FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS Y LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CON AZACITIDINA Y VENETOCLAX

Normativa de Cobertura

Realizada: marzo 2019
Última revisión: setiembre 2022

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS Y LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA CON AZACITIDINA Y VENETOCLAX

El documento se encuentra disponible en: 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
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dr. Pablo Muxi y Dr. Gabriel Borelli.

Fondo Nacional de Recursos. 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 (2022): "*Tratamiento de las Neoplasias Mielodisplásicas y la Leucemia Aguda Mieloblástica con Azacitidina y Venetoclax. Normativa de cobertura*". Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN 4
5 – Azacitidina (5 - AZA) en las Neoplasias Mielodisplásicas y la Leucemia Aguda Mieloblástica 4
Venetoclax en leucemia aguda mieloblástica 4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR 6
Criterios de inclusión 6
Criterios de exclusión 6
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO 7
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS 8
Requisitos del trámite de autorización 8
Ingreso de la solicitud 8
Historia Clínica 8
Paraclínica necesaria para la autorización en las Neoplasias Mielodisplásicas 8
Paraclínica necesaria para la autorización en Leucemias Agudas Mieloblásticas 9
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS 10
BIBLIOGRAFIA 11

INTRODUCCIÓN

5 – Azacitidina (5 - AZA) en las Neoplasias Mielodisplásicas y la Leucemia Aguda Mieloblástica

La nueva clasificación, establecida por la Organización Mundial de la Salud (2022), introduce el término neoplasias mielodisplásicas (abreviado MDS) para reemplazar los síndromes mielodisplásicos, puntuando su carácter neoplásico y armonizando terminología con NMP.

Las Neoplasias Mielodisplásicas 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 MDS, y leucemia aguda mieloblástica (LAM) en pacientes no candidatos a planes intensivos de poliquimioterapia (PQT).

Venetoclax en leucemia aguda mieloblástica

Las leucemias agudas mieloblásticas son proliferaciones clonales de precursores inmaduros mieloides, cuya acumulación lleva a una insuficiencia medular y a la infiltración de órganos

La proteína BCL2 es un inhibidor de la apoptosis, el venetoclax al ser un inhibidor oral del BCL2 bloquea su efecto anti apoptótico y permite la apoptosis.

En las leucemias agudas hay un aumento de la expresión de las proteínas de la familia del BCL2. Este aumento de expresión de las proteínas del BCL2 es un marcador de mal pronóstico y determina la supervivencia de las células mieloides inmaduras.

El uso de venetoclax ha demostrado actividad como monodroga en las leucemias agudas mieloblásticas.

En leucemia aguda mieloblástica sin tratamiento previo en adultos mayores de 75 años o no aptos para quimioterapia a altas dosis el

venetoclax ha demostrado su eficacia asociada a agentes hipometilantes o citarabina a bajas dosis.

En combinación con 5 azacitidina, el venetoclax tiene ventaja respecto al uso de 5 azacitidina como monodroga en sobrevida global, remisión compuesta completa e independencia de transfusión de glóbulos rojos y de plaquetas, con un perfil de seguridad aceptable.

En combinación con bajas dosis de citarabina el venetoclax tiene ventaja respecto al uso de citarabina como monodroga. Con un seguimiento de 12 meses se demostró ventaja en remisión completa y un aumento no significativo de sobrevida global, 7,2 versus 4,1 meses (p=0.1). Con un seguimiento adicional de 6 meses la sobrevida global fue superior en el grupo de venetoclax con una reducción de la mortalidad del 30%.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El Fondo Nacional de Recursos financia **5 - AZACITIDINA** para el tratamiento de las Neoplasias Mielodisplásicas y **5 – AZACITIDINA Y VENETOCLAX** para Leucemia Aguda Mieloblástica.

Criterios de inclusión

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

- Neoplasias Mielodisplásicas 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 co- mórbidas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga - dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

5 - AZA: 75 mg/m2/ día por 5 a 7 días s/c.; la dosis se puede ajustar en caso de respuesta sub - óptima (100 mg/m2/día).

Venetoclax: 400 mg día asociado a agentes hipometilantes.

Se debe realizar un ascenso en 3 días de la dosis de venetoclax:

Día 1: 100 mg vía oral.

Día 2: 200 mg vía oral.

Día 3: 400 mg vía oral.

Para iniciar el tratamiento la leucocitosis debe de ser <25,000/mm3, si es necesario se debe realizar cito-reducción antes del inicio del inhibidor de BCL2.

Para prevenir el síndrome de lisis tumoral además del ascenso en 3 días y de tener una leucocitosis <25000/mm3 se debe realizar una adecuada hidratación y asociar agentes anti-hiperuricémicos.

Se deben valorar los parámetros de laboratorio de síndrome de lisis tumoral a las 6-8 horas de cada cambio de dosis de venetoclax.

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 el Prestador Integral de Salud en la cual se asiste el paciente.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento 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.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

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 pre codificado (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 en las Neoplasias Mielodisplásicas

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 neoplasia mielodisplásica 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.

Paraclínica necesaria para la autorización en Leucemias Agudas Mieloblásticas

- Estudios humorales: hemograma con lámina periférica; glicemia; funcional y enzimograma hepático con LDH; ionograma; creatininemia y azoemia.
- Mielograma con inmunofenotipo.
- Citogenético siempre, y FISH cuando corresponda.
- Biopsia de MO si el mielograma no es definitorio.
- Serologías para VHB, VHC, VIH, CMV.
- Estudio HLA del paciente y hermanos (potenciales donantes), para candidatos a TPH.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

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.

El seguimiento y evaluación de respuesta de los tratamientos autorizados, se realizará a través de controles periódicos que deberán ser enviados al FNR y están incluidos en el formulario de solicitud de dosis mensuales, con la periodicidad y exámenes que en él se detallan.

Evaluación de respuesta al tratamiento, se debe adjuntar:

- Hemograma mensual.
- Mielograma trimestral.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

a. Falta de respuesta al tratamiento.
b. Intolerancia o toxicidad al tratamiento.

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 esta.

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 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. Fenaux P et al., 2009. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic síndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009; 10:223-32.
12. Fenaux 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. Fenaux P, Gattermann N, Seymour JF, Hellström-Lindberg E, Mufti GJ, Duehrsen 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-Azacytidine 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 diagnósticoy 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 amomg patients with higher-risk myelodysplastic síndromes 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-riskmyelodysplastic 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 pase 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/me dicines/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 Iastrebner, M. Narbaitz, M. Pintos, N. Rivas, M. Sociedad Argentina De Hematología Síndromesmielodisplásicos. Disponible en : http://sah.org.ar/
31. Di DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E, Havelange V, Leber B, Esteve J, Wang J, Pejsa V, Hájek R, Porkka K, Illés Á, Lavie D, Lemoli RM, Yamamoto K, Yoon SS, Jang JH, Yeh SP, Turgut M, Hong WJ, Zhou Y, Potluri J, Pratz KW.N Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N. E. J. M. 2020 Aug 13;383(7):617-629
32. 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.
33. Khoury, J.D., Solary, E., Abla, O. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 36, 1703–1719 (2022).