



FONDO NACIONAL  
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

# *TRATAMIENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA CON AZACITIDINA*

Realizada: Marzo 2019  
Primera revisión: Agosto 2019



# TRATAMIENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA CON AZACITIDINA

NORMATIVA DE COBERTURA  
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

FONDO NACIONAL  
DE RECURSOS

Realizada: Marzo 2019  
Primera revisión: Agosto 2019

## **FNR – Normativa de Cobertura**

### **TRATAMIENTO DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA CON AZACITIDINA**

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

*El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.*

Fondo Nacional de Recursos  
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso  
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783  
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

**Técnicos Asesores: Dr. Pablo Muxi, y Dr. Lem Martinez**

Fondo Nacional de Recursos, Agosto 2019. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

**Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamiento de Síndromes Mielodisplásicos y Leucemia Aguda Mieloblastica con Azacitidina.** Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Agosto 2019.

## Contenido

INTRODUCCIÓN .....	6
5 – Azacitidina (5 - AZA) en síndromes mielodisplásicos. ....	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR.....	7
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	7
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	7
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.....	7
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS .....	8
Evaluación técnica de las solicitudes.....	8
Requisitos del trámite de autorización.....	8
Paraclínica necesaria para la autorización .....	10
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS.....	11
BIBLIOGRAFIA.....	12

## INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto precio son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

### **5 – Azacitidina (5 - AZA) en síndromes mielodisplásicos.**

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales, adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloblástica aguda.

La 5 - AZA es un agente hipometilante que inhibe la ADN metiltransferasa a dosis inferiores a la que produce citotoxicidad, siendo capaz de revertir el silencio transcripcional de genes supresores de tumores y restaurar el funcionamiento normal de las células alteradas. Los agentes hipometilantes han demostrado

eficacia en SMD, y leucemia aguda mieloblástica (LAM) en pacientes no candidatos a planes intensivos de poliquimioterapia (PQT).

## INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El Fondo Nacional de Recursos financia 5 - **AZACITIDINA** para el tratamiento de Síndrome Mielodisplásico y Leucemia Aguda Mieloblástica..

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El FNR cubrirá el tratamiento en pacientes que reúnan estas condiciones:

- Síndromes mielodisplásicos de riesgo intermedio y alto (IPSS).
- LAM en pacientes no candidatos a planes intensivos de PQT
- Leucemia mielomonocítica crónica con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.
- Tratamiento como puente para llegar a un alo – TPH (en caso de SMD).
- Situación clínica del paciente al diagnóstico que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga - dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

## PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

5 - AZA: 75 mg/m<sup>2</sup>/ día por 5 a 7 días s/c.; la dosis se puede ajustar en caso de respuesta sub - óptima (100 mg/m<sup>2</sup>/día).

## **AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS**

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología hematológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

**Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).**

### **Evaluación técnica de las solicitudes**

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante

### **Requisitos del trámite de autorización**

#### **- Ingreso de la solicitud**

Las solicitudes de tratamiento con 5-Azacitidina serán ingresadas por el prestador de salud del paciente al sistema informático del Fondo Nacional de Recursos a través del Portal, en dónde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

#### **- Indicación**

La indicación del tratamiento con 5-Azacitidina, constituye una etapa insoluble del tratamiento integral del paciente. En consecuencia es responsabilidad del médico hematólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

#### **- Documentación necesaria**

La documentación que debe adjuntarse incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en dónde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud,



prestación solicitada. Este formulario deberá ser digitalizado y adjuntado junto con la otra documentación solicitada.

- Hoja de consentimiento informado

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del tratamiento solicitado. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores. Tal como se expresa en el punto anterior el documento debe ser digitalizado y adjuntado.

- **Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR**

Este consentimiento debe acompañar también la documentación que debe ser adjuntada. En el mismo se recaba la voluntad del paciente para que el equipo de técnicos del FNR realice auditorias y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados en base a los datos que surgen del tratamiento. Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR. En todos los casos se preserva la identidad de las personas.

- **Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico)**

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado no permitirá el ingreso de la solicitud.

- **Historia Clínica**

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

**El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.**

### **Paraclínica necesaria para la autorización**

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Estudios humorales: hemograma con reticulocitosis y lámina periférica; glicemia; funcional y enzimograma hepático con LDH; ionograma; creatininemia y azoemia. PEF, orina.
- Dosificación de ácido fólico, Vit B12, sideremia, transferrina, saturación de transferrina, ferritina y cobre según sospecha clínica de síndrome disabsortivo.
- Sangre oculta en materias fecales.
- Dosificación de eritropoietina cuando esté indicada.
- TSH
- Mielograma con inmunofenotipo.
- Descartar HPN en presentación como síndrome mielodisplásico hipoplásico.
- Citogenético siempre, y FISH cuando corresponda (descartar 5q-).
- Biopsia de MO, la misma deberá realizarse con tinción para hierro si corresponde.
- TC de tórax, abdomen y pelvis cuando corresponda
- Ecocardiograma y ECG.
- Serologías para VHB, VHC, VIH, CMV. PARVOVIRUS B19 en médulas hipoplásicas
- Estudio HLA del paciente y hermanos (potenciales donantes), para candidatos a TPH.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

## SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento con 5 - AZA en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que se consideren pertinentes. Concomitantemente, podrá contactarse al paciente para ser evaluado en el FNR.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on - line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes. Se deben declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
3. Evaluación de respuesta al tratamiento, se debe adjuntar:
  - Hemograma mensual.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Falta de respuesta al tratamiento.
  - Intolerancia o toxicidad al tratamiento
4. Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico hematólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.
  5. El FNR implementará actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los demás procedimientos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
  6. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del FNR [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy).

**Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Greenberg PL. The smoldering myeloid leukemic states: clinical and biologic features. *Blood* 1983; 61:1035
2. Foucar K, Langdon RM 2nd, Armitage JO, et al. Myelodysplastic syndromes. A clinical and pathologic analysis of 109 cases. *Cancer* 1985; 56:553
3. Beris P. Primary clonal myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1989; 26:216.
4. Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, et al. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87:743.
5. Jansen AJ, Essink-Bot ML, Beckers EA, et al. Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003; 121:270.
6. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104:788.
7. Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, et al. Myelodysplastic syndromes in patients younger than age 50. *J Clin Oncol* 2006; 24:5358
8. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Holland JF, Backstrom JT, Beach CL, Larson RA; Cancer and Leukemia Group B. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3895-903.
9. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer*. 2007 Apr 15; 109(8):1536-42.
10. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1542.
11. Fenau P et al., 2009. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; 10:223-32.
12. Fenau P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore SD, Seymour JF, Bennett JM, Byrd J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman LR; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):223-32.
13. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (19): 1872-85.
14. Fenau P, Gattermann N, Seymour JF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Dührsen U, Gore SD, Ramos F, Beyne-Rauzy O, List A, McKenzie D,

- Backstrom J, Beach CL. Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C. *Br J Haematol*. 2010 Apr;149(2):244-9.
15. Goldberg SL, Chen E, Corral M, et al. Incidence and clinical complications of myelodysplastic syndromes among United States Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2010; 28:2847.
  16. Buckstein R, Yee K, Wells RA. 5-Azacitidine in myelodysplastic syndromes: A clinical practice guideline. *Cancer Treat Rev* 2011 Apr;37(2):160-7.
  17. Mikkael A, Sekeres, Jaroslaw P, Maciejewski, Alan F, List, David P, Steensma, Andrew Artz, Arlene S, Swern, Paul Scribner, John Huber, and Richard Stone. Perceptions of Disease State, Treatment Outcomes, and Prognosis Among Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results from an Internet-Based Survey. *Oncologist*. 2011 Jun; 16(6): 904-911.
  18. Silverman LR et al. Continued Azacitidine Therapy Beyond Time of First Response Improves Quality of Response in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Cancer* 2011; 117(12): 2697-2702.
  19. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
  20. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. Publicada por Grupo Acción Médica. Madrid Volumen 97, suplemento 5, abril 2012
  21. Keating GM. Azacitidine: a review of its use in the management of myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukaemia. *Drugs*. 2012 May 28; 72(8):1111-36.
  22. Gore S D et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica* 2013, 98(7): 1067-72.
  23. Voso MT, Breccia M, Lunghi M, Poloni A, Niscola P, Finelli C, Bari A, Musto P, Zambello R, Fianchi L, Alimena G, Leone G. Rapid loss of response after withdrawal of treatment with azacitidine: a case series in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2013 Apr; 90(4):345-8.
  24. National Institute for Health and Care Excellence. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance [TA218]. Revised version, April 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta218>
  25. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C, Sandhu I, Bernal del Castillo T, Al-Ali HK, Martinelli G, Falantes J, Noppeney R, Stone RM, Minden MD, McIntyre H, Songer S, Lucy LM, Beach CL, Döhner H. International phase

- 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015 Jul 16; 126(3):291-9. .
26. Abel GA, Efficace F, Buckstein RJ, et al. Prospective international validation of the Quality of Life in Myelodysplasia Scale (QUALMS). *Haematologica* 2016; 101:781.
27. European Medicines Agency, 2016. Vidaza - azacitidine; EMA 450923/2016. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human\\_med\\_001138.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000978/human_med_001138.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
28. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number 2082016Orig1s000. Labeling. Reference ID: 3924281. Revised version, April 2016. <https://www.fda.gov/>
29. Scott L J. Azacitidine: A Review in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukaemia. *Drugs*. 2016 May;76(8):889-900.
30. Basquiera, Ana L. Belli, C. Canónico, V. Fazio, P. González, J. Halperin, N lastrebner, M. Narbaitz, M. Pintos, N. Rivas, M. Sociedad Argentina De Hematología Síndromesmielodisplásicos. Disponible en : <http://sah.org.ar/>