, IDH1/2. (ej.: DOI 10.1182/bloodadvances.2019000937), así como un estudio de su uso en otros subgrupos de pacientes, como recaídos refractarios:

(https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=venetoclax&cond=Acute+Myeloid+Leukemia%2C+in+Relapse&age_v=&age=1&age=2&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply).

Acerca de la consulta sobre los **costos**, mencionaron que indudablemente el precio corriente de la tecnología puede ser una limitante en la práctica diaria, dado que el agregado de venetoclax al tratamiento (combinado con hipometilantes o DBCit) incrementa los costos basales. Sin embargo, son necesarios estudios de costo-efectividad que tengan en cuenta los beneficios en términos de respuesta y disminución de contacto hospitalarios (transfusional, internaciones, etc.).

En relación a la **organización asistencial**, respondieron que, al tener menor requerimiento de contacto con el sistema de salud por su administración vía oral, la incorporación del venetoclax tendría un impacto positivo en la organización asistencial. Cuantificar la magnitud del impacto es dificultoso, dado que depende de las posibilidades estructurales y recursos humanos de cada centro, así como del flujo de pacientes de los mismo. Serían más beneficiados con la incorporación de esta tecnología los centros que tienen un mayor caudal de la población de referencia (pacientes adultos mayores o no candidatos a esquemas intensivos, que son vírgenes de tratamiento).

PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

El Instituto Nacional del Cáncer participó en las discusiones y votación del Marco de Valor.

PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se generó la participación de las exposiciones ante la Mesa Técnica (1 de diciembre de 2020) para los representantes del laboratorio Abbvie, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores en envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como el contacto con el Grupo de Trabajo.

CONCLUSIONES

- En el seguimiento a 12 meses, venetoclax en asociación con agentes hipometilantes o dosis bajas de citarabina reduce el riesgo de muerte de cualquier causa en pacientes mayores de 75 años o no candidatos a tratamiento intensivo con LMA en comparación con agentes hipometilantes o dosis bajas de citarabina solos.
- El venetoclax aumenta el riesgo de efectos adversos y neutropenia febril en comparación con regímenes que no incluyen el venetoclax (agentes hipometilantes o dosis bajas de citarabina) en la población evaluada.
- El venetoclax no tendría diferencias para los cuestionarios y escalas de evaluación de la fatiga y calidad de vida de los pacientes que se consideraron para esta evaluación.
- Las guías de práctica clínica mencionan a los regímenes que incluyen al venetoclax como una opción terapéutica, pero sostienen que actualmente el tratamiento de primera línea sigue siendo los agentes hipometilantes o las bajas dosis de citarabina en monoterapia hasta obtener resultados de estudios en curso.
- El análisis de impacto presupuestario de elaboración propia dio como resultado un gran incremento de los costos para la inclusión de venetoclax en la población de pacientes mayores de 75 o no candidatos a quimioterapia intensiva.
- Aún no se cuentan con políticas de coberturas consolidadas de otros países dado que la tecnología se encuentra actualmente en evaluación.

PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor.

Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 13 representantes para la tecnología en evaluación

Calidad de la evidencia

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó a la calidad global de la evidencia, según los desenlaces evaluados, para venetoclax + agentes hipometilantes o DBCit frente a monoterapia con agentes hipometilantes o DBCit, como ALTA.

Magnitud del beneficio

Para la comparación entre venetoclax frente a las alternativas de tratamiento en la indicación evaluada, se utilizó la clasificación propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Alemania). La Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio como MODERADO para venetoclax frente a las opciones de tratamiento actuales. En cuanto a los riesgos, la Mesa Técnica consideró que existe un incremento de los riesgos MODERADO.

Impacto económico

En base al análisis de impacto presupuestario de elaboración propia, la Mesa Técnica consideró que la incorporación del venetoclax para el tratamiento en primera línea para pacientes con LMA mayores de 75 o no candidatos a quimioterapia intensiva podría significar un GASTO EXTENSO en comparación con las opciones actuales, por lo que el impacto económico PROBABLEMENTE FAVORECE AL COMPARADOR. Dado que la confianza en esta estimación del impacto económica es BAJA, la adopción de la tecnología podría ser diferente a la estimada en los análisis de impacto mencionados.

Impacto en la equidad

Para este dominio, la Mesa Técnica concluyó que la incorporación de venetoclax frente a sus comparadores generaría un IMPACTO FAVORABLE EN LA EQUIDAD.

Impacto en la salud pública

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015 y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina referidas a reducción de mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento de las mismas, podría asumirse que la implementación de la tecnología evaluada probablemente colabore con alcanzar dichas metas, siendo poco probable que interfiera con la implementación y desarrollo de otras metas o políticas del Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Por lo expuesto, la Mesa Técnica consideró la cobertura del fármaco en esta indicación en el país PROBABLEMENTE GENERE UN IMPACTO POSITIVO EN LA SALUD PÚBLICA frente a sus comparadores.

A continuación, se muestran los resultados de votación de la Mesa Técnica para la tecnología en evaluación y su comparador:

ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR	Venetoclax (+ hipometilantes/DBDC) en LMA 1ra línea en pacientes frágiles vs sólo hipometilantes / DBDC
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	ALTA
MAGNITUD DEL BENEFICIO	MODERADO
MAGNITUD DEL RIESGO	MODERADO
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	GASTO EXTENSO
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	PROBABLEMENTE COMPARADOR
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	BAJA
IMPACTO EN LA EQUIDAD	PROBABLEMENTE EQUITATIVO
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	PROBABLEMENTE POSITIVO

MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de las tecnologías evaluadas. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función de número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final.

Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la presentación del Grupo de Trabajo y la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

RECOMENDACIÓN:

La evaluación se dividió en dos perfiles, de acuerdo al nivel de evidencia y la práctica cotidiana actual para el tratamiento de pacientes con LMA mayores de 75 años o no candidatos a recibir esquemas de tratamiento intensivo.

Luego de realizar un metaanálisis de los dos estudios controlados aleatorizados que evaluaron el tratamiento con venetoclax en la indicación objeto de este informe, se concluyó que existe alta calidad de evidencia que indica que el tratamiento con venetoclax reduce el riesgo de muerte en comparación con los tratamientos actuales en forma moderada en un seguimiento de entre 12 y 20 meses, y aumenta el riesgo de neutropenia febril y otros efectos adversos también en forma moderada.

La incorporación de la tecnología podría probablemente mejorar la equidad y tener un impacto positivo en la salud pública.

Debido a los precios actuales del medicamento, el nivel de gasto al incorporar venetoclax sería extenso, por lo cual el impacto económico probablemente favorecería a los comparadores, aunque la certeza de la evaluación económica se consideró como baja.

Implementar el uso de la tecnología, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría incrementar sensiblemente los umbrales de gasto sanitario de referencia considerados por la CONETEC:

- incrementaría 3,2 veces el límite de aumento porcentual de gasto sanitario global (0,015%) del país disponible para incorporación de innovación tecnológica
- esto sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud de 30.448 personas, o bien necesitando incorporar 30.448 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología
- a nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto anual de salud de 143 personas o requerir la incorporación de 143 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 562 haberes mínimos jubilatorios anuales

En el marco actual, ante las condiciones evaluadas en el Marco de Valor, particularmente los elevados costos que implica la implementación de la tecnología y la incertidumbre sobre la magnitud de los efectos más allá de los 20 meses se recomienda NO CUBRIR la tecnología en evaluación.

CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

Durante el proceso de consulta pública dispuesto por la CONETEC, se recibieron aportes del laboratorio productor de la tecnología, de la cámara de productores de tecnología farmacéutica, y de especialistas en Oncología independientes, en relación a temáticas como la consideración de la evidencia, las conclusiones de la Mesa Técnica, citas sobre políticas de cobertura, sugerencias de ajustes en los parámetros y el formato de presentación de los datos en la evaluación económica, y la condición de LMA como enfermedad poco frecuente en la Ley Nacional N° 26.689.

Las solicitudes fueron evaluadas en consulta metodológica con el Grupo de Trabajo e incorporadas las aclaraciones correspondientes y/o modificaciones específicas al presente informe final (orientada a un análisis de la evidencia clínica y potencial efecto económico), citándose ajustes en particular sobre los criterios explícitos de selección de evidencia evaluada, así como el racional de inclusión de variables en el análisis de impacto presupuestario.

REFERENCIAS

1. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221. doi:10.1056/NEJMoa1516192
2. Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137-2145. doi:10.1182/blood-2010-08-301713
3. Leak Bryant A, Lee Walton A, Shaw-Kokot J, Mayer DK, Reeve BB. Patient-reported symptoms and quality of life in adults with acute leukemia: a systematic review. *Oncol Nurs Forum*. 2015;42(2):E91-E101. doi:10.1188/15.ONF.E91-E101
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
5. Sekeres MA, Guyatt G, Abel G, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv*. 2020;4(15):3528-3549. doi:10.1182/bloodadvances.2020001920
6. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299-312. doi:10.1038/s41375-018-0357-9
7. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. "Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update". *Blood Cancer J*. 2016;6(7):e441. doi:10.1038/bcj.2016.50
8. Kadia TM, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Kantarjian HM. Progress in acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(3):139-151. doi:10.1016/j.clml.2014.08.006
9. Morra E, Barosi G, Bosi A, et al. Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: Practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2009;94(1):102-112. doi:10.3324/haematol.13166
10. Meyers J, Yu Y, Kaye JA, Davis KL. Medicare fee-for-service enrollees with primary acute myeloid leukemia: an analysis of treatment patterns, survival, and healthcare resource utilization and costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(3):275-286. doi:10.1007/s40258-013-0032-2
11. Dirección de Estadística e Información de Salud (DEIS). Ministerio de Salud de la Nación. 2020. <http://www.deis.msal.gov.ar/>. Accessed December 30, 2020.
12. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Acute Myeloid Leukemia. Incidence Rates. 2020. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table. Accessed December 30, 2020.
13. Renaud L, Nibourel O, Berthon C, et al. De Novo and Secondary Acute Myeloid Leukemia, Real World Data on Outcomes from the French Nord-Pas-De-Calais Picardie Acute Myeloid Leukemia Observatory. *Blood*. 2016;128(22):4013. doi:10.1182/blood.V128.22.4013.4013
14. IBM Micromedex solutios. Venetoclax. www.micromedexsolutions.com. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
15. Mihalyova J, Jelinek T, Growkova K, Hrdinka M, Simicek M, Hajek R. Venetoclax: A new wave in hematocology. *Exp Hematol*. 2018;61:10-25. doi:10.1016/j.exphem.2018.02.002
16. Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, et al. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell*. 2013;12(3):329-341. doi:10.1016/j.stem.2012.12.013
17. Griffiths EA, Carraway HE, Chandhok NS, Prebet T. Advances in non-intensive chemotherapy treatment options for adults diagnosed with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2020;91:106339.

18. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov.* 2014;4(3):362-375. doi:10.1158/2159-8290.CD-13-0609
19. U.S. Food & Drug Administration. Venetoclax. Full prescribing information. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208573s020s021lbl.pdf. Accessed December 30, 2020.
20. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 7000/17. 2017. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2017/Dispo_7000-17.pdf. Accessed December 30, 2020.
21. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 7812/19. 2019. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2019/Dispo_MSYDS_7812-19.pdf. Accessed December 30, 2020.
22. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Venetoclax for the treatment of acute myeloid leukaemia. 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1617-public-summary-opinion-orphan-designation-venetoclax-treatment-acute-myeloid-leukaemia_en.pdf. Accessed December 30, 2020.
23. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971
24. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020;135(24):2137-2145. doi:10.1182/blood.2020004856
25. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration. 2020. <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>. Accessed December 30, 2020.
26. Bewersdorf JP, Shallis RM, Wang R, et al. Healthcare expenses for treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(8):641-650. doi:10.1080/17474086.2019.1627869
27. Instituto Nacional de Estadística y Censos de la Argentina. Proyecciones nacionales. <https://www.indec.gov.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
28. Grupo Alfa Beta. Precios de medicamentos. 2020. <https://www.alfabeta.net/precio/srv>. Accessed December 30, 2020.
29. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Leucemias agudas. http://www.sah.org.ar/docs/2019/Leucemias_Agudas.pdf. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
30. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(6):721-749. doi:10.6004/jncn.2019.0028
31. Acute myeloid leukaemia in adult patients. ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/acute-myeloid-leukaemia>. Published 2020.
32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Venetoclax. <https://www.cadth.ca/venetoclax>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Venetoclax with a hypomethylating agent or low dose cytarabine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable [ID1564]. 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10478>. Accessed December 30, 2020.
34. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 400/2016. Anexo IV. <https://www.boletinoficial.gov.ar/detalleAviso/primera/152932/20161028>. Published

2016. Accessed December 30, 2020.

35. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. 2004. <https://www.sssalud.gob.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Published 2004. Accessed December 30, 2020.
36. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC). Consulta pública evalúa el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. <http://conitec.gov.br/consulta-publica-avalia-tratamiento-para-leucemia-mieloide-aguda>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
37. Ministerio de Salud. Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Venetoclax. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadoprevio.aspx?value=H4sIAAAAAAAAAEAGNgZGBg%2BA8E-IBoE2EAMrZLMgnxbI7Wk0uLC0tSURNvMnPyCovziErWyxJz8IItDwxoY4gYASs9RF0IAAAA%3D>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
38. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/actualizaciones.html>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
39. Fondo Nacional de Recursos. Venetoclax. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/venetoclax>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
40. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Problema de salud AUGE N° 45. Leucemia en personas de 15 años y más. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/leucemia-en-personas-de-15-anos-y-mas/leucemia-aguda-recomendaciones/>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
41. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Venetoclax. <https://www.iqwig.de/en/search/#searchQuery=query=venetoclax>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
42. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Venetoclax. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/11639N-12199C-12205J>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
43. Haute Autorité de santé (HAS). Venetoclax. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983549/fr/venclyxto. Published 2020. Accessed December 30, 2020.

www.argentina.gob.ar/salud