



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Detección de mutaciones del gen de
calreticulina para neoplasias
mieloproliferativas**

**Calreticulin gene mutation testing in myeloproliferative
neoplasms**

Informe de Respuesta Rápida N°402

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Marzo del 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. María Calderón
Dr. Federico Augustovski
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 402

Detección de mutaciones del gen de calreticulina para neoplasias mieloproliferativas

Fecha de realización: Marzo de 2015

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dra. María Calderón
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Anastasia Secco

Para Citar este informe:

Calderón M, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Detección de mutaciones del gen de calreticulina para neoplasias mieloproliferativas.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 402, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

DETECCIÓN DE MUTACIONES DEL GEN DE CALRETICULINA PARA NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad metodológica muestra que la presencia de mutaciones del gen de calreticulina se asocia a un menor riesgo de eventos trombóticos en trombocitemia esencial y podría asociarse a una mayor sobrevida en mielofibrosis primaria. No se encontró evidencia con respecto al impacto que tendría la detección de estas mutaciones en la conducta terapéutica. No se reportó la presencia de mutaciones del gen de calreticulina en leucemia mieloide crónica y policitemia vera, por lo que no se plantea su uso.

No se hallaron guías de práctica clínica ni evaluaciones de tecnologías sanitarias que mencionaran a la detección mutaciones del gen de calreticulina en el manejo de neoplasias mieloproliferativas. Una sola política de cobertura encontrada no brinda cobertura por considerarla experimental.

CALRETICULIN GENE MUTATION TESTING IN MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

CONCLUSIONS

The evidence of moderate methodological quality shows the presence of calreticulin gene mutations associated to a lower risk of thrombotic events in essential thrombocythemia and may be associated to a longer survival in primary myelofibrosis. No evidence has been found on the impact that detecting these mutations may have on the treatment approach. The presence of calreticulin gene mutations was not reported in chronic myeloid leukemia and polycythemia vera; therefore, its use is not proposed.

No clinical practice guidelines or health technology assessments mentioning calreticulin gene mutation testing for the management of myeloproliferative neoplasms have been found. Only one coverage policy was found and it does not recommend coverage because it is considered experimental.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son un grupo de patologías de las células madres hematopoyéticas clonales caracterizadas por la proliferación de una o más líneas celulares.¹ Existen muchos tipos de NMP, siendo las más prevalentes la leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP), razón por la cual son consideradas NMP clásicas.²

Entre las NMP clásicas, sólo la LMC está genéticamente caracterizada por la translocación entre el cromosoma 9 y 22 produciendo en 95% de los casos un cromosoma 22 acortado (Cromosoma Filadelfia) que expresa el oncogen BCR-ABL.³

La proliferación de células hematopoyéticas que se produce en las NMP Filadelfia negativas (PV, TE y MFP) está relacionada, entre otras, con mutaciones somáticas en diferentes genes como JAK2, MPL, IZF1, TET2 y las recientemente descritas en el gen de calreticulina (CALR).⁴ El 90% de NMP filadelfia negativas tiene mutaciones en los genes JAK2, MPL o CALR, por lo que son las más estudiadas ayudando a diferenciar la enfermedad de un proceso reactivo. A diferencia de la LMC, estas mutaciones se han detectado en diferentes frecuencias como mutaciones singulares o combinadas entre las NMP Filadelfia negativas.⁵ Por ejemplo, la mutación JAK2 ha sido descrita en la mayoría de casos de PV, en la mitad de casos de TE y en un tercio de los casos de MFP.⁶

Recientes estudios demuestran que la detección de estas mutaciones podría tener utilidad pronóstica de las NMP Filadelfia negativas, además de ayudar en la precisión diagnóstica.⁷ Se postula que la detección de mutaciones del gen de CALR podría tener utilidad pronóstica y eventualmente a informar decisiones terapéuticas en pacientes con NMP Filadelfia negativas.

2. TECNOLOGÍA

En el año 2013, se identificó la mutación del gen de CALR en pacientes con NMP Filadelfia negativas y sin mutación JAK2 y MPL.⁶ A partir de entonces se comenzó a investigar acerca de las implicancias de esta mutación en las NMP.⁸⁻¹⁰ La calreticulina está involucrada en el mantenimiento de niveles adecuados de calcio y también actúa ayudando a otras proteínas a plegarse correctamente. Se han descrito dos tipos de mutaciones en el exón 9 del gen de la CALR, una de delección (tipo 1) y otra de inserción (tipo 2).¹¹ Las mutaciones somáticas en el gen CALR se detectan en sangre periférica en el 65-85% de los pacientes con TE y MFP que son negativos para mutaciones en los genes JAK2 y MPL.¹²

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la utilidad pronóstica y las consecuentes decisiones terapéuticas, así como aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la detección de mutaciones del gen de calreticulina en pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (“myeloproliferative disorders” OR myeloproliferative neoplas*[tiab] OR “polycythemia vera” OR “primary myelofibrosis” OR “thrombocythemia, essential” OR “Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive”) AND (calreticulin OR calreticulin mutation[tiab] OR CALR[All])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe los resultados de los estudios fueron agrupados según enfermedad. En el caso de LMC no se encontraron estudios que investigaran mutaciones en CALR. Para el caso de la TE, se encontraron una revisión sistemática y un estudio de cohorte. Para el caso de MFP se encontraron dos estudios de cohorte. En PV se encontró sólo un estudio de corte transversal. No se encontraron guías de práctica clínica ni evaluaciones de tecnologías sanitarias que mencionaran a la tecnología y se halló una política de cobertura que la menciona.

Trombocitemia Esencial:

Yang y col¹³ publicaron en el 2015 una revisión sistemática para comparar los desenlaces en salud de pacientes con diagnóstico de TE portadores de mutación CALR (N=649, edad entre 15 y 91 años) vs portadores de mutación JAK2 (N=1603, edad entre 13 a 92 años). La fecha de búsqueda finalizó en agosto del 2014 y se incluyeron 8 estudios observacionales para el meta-análisis. Los pacientes portadores mutaciones CALR no mostraron diferencias en la supervivencia general (HR=1,03; IC95% 0,74–1,44); aunque sí en la supervivencia libre de trombosis (HR=0,62; IC95% 0,44–0,87). Los pacientes portadores de mutaciones CALR tuvieron menos eventos trombóticos (OR=0,40; IC95% 0,32–0,50). No se observaron diferencias en eventos hemorrágicos (OR=0,86; IC95% 0,52–1,42) ni en el desarrollo de esplenomegalia (OR=0,8; IC95% 0,55–1,14). El estudio no ajustó los resultados por otros factores que podrían

influenciar en los desenlaces, como regímenes terapéuticos, interacciones entre genes ni sub-tipos de mutación CALR.

Park y col¹⁴ publicaron en el año 2015 una cohorte retrospectiva (no incluida en el meta-análisis antes descrito) que compara desenlaces clínicos en pacientes con diagnóstico TE y MFP portadores de mutación CALR vs JAK2 vs ninguna de éstas. De los pacientes con diagnóstico de TE (N=48; media de edad=55), se observa que 25 portaban mutación CALR, 12; mutación JAK2 y 11; ninguna de las mutaciones anteriores. Se observó que durante el seguimiento (rango de 0,03 a 76 meses) los portadores de mutaciones CALR presentaban menos eventos tromboticos comparados con los portadores de la mutación JAK2 (0% vs 32%; p=0,036). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia al año ni en muertes durante el seguimiento.

Mielofibrosis Primaria

Park y col¹⁴ publicaron en el año 2015 una cohorte retrospectiva que compara desenlaces clínicos en pacientes con diagnóstico TE y MFP portadores de mutación CALR vs JAK2 vs ninguna de éstas. De los pacientes con diagnóstico de MFP (N=14), se observa que tres portaban mutación CALR, siete; mutación JAK2 y cuatro; ninguna de las mutaciones anteriores. No se observaron diferencias significativas en el pronóstico.

Tefferi y col¹⁵ en el año 2014 publicaron un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico para evaluar la asociación de mutaciones (CALR, JAK2 y MPL) en los desenlaces a largo plazo para NMP Filadelfia negativas. Para el caso de MFP (N=428; edad media=65), sólo 232 pacientes fueron seguidos hasta la muerte (media de seguimiento=7,7 años). Para los pacientes portadores de CALR, la sobrevida fue significativamente mayor comparado a no portar ninguna mutación (HR=5,1; IC95% 3,2–8,0) y comparado con portar la mutaciones JAK2 (HR=2,5; IC1,7–3,7). Por el contrario la sobrevida comparada con pacientes con mutación MPL no fue significativamente diferente (HR=1,6; IC95% 0,9-3,0).

Policitemia Vera:

Ha y col¹⁶ publicaron en el año 2015 un estudio de corte transversal para determinar la prevalencia de mutaciones de CALR en NMP sin mutación JAK2, incluyendo 36 pacientes con diagnóstico de PV. En dicho estudio, ningún paciente con PV presentó la mutación.

Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y Políticas de Cobertura

La Sociedad Argentina de Hematología elaboró en el año 2012 una guía de práctica clínica de NMP crónicas clásicas BCR-ABL negativas en donde no menciona la detección de mutaciones en el gen de calreticulina como herramienta de manejo.¹⁷ La Sociedad Estadounidense de Hematología elaboró en el año 2011 una guía de práctica clínica de manejo de MFP donde no

menciona a la tecnología.¹⁸ Así mismo, la Sociedad Europea de Oncología no menciona la detección de mutaciones del gen de calreticulina en su guía de práctica clínica sobre manejo de LMC.¹⁹ Probablemente estos documentos no hacen mención a la tecnología debido a que describió en el año 2013.

No se detectaron evaluaciones de tecnologías sanitarias. Argentina no incluye la detección de mutaciones del gen de calreticulina en el Programa Médico Obligatorio. Sólo se hallaron dos políticas de cobertura estadounidenses, una de ellas Aetna no la menciona, mientras que Primera Blue Cross Medicare Advantage la considera experimental por lo que no presta cobertura.^{20,21}

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leukemia & lymphoma*. Mar 2014;55(3):595-600.
2. Vardiman J, Hyjek E. World health organization classification, evaluation, and genetics of the myeloproliferative neoplasm variants. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2011;2011:250-256.
3. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. *Journal of the National Cancer Institute*. Jul 1960;25:85-109.
4. Jager R, Kralovics R. Molecular pathogenesis of Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Current cancer drug targets*. Jan 2011;11(1):20-30.
5. Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? *Blood*. Dec 4 2014;124(24):3529-3537.
6. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *The New England journal of medicine*. Dec 19 2013;369(25):2379-2390.
7. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, De Raeve H. Changing concepts of diagnostic criteria of myeloproliferative disorders and the molecular etiology and classification of myeloproliferative neoplasms: from Dameshek 1950 to Vainchenker 2005 and beyond. *Acta haematologica*. 2015;133(1):36-51.
8. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. Aug 14 2014;124(7):1062-1069.
9. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. Mar 6 2014;123(10):1544-1551.
10. Rumi E, Harutyunyan AS, Pietra D, et al. CALR exon 9 mutations are somatically acquired events in familial cases of essential thrombocythemia or primary myelofibrosis. *Blood*. Apr 10 2014;123(15):2416-2419.
11. Guglielmelli P, Bartalucci N, Rotunno G, Vannucchi AM. Calreticulin: a new horizon for the testing and treatment of myeloproliferative neoplasms. *Expert review of hematology*. Aug 2014;7(4):423-425.
12. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. Mar 6 2014;123(10):1552-1555.
13. Yang Y, Wang X, Wang C, Qin Y. A meta-analysis comparing clinical characteristics and outcomes in CALR-mutated and JAK2V617F essential thrombocythaemia. *International journal of hematology*. Feb 2015;101(2):165-172.
14. Park SH, Kim SY, Lee SM, et al. Incidence, Clinical Features, and Prognostic Impact of CALR Exon 9 Mutations in Essential Thrombocythemia and Primary Myelofibrosis: An Experience of a Single Tertiary Hospital in Korea. *Annals of laboratory medicine*. Mar 2015;35(2):233-237.
15. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. Oct 16 2014;124(16):2507-2513; quiz 2615.
16. Ha JS, Kim YK. Calreticulin exon 9 mutations in myeloproliferative neoplasms. *Annals of laboratory medicine*. Jan 2015;35(1):22-27.
17. Neoplasias Mieloprolifrativas Crónicas Clásicas BCR-ABL negativas. Argentina: Sociedad Argentina de Hematología; 2012: http://www.sah.org.ar/docs/317-362.7.SAH_GUIA2012_MielofibrosisPrimaria_rearmado.pdf. Accessed 13/03/2015.
18. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. Feb 3 2011;117(5):1472-1482.
19. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Oct 2012;23 Suppl 7:vii72-77.
20. New Medical Policy and Criteria: Effective Aug.1, 2014. United States: Premera Blue Cross Medicare Advantage. Medical Policy Updates; 2015: https://www.premera.com/documents/029959_05-2014.pdf.
21. Clinical Policy Bulletin: Tumor Markers. United States: Aetna; 2015: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0352.html. Accessed 19/03/2015.