



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



*"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"*

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 004-2024

USO DE IDARUBICINA EN PRIMERA LINEA PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**



Firmado digitalmente por HOLGUIN
RUIZ Alexis Manuel FAU
20514964778 hard
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 30.08.2024 10:46:16 -05:00

Lima, Agosto del 2024



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

MG. Francisco Berrospi Espinoza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Alexis Holguin Ruiz

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efrain Failoc Rojas

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera: UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria – Revisión Rápida N° 004- 2024. Idarubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos; Lima, Agosto de 2024

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

ÍNDICE

I. ANTECEDENTES	4
II. INTRODUCCIÓN	4
III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA	5
IV. METODOLOGÍA	5
V. ANALISIS DE EVIDENCIA	9
VI. COSTO-EFECTIVIDAD	14
VII. ASPECTOS ORGANIZATIVOS	15
VIII. CONCLUSIONES	15
IX. REFERENCIAS	16



Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

I. ANTECEDENTES

Solicitud remitida por la Dra Rosdali Diaz Coronado, responsable de departamento de Oncología Pediátrica del INEN envía la solicitud de evaluación del uso de idarubicina como primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos por la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INEN.

La Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de INEN se creó el 15 de enero del 2020 mediante R.J. 020-2020-J/INEN y dentro de sus funciones están el "Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera para la/s IAFAS". Definiendo tecnologías sanitarias a "cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, rehabilitación o cuidados prolongados. Se incluyen los medicamentos, los dispositivos, los procedimientos médicos y quirúrgicos, así como los sistemas organizativos dentro de los cuales se proporciona dicha atención sanitaria" ¹

II. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia proliferativa clonal maligno que resulta de una alteración genética, lo que lleva a un aumento de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea y en la sangre periférica. Es común en adultos, aunque la LMA en niños es una enfermedad poco frecuente y heterogénea, con una incidencia de 7 casos por millón en menores de 15 años^{2,3}.

Los síntomas clínicos incluyen anemia, sangrado, fiebre e infecciones, y la LMA puede causar complicaciones graves, lo que la convierte en la principal causa de muerte por leucemia en los Estados Unidos. Desde la década de 1980, el tratamiento clásico para la LMA ha sido un régimen de inducción que combina antraciclinas como daunorrubicina e idarrubicina con citarabina. Este enfoque ha mostrado una tasa de respuesta completa (RC) del 60% al 80% en niños y adultos jóvenes, mientras que en personas mayores de 60 años la tasa de RC es alrededor del 50%. Sin embargo, el tratamiento de la LMA sigue siendo insatisfactorio, ya que solo el 40% al 45% de los pacientes logran una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo, y la mayoría muere debido a recaídas^{4,5}.

En el momento del diagnóstico, se requieren estudios morfológicos, citoquímicos, inmunofenotipados, moleculares y citogenéticos del aspirado de médula ósea.



Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

Las tasas de supervivencia de los niños con leucemia mieloide aguda (LMA) tratados en ensayos clínicos alcanzan el 70% en los países de altos ingresos, principalmente a través de mejoras en la atención de apoyo y la adaptación de la terapia basada en la genómica y la respuesta a la terapia³⁻⁶.

En este documento se responderá a la solicitud respecto a: **Idarrubicina**

III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA

La idarubicina⁷ es un medicamento antineoplásico de la clase de las antraciclinas, utilizado principalmente en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA). Es un análogo semisintético de la daunorrubicina, diseñado para ser más eficaz y menos tóxico.

La idarubicina interfiere con la topoisomerasa II, una enzima crucial en la replicación del ADN, causando la rotura de la doble hélice del ADN. Esto evita que las células cancerosas se dividan y multipliquen.

Como otras antraciclinas, la idarubicina genera radicales libres, lo que lleva a la ruptura de las cadenas de ADN y, finalmente, a la muerte celular.

La idarubicina se administra por vía intravenosa y se distribuye ampliamente en los tejidos, incluyendo el corazón, lo que explica su potencial cardiotoxico.

IV. METODOLOGÍA

a) Estrategia de búsqueda.

Primero se realizó una revisión de los documentos que fueron enviados a la unidad y se conversó con el departamento de Oncología Pediátrica del INEN (Unidad solicitante) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Se elaboró la siguiente pregunta PICO:

Pregunta	Característica	Estrategia
----------	----------------	------------



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

Población:	Pacientes pediátricos con leucemia mieloide aguda	("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute Myeloid Leukemia"[TIAB] OR "Acute Myelogenous Leukemia"[TIAB] OR "Leukemias, Acute Myelogenous"[TIAB] OR "Acute Non-Lymphocytic Leukemia"[TIAB] OR "ANLL"[TIAB] OR "Chronic Myelogenous Leukemia"[TIAB] OR "Chronic Myeloid Leukemia"[TIAB] OR "CML"[TIAB])
Intervención:	Idarubicin	("Idarubicin"[Mesh] OR "Idarubicin"[TIAB] OR "Demethoxydaunorubicin"[TIAB] OR "IMI 30"[TIAB])
Comparador:	Daunomicina	("Daunorubicin"[Mesh] OR "Daunorubicin"[TIAB] OR "Daunomycin"[TIAB] OR "Rubidomycin"[TIAB] OR "Rubomycin"[TIAB] OR "Cerubidine"[TIAB])
Outcome:	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia global. - Supervivencia libre de enfermedad - Tasa de remisión completa - Riesgos de recaída 	ALL TERMS

Se priorizaron estudios por ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones sistemáticas (RS), en caso de haber nuevos estudios observacionales que no fueron incluidos en RS se evaluaron su inclusión.

Fecha de búsqueda: Agosto del 2024



Bases de datos	de Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta
PubMed	("Leukemia, Myeloid, Acute"[Mesh] OR "Acute Myeloid Leukemia"[TIAB] OR "Acute Myelogenous Leukemia"[TIAB] OR "Leukemias, Acute Myelogenous"[TIAB] OR "Acute Non-Lymphocytic Leukemia"[TIAB] OR "ANLL"[TIAB] OR "Chronic Myelogenous Leukemia"[TIAB] OR "Chronic Myeloid Leukemia"[TIAB] OR "CML"[TIAB]) AND ("Idarubicin"[Mesh] OR "Idarubicin"[TIAB] OR "Demethoxydaunorubicin"[TIAB] OR "IMI 30"[TIAB]) AND ("Daunorubicin"[Mesh] OR "Daunorubicin"[TIAB] OR "Daunomycin"[TIAB] OR "Rubidomycin"[TIAB] OR "Rubomycin"[TIAB] OR "Cerubidine"[TIAB])	Total: 1113
SCOPUS	(INDEXTERMS("Leukemia, Myeloid, Acute") OR TITLE-ABS("Acute Myeloid Leukemia") OR TITLE-ABS("Acute Myelogenous Leukemia") OR TITLE-ABS("Leukemias, Acute Myelogenous") OR TITLE-ABS("Acute Non-Lymphocytic Leukemia") OR TITLE-ABS(ANLL) OR TITLE-ABS("Chronic Myelogenous Leukemia") OR TITLE-ABS("Chronic Myeloid Leukemia") OR TITLE-ABS(CML)) AND (INDEXTERMS(Idarubicin) OR TITLE-ABS(Idarubicin) OR TITLE-ABS(Demethoxydaunorubicin) OR TITLE-ABS("IMI 30")) AND (INDEXTERMS(Daunorubicin) OR TITLE-ABS(Daunorubicin) OR TITLE-ABS(Daunomycin) OR TITLE-ABS(Rubidomycin) OR TITLE-ABS(Rubomycin) OR TITLE-ABS(Cerubidine))	Total: 210
BRISA*	Acute Myeloid Leukemia AND Idarubicin AND Daunomicina	Total: 0

* Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

No se pudo realizar la búsqueda avanzada en EMBASE por no tener acceso a la fecha de evaluación.

b) Selección de estudios

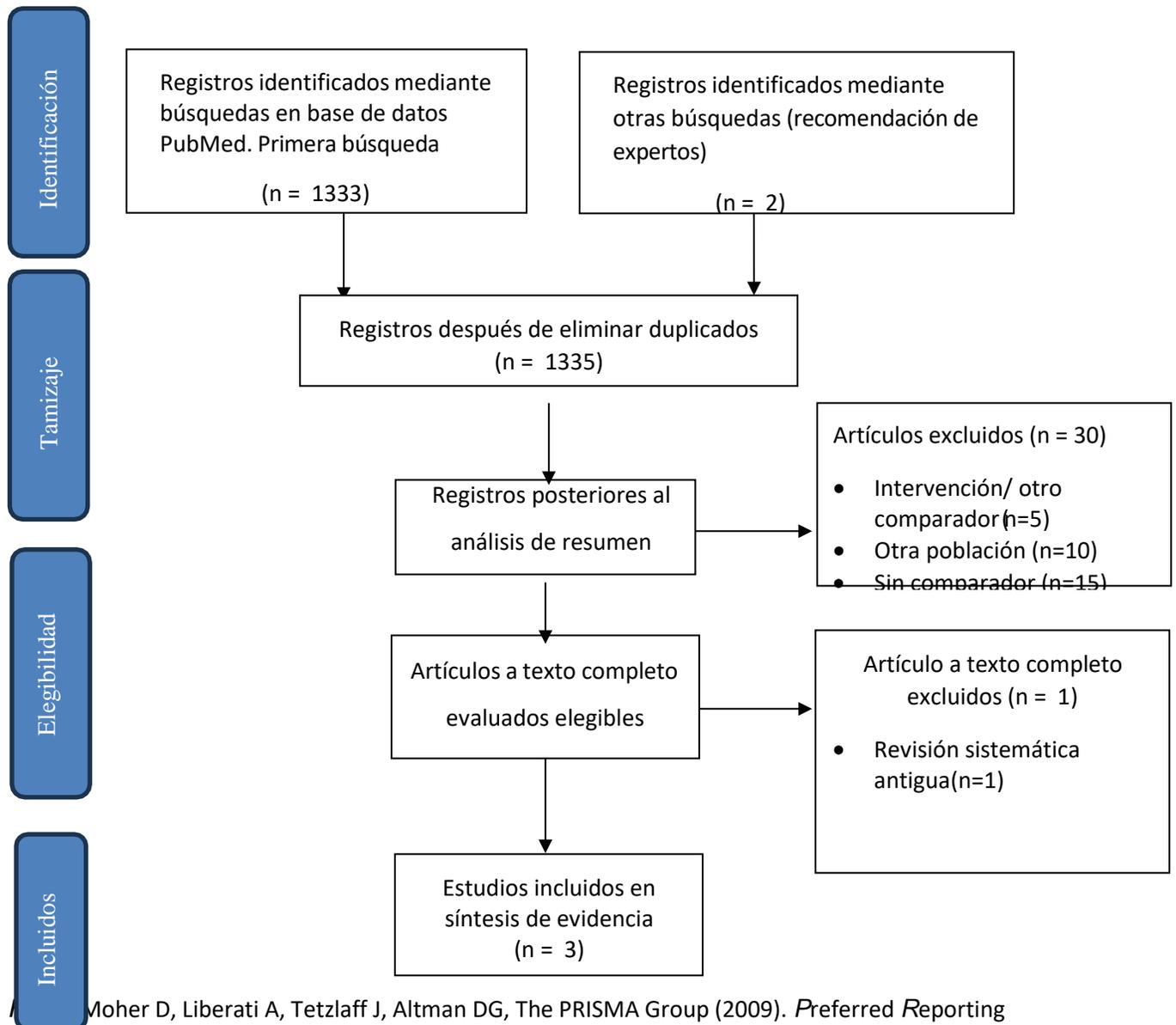
"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
 "AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Se seleccionó solo estudios de comparación de diseños metodológicos provenientes de estudios experimentales, u observacionales, no se incluyó reportes de casos. Los estudios excluidos se detallan en el Anexo 1. La selección fue realizada por un evaluador VEFR.

A continuación, se muestra el flujo de selección.

Diagrama PRISMA del flujo de selección de estudios incluidos.



Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
 "AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

c) Análisis de calidad de evidencia

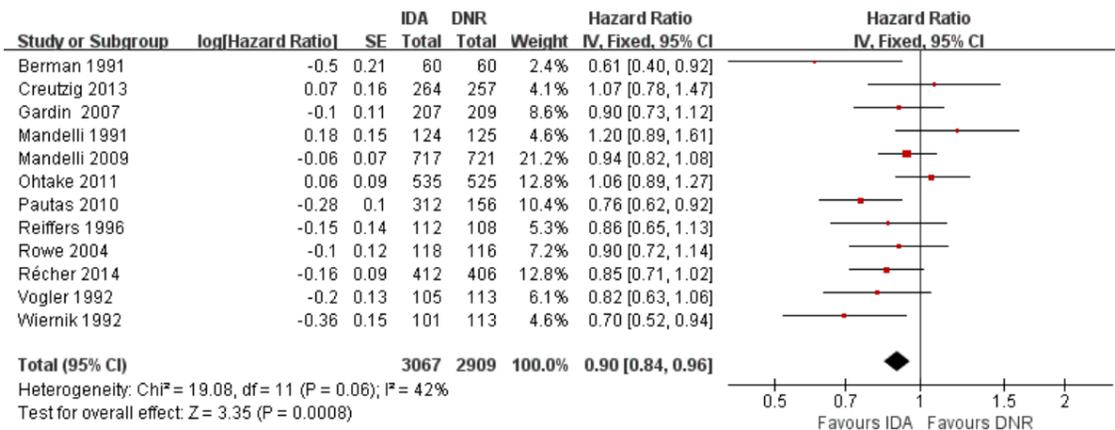
Después del desarrollo de selección con el flujo PRISMA, un evaluador (VEFR) realizó un análisis de la calidad metodológica de cada estudio y se eligieron a los estudios que cumplían los criterios de elección según preguntas PICO.

V. ANALISIS DE EVIDENCIA

A continuación, resumiremos los principales estudios científicos que responden a la pregunta de interés:

1. Una revisión sistemática del 2015 realizado por el grupo Cochrane⁸, de ensayos clínicos aleatorizados comparó la eficacia idarubicina (IA) frente a diferentes antraciclinas para la terapia de inducción en leucemia mieloide aguda en niños y adultos. Los autores hicieron una selección metodológicamente correcta, usaron 4 bases de datos (Medline, Embase, Chinese Biomedical Literature Database y Cochrane Library) con los términos de búsqueda correcta para la selección de estudios. Siguió adecuadamente las guías PRISMA para reportar revisiones sistemáticas. Si bien sus criterios de inclusión fueron el uso de cualquiera antraciclina, observamos que usaron y compararon las dos antraciclinas de interés: daunorubicina (DA), frente a idarubicina (IA), en la inducción de la leucemia mieloide aguda (LMA). Usaron el riesgo de sesgo de Cochrane para los ensayos clínicos aleatorios, la revisión, extracción y análisis de sesgo fue por pares.

Seleccionaron 27 estudios correspondiente a 59 publicaciones. Para el desenlace de la evaluación de mortalidad, 12 estudios fueron seleccionados, encontrando un beneficio del uso de IA frente a DA, con HR de 0.90 (IC 95%: 0.84 a 0.96; valor-p<0.001).



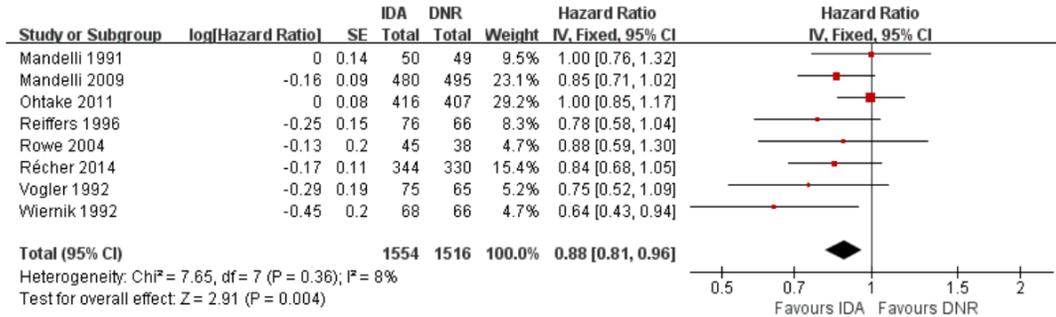
Fuente: Li X et al (2015)⁸

**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Para la evaluación de la sobrevida libre de enfermedad, encontrando un beneficio del uso de IA frente a DA, con HR de 0.88 (IC 95%: 0.81 a 0.96, valor-p= 0.004)

Figure 6. Forest plot of comparison: 1 IDA versus DNR, outcome: 1.9 DFS-overall analysis.



Fuente: Li X et al (2015) ⁸

El presente estudio muestra que, al excluir los estudios con alto riesgo de sesgo, el estimado puntual para la sobrevida no cambia de resultado ni significancia.

En relación con eventos adversos cardiotoxicos severos (3/4), ambas antraciclinas presentaron mismos resultados RR 0.98 (IC 95% 0.70 a 1.37).

El nivel de evidencia es moderado, debido a los estudios incluidos no quedó

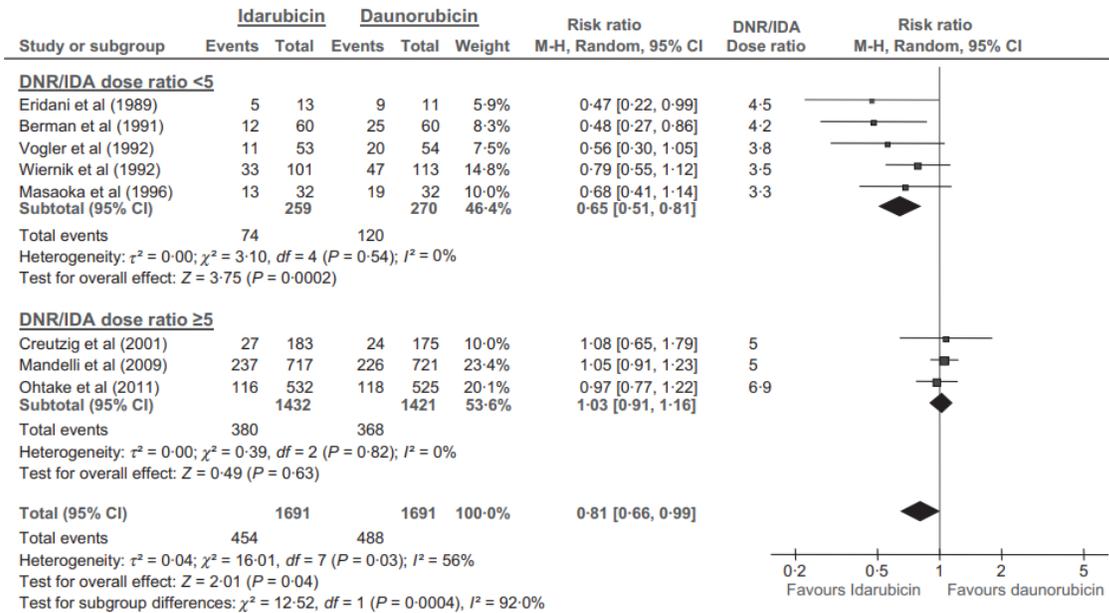
2. En una revisión sistemática del 2013⁹, de ensayos clínicos aleatorizados comparó la eficacia de diferentes antraciclinas y esquemas de dosificación de antraciclinas para la terapia de inducción en leucemia mieloide aguda en niños y adultos menores de 60 años. Los autores hicieron una selección metodológicamente correcta, usaron 3 bases de datos (Medline, Embase y Cochrane Library) con los términos de búsqueda correcta para la selección de estudios. Siguió adecuadamente las guías PRISMA para reportar revisiones sistemáticas. Si bien sus criterios de inclusión fueron el uso de cualquiera antraciclina, observamos que usaron y compararon las dos antraciclinas de interés: daunorubicina (DA), frente a idarubicina (IA), en la inducción de la leucemia mieloide aguda (LMA) junto con citarabina. Usaron el riesgo de sesgo de Cochrane para los ensayos clínicos aleatorios, la revisión, extracción y análisis de sesgo fue por pares.

Veintinueve ensayos controlados aleatorizados fueron elegibles para su inclusión en la revisión. Sin embargo, para la comparación de IA frente a DA se usaron 8 estudios. Se observó que en comparación con la DA, la IA redujo las tasas de fracaso de la remisión (riesgo relativo [RR] 0,81; IC 95 %, 0,66-0,99; valor-p: 0,04). La superioridad de la IA para la inducción de la remisión se limitó a los estudios con una relación de dosis DA/IA <5 (relación <5: RR 0,65; IC 95 %, 0,51-0,81; valor-p< 0,001; en relación ≥5: RR 1,03; IC 95 %, 0,91-1,16; valor-p: 0,63). La DNR en dosis más altas, en comparación con la DNR en

**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

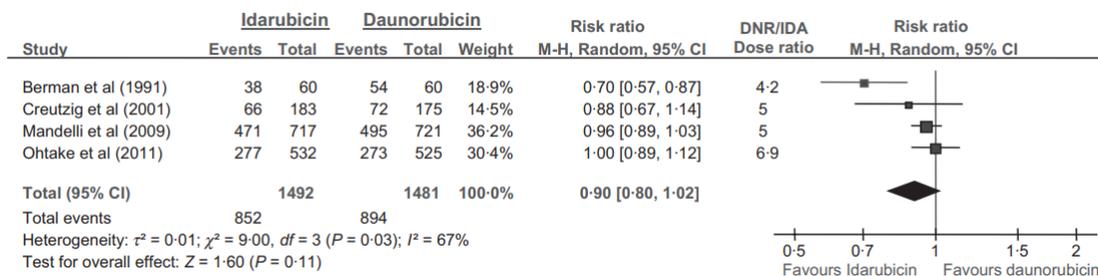
dosis más bajas, se asoció con tasas reducidas de fracaso de la remisión (RR 0,75; IC 95 %, 0,60-0,94; valor-p: 0,003).



Idarubicina frente a daunorubicina-Forest plot de las tasas de fracaso de la remisión

Fuente: Teuffel O et al (2013) ⁹

No se observó diferencias en la mortalidad, siendo ligeramente favorable para idarubicina pero no observado estadísticamente (4 ensayos clínicos, RR: 0.90, IC 95% 0.80 a 1.02; valor-p:0.11)



Fuente: Teuffel O et al (2013) ⁹

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Esta revisión sistemática, incluye población pediátrica, sin embargo, no hace un análisis exclusivo en población pediátrica por lo que podríamos considerarlo como evidencia indirecta respondiendo a nuestra pregunta PICO.

La calidad de evidencia de los estudios es muy baja, debido a una generación de secuencia no clara, asignación no claro, cegamiento inadecuado.

3. Una revisión sistemática actual (2020)¹⁰ de ensayos clínicos aleatorizados compara la eficacia y seguridad los medicamentos daunorubicina y citarabina (DA), frente a idarrubicina y citarabina (IA), en la inducción de la leucemia mieloide aguda (LMA). Los autores hicieron una selección metodológicamente correcta, usaron 4 base de datos (PubMed, Embase, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov) con los términos de búsqueda correcta para la selección de estudios. Los criterios fueron el uso de DA e IA en pacientes con leucemia aguda no promielocítica sin restricción de edad y sexo. Usaron el riesgo de sesgo de Cochrane para los ensayos clínicos aleatorios, la revisión, extracción y análisis de sesgo fue por pares. El resultado primario fue remisión completa (RC), RC en un ciclo (RC1), RC en dos ciclos (RC2), sobrevida global (SG) y tasa de recaída.

Seleccionaron 6 estudios (entre 2004 al 2017), que contenían 3140 pacientes. En el grupo experimental (idarrubicina + citarabina) había 1573 pacientes y en el grupo control (daunorubicina + citarabina) 1567.

Los ECA compararon la daunorubicina en dosis de 45 a 90 mg/m² por día con la idarrubicina en dosis de 8 a 12 mg/m² por día durante 3 a 5 días más citarabina en dosis de 100 o 200 mg/m² por día durante 7 días. La mediana de edad de los pacientes osciló entre 47 y 72 años.

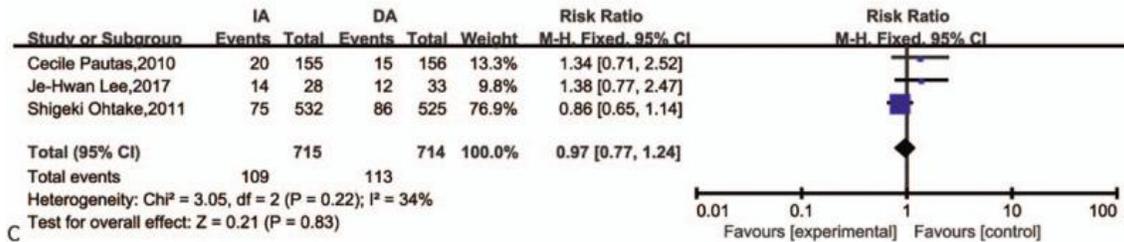
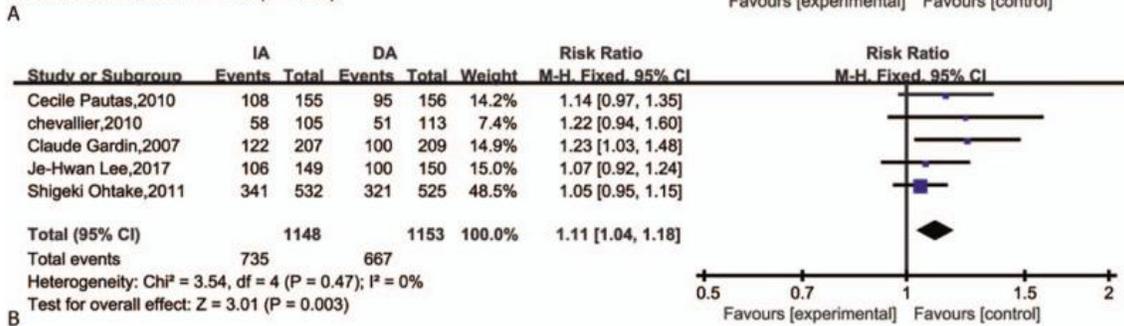
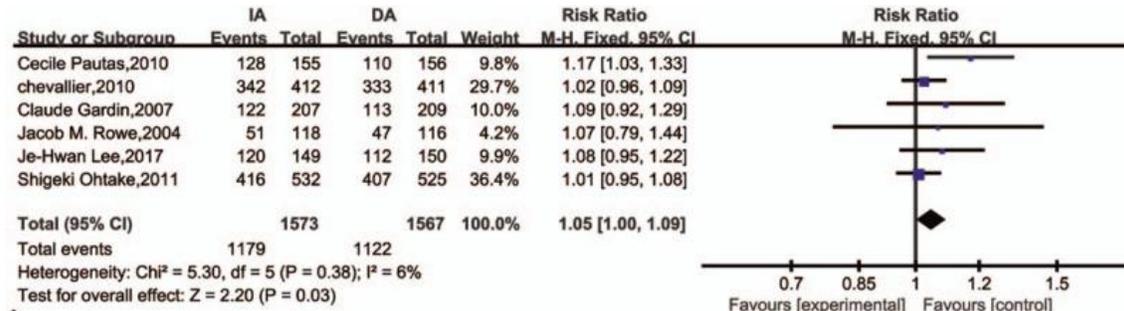
La tasa de RC (dos períodos de tratamiento) varió del 43% al 83% en los grupos IA y del 41% al 81% en los grupos DA.

El tratamiento con IA mostró una significación estadística en RC (RR = 1,05; IC del 95 % 1,00-1,09, valor-p:0,03) y RC1 (RR = 1,11; IC 95 % 1,04-1,18, valor-p= 0,003), pero no en CR2 (RR = 0,97; IC 95 % 0,77-1,24, P = 0,83) y tasa de recaída (RR = 1,08; IC 95 % 0,98-1,43, valor-p:0,08). En el grupo de daunorubicina en dosis alta, la SG mejoró significativamente con IA en comparación con DA (HR = 0,89, IC del 95 % = 0,8-1,0, valor-p 0,041, I² = 0). En los eventos adversos de grado 3/4, la diferencia entre IA y DA no fue estadísticamente significativa (infección con valor-p = 0,28; toxicidad cardíaca con valor-p = 0,15; sangrado con valor-p = 0,29). Según el análisis, el régimen IA demostró una mejor eficacia en términos de remisión completa y supervivencia general en comparación con el régimen DA, incluso cuando se aumentaron las dosis de DA. El nivel de confianza de los estudios es muy bajo, pues pocos estudios reportaron información sobre la metodología usada en cada ensayo clínico. Los métodos aleatorios poco claros o inapropiados en la literatura incluida pueden aumentar el sesgo de selectividad y afectar la estabilidad de los

**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

resultados. Las muertes o el retiro de los ensayos clínicos durante la inducción pueden aumentar el sesgo de notificación. Este estudio incluyó una población de adultos, por lo que esta evidencia se debe considerar como indirecta.



Forest plot de RR para CR, CR1, CR2 (M-H = método de Mantel-Haenszel, RR = razón de riesgos). (A) Remisión completa; (B) CR1 remisión completa en un ciclo; (C) CR2 remisión completa en dos ciclos.

Fuente: Wang H et al (2020) ¹⁰

Por lo expuesto, la evidencia científica indica que el uso de Idarubicina podría tener un efecto positivo en la remisión completa, así como en la sobrevida global, considerando que el efecto en sobrevida puede no ser clínicamente significativo. La conclusión se basa en tres revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos, pero de baja calidad, además incluían población adulta, por lo que el efecto real puede ser muy bajo o nulo.



Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

VI. COSTO-EFECTIVIDAD

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto global publicados hasta agosto del 2024.

Encontramos un estudio antiguo, de 1991¹¹, que comparaba costos en el contexto de un ensayo clínico de pacientes con leucemia mieloide aguda no tratada previamente. Los sujetos evaluables fueron 120 pacientes con leucemia mieloide aguda asignados aleatoriamente para recibir 12 mg/m² de idarubicina (IA) o 50 mg/m² de daunorubicina (DA) diariamente durante tres días. Los pacientes también recibieron 200 mg/m² de arabinósido de citosina diariamente durante cinco días, con un bolo adicional de 25 mg/m² el primer día de tratamiento; los pacientes se sometieron a un segundo ciclo con las mismas dosis. Los gastos hospitalarios totales por paciente fueron de 59.687 dólares para el tratamiento con IA y de 59.567 dólares para el tratamiento con DA; sin embargo, el coste por remisión completa fue menor en los pacientes con IA que en los pacientes con DA (\$/ 74.609 frente a \$/ 102.115). Los costos hospitalarios por año de supervivencia fueron de \$36,395 para el tratamiento con IA y \$52,714 para el tratamiento con DA. Los autores concluyen que la IA es más rentable que la DA en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en adultos. No se encontró algún estudio evaluable en pacientes pediátricos, pero se podría aceptar la extrapolación de costo-efectividad en este grupo.

En nuestro sistema de salud peruano, no existe algún estudio económico que evalúe la costo-efectividad de la idarubicina vs daunorubicina en leucemia mieloide aguda. Sin embargo, los costos de insumos para el uso de un paciente en el INEN serían:

Idarubina (1 ampolla)*: S/ 337.48

Daunorubicina (1 ampolla)* : S/ 15.00

* Valores tomados del tarifario institucional del Hospital Daniel Alcides Carrión¹²

Según la información encontrada, el costo de idarubicina sería mayor al convencional (daunorubicina) por S/322.48. Consideremos que en el costo de idarubicina no se incluyen costos de atención hospitalaria.

Por lo que, si se incorpora esta tecnología, deberá realizar un análisis de impacto presupuestario.



Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

VII. ASPECTOS ORGANIZATIVOS

¿Existe algún requerimiento o accesorios asociados a la tecnología?

Se requiere de personal capacitado y micropipetas para la realización de esta tecnología, que según lo referido por el departamento ya se cuenta con estos recursos.

¿Cuáles son las consecuencias organizacionales dentro del Departamento de Oncología Pediátrica?

En pacientes oncohematológicos y pacientes pediátricos que son un grupo de alto riesgo para adquirir infecciones, la nueva tecnología podría brindar:

Mejora de remisión completa.

Menor toxicidad cardiovascular.

Menor riesgo de mucositis.

VIII. CONCLUSIONES

1. Solicitud remitida por la Dra Rosdali Diaz Coronado, responsable de departamento de Oncología Pediátrica del INEN envía la solicitud de evaluación del uso de idarubicina como primera línea para leucemia mieloide aguda en niños por la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INEN.
2. La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia proliferativa clonal maligno que resulta de una alteración genética, lo que lleva a un aumento de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea y en la sangre periférica. Es común en adultos, aunque la LMA en niños es una enfermedad poco frecuente y heterogénea, con una incidencia de 7 casos por millón en menores de 15 años.
3. La idarubicina es un medicamento antineoplásico de la clase de las antraciclinas, utilizado principalmente en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA). Es un análogo semisintético de la daunorrubicina, diseñado para ser más eficaz y menos tóxico. Como otras antraciclinas, la idarubicina genera radicales libres, lo que lleva a la ruptura de las cadenas de ADN y, finalmente, a la muerte celular.
4. Para la selección de estudios, se realizó una revisión de los documentos que fueron enviados a la unidad y se conversó con el departamento de Oncología Pediátrica del INEN (Unidad solicitante) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Después se realizó una búsqueda de estudios en tres bases de datos según la mejor estrategia de búsqueda por la pregunta PICO.



Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

5. Después del desarrollo de selección con el flujo PRISMA, un evaluador (VEFR) realizó un análisis de la calidad metodológica de cada estudio y se eligieron a los estudios que cumplían los criterios de elección según preguntas PICO.
6. La revisión sistemática más completa fue la del grupo Cochrane en el 2015, donde comparó diferentes esquemas de antraciclinas para inducción en pacientes con leucemia mieloide aguda. Para el desenlace de la evaluación de mortalidad, 12 estudios fueron seleccionados, encontrando un beneficio del uso de IA frente a DA, con HR de 0.90 (IC 95%: 0.84 a 0.96; valor-p<0.001). Para la evaluación de la sobrevida libre de enfermedad, encontrando un beneficio del uso de IA frente a DA, con HR de 0.88 (IC 95%: 0.81 a 0.96, valor-p= 0.004). La calidad de evidencia fue baja, debido que los estudios no eran claros respecto a asignación de intervención y el cegamiento del estudio, así como hubo evidencia indirecta pues se incluyeron grupos de población pediátrica y adulta.
7. No se encontró algún estudio exclusivo en pacientes pediátricos.
8. Los costos de idarubicina es mayor que daunorubicina, sin embargo, un estudio de costo-efectividad con relación a un ensayo clínico, concluye que idarubicina puede ser más costo-efectivo. Por lo que, si se incorpora esta tecnología, se deberá realizar un análisis de impacto presupuestario.
9. Por lo expuesto, la evidencia científica indica que el uso de Idarubicina podría tener un efecto positivo en la remisión completa, así como en la sobrevida global, considerando que el efecto en sobrevida puede no ser clínicamente significativo. La conclusión se basa en tres revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos, pero de baja calidad, además incluían población adulta, por lo que el efecto real puede ser muy bajo o nulo.

IX. REFERENCIAS

1. NAHTA Hea. Health Technology Assessment International (HTAi) "HTA Glossary.net." [Available from: [http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-\(n.f.\)](http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-(n.f.))]
2. Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. Blood. 2021;138(12):1009-1018. doi:10.1182/blood.2021011694
3. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood. 2012;120(16):3187-3205. doi:10.1182/blood-2012-03-362608
4. Cheson, Bruce D., et al. "Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia." Journal of clinical oncology 21.24 (2003): 4642-4649.

5. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-474. doi:10.1182/blood-2009-07-235358
6. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia [published correction appears in J Clin Oncol. 2011 Jun 1;29(16):2293]. J Clin Oncol. 2011;29(5):487-494. doi:10.1200/JCO.2010.30.1820
7. Crivellari D, Toffoli G, Lombardi D, et al. Idarubicin. Tumori. 2002;88(1 Suppl 1):S73-S74. doi:10.1177/030089160208800122
8. Li X, Xu S, Tan Y, Chen J. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 3;2015(6):CD010432. doi: 10.1002/14651858.CD010432.pub2. PMID: 26037486; PMCID: PMC11218035.
9. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Br J Haematol. 2013;161(2):192-203. doi:10.1111/bjh.12233
10. Wang H, Xiao X, Xiao Q, Lu Y, Wu Y. The efficacy and safety of daunorubicin versus idarubicin combined with cytarabine for induction therapy in acute myeloid leukemia: A meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine (Baltimore). 2020;99(24):e20094. doi:10.1097/MD.00000000000020094
11. Pashko, S., Jacobs, J., & Santorsa, J. (1991). The cost-effectiveness of idarubicin/cytosine arabinoside versus daunorubicin/cytosine arabinoside in the treatment of adults with acute myeloid leukemia. Clinical therapeutics, 13(3), 353–360.
12. Tarifario institucional Hospital Nacional Daniel Alcides Carrion. <https://www.hndac.gob.pe/tarifario-de-servicios/>

X. ANEXOS

ANEXO 1: Motivos de exclusión de artículos seleccionados a textocompleto

Autor (año)	Título del estudio	Motivo de exclusión
-------------	--------------------	---------------------



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Jin Wang et al (2013)	Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials Comparing Idarubicin + Cytarabine with Daunorubicin + Cytarabine as the Induction Chemotherapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukaemia	Los estudios evaluados son incorporados en otra RS más actual (Wang H, 2020)
-----------------------	---	--



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

ANEXO 2: EVALUACION Y RESUMEN DE HALLAZGOS

- Riesgo de sesgo de estudios incluidos en revisión sistemática de Li X et al (Cochrane, 2015).

Pregunta: Idarubicina comparado con Daunorubicina para Leucemia mieloide aguda

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Idarubicina	Daunorubicina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad (seguimiento: media 2 años)												
12	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	3067 participantes	2909 participantes	HR 0.90 (0.84 a 0.96) [Mortalidad]	18 menos por 1000 (de 29 menos a 7 menos)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
							-	20.0%		18 menos por 1000 (de 29 menos a 7 menos)		
							-	40.0%		31 menos por 1000 (de 51 menos a 12 menos)		
Sobrevida libre de enfermedad												
8	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	1554 participantes	1516 participantes	HR 0.88 (0.81 a 0.96) [Sobrevida libre de enfermedad]	31 menos por 1000 (de 49 menos a 10 menos)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 004-2024 Idarrubicina primera línea para leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos	Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Idarrubicina	Daunorubicina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
							-	30.0%		31 menos por 1000 (de 49 menos a 10 menos)		

Remisión completa

18	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	2502/3432 (72.9%)	2274/3260 (69.8%)	RR 1.04 (1.01 a 1.07)	28 más por 1000 (de 7 más a 49 más)	⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE
----	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	-------------	---------	-------------------	-------------------	---------------------------------	---	--------------	------------

Cardiotoxicidad grado 3/4

5	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	62/1415 (4.4%)	63/1380 (4.6%)	RR 0.98 (0.70 a 1.37)	1 menos por 1000 (de 14 menos a 17 más)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	-------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

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

Explicaciones

a. No queda claro los métodos de asignación de intervención, así como no queda claro el cegamiento del estudio.

b. Incluye población adulta y pediátrica