



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Trasplante de médula ósea
haploidéntico para pacientes con
neoplasias hematológicas**

**Haploidentical bone marrow transplantation in patients
with blood cancers**

Informe de Respuesta Rápida N°399

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

Marzo de 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. Anastasia Secco

Dr. Ariel Bardach

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

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° 399

Trasplante de médula ósea haploidéntico para pacientes con neoplasias hematológicas.

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:

Secco A, Bardach A,, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Trasplante de médula ósea haploidéntico para pacientes con neoplasias hematológicas.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 399, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA HAPLOIDÉNTICO PARA PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

CONCLUSIONES

Existe evidencia escasa y de baja calidad metodológica, que muestra que el trasplante de médula ósea de donante haploidéntico podría constituir una alternativa en el caso de no contarse con un donante 100% compatible; especialmente cuando la urgencia del caso dificulte la espera de células madres de donantes no relacionados. Las guías y políticas de cobertura relevadas no lo recomiendan explícitamente, ni especifican sus posibles usos.

HAPLOIDENTICAL BONE MARROW TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH BLOOD CANCERS

CONCLUSIONS

There is scarce low-quality methodological evidence showing that bone marrow transplantation from a haploidentical donor might be an alternative in case a 100% compatible donor can not be found, especially when the urgency of the case does not allow waiting for unrelated stem cell donors. The coverage policies and guidelines surveyed do not explicitly recommend or specify its potential uses.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Las neoplasias hematológicas son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas que afectan a la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos. Las causas más frecuentes de estos trastornos son las translocaciones cromosómicas. Las formas más agresivas de la enfermedad requieren tratamiento con quimioterapia, radioterapia y, en algunos casos, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.¹

El trasplante de células progenitoras tiene lugar en el algoritmo terapéutico previsto para ciertos tipos de enfermedades oncohematológicas, destacándose la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, anemia aplásica adquirida, síndromes mielodisplásicos, leucemia linfática crónica, leucemia mielode crónica, mielofibrosis y el Linfoma no Hodgkin.^{1,2} Las células progenitoras pueden proceder de la médula ósea, de sangre periférica o sangre del cordón umbilical. A su vez, según el tipo de donante, el trasplante se clasifica en autólogo (los progenitores hematopoyéticos son del propio paciente), singénico (el donante es un hermano gemelo univitelino) o alogénico (HLA- idéntico, o bien haploideéntico, este último cuando donante y receptor comparten un solo haplotipo del sistema HLA).¹

El trasplante alogénico ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de neoplasias hematológicas. Los mejores resultados se han observado en pacientes que recibieron aloinjertos provenientes de hermanos HLA idénticos.² Sin embargo, los resultados clínicos del trasplante dependen de una serie de factores como el tipo de trasplante, el nivel de histocompatibilidad, el tipo de enfermedad primaria, la edad y salud general del receptor, características específicas del dador, el tipo y dosis de quimio terapia o radioterapia recibidas previo al trasplante, y las complicaciones presentadas.^{2, 3}

Entre las dificultades más importantes del trasplante de médula ósea alogénico está la de encontrar donantes compatibles. La posibilidad de encontrar un hermano HLA 100% compatible es del 25%. Cuando esto no es posible se deben buscar donantes alternativos, ya sea voluntarios adultos no relacionados pero 100% compatibles, sangre de cordón umbilical compatible o donantes parcialmente compatibles (haploideéntico).² La posibilidad de encontrar un donante HLA idéntico no relacionado varía del 60-70% para la población caucásica a menos del 10% en el caso de las minorías étnicas; el proceso de búsqueda y preparación de un donante no relacionado puede llevar alrededor de cuatro meses, haciendo esta opción menos probable para los pacientes que requieren un trasplante urgente; además, el trasplante de donante no relacionado se asocia a una alta mortalidad y morbilidad.²

La sangre de cordón umbilical ofrece algunas ventajas, por su facilidad de obtención, la ausencia de riesgo del donante, una reducción en el riesgo de enfermedad de injerto contra

huésped y criterios menos estrictos en cuanto la compatibilidad donante- receptor. Sin embargo, el éxito del injerto continúa siendo una preocupación debido al bajo número de células progenitoras contenidas en una unidad de sangre de cordón umbilical y a la lenta recuperación de los neutrófilos.²

El trasplante de células progenitoras provenientes de médula ósea (también llamado trasplante de médula ósea) de familiares HLA parcialmente compatibles o haploidénticos, se postula como una alternativa para aquellos pacientes que no tienen hermanos o donantes no relacionados HLA idénticos.

2. TECNOLOGÍA

El trasplante de médula ósea haploidéntica no exige que exista compatibilidad 100% entre donante y receptor dado que utiliza como donante a un familiar con una compatibilidad del 50% (comparten un solo haplotipo HLA). Los potenciales donantes haploidénticos incluyen los padres biológicos, hermanos, primos y los hijos de un paciente.^{1,4}

El procedimiento del trasplante de células madres consta de diferentes etapas sucesivas: selección del dador, administración de agentes de movilización celular, extracción y aféresis, preparación del producto obtenido para su conservación, criopreservación, administración del régimen preparatorio al paciente, trasplante por infusión de las células madre obtenidas, arraigo del injerto y recuperación.⁴

La rápida y prácticamente universal disponibilidad es la principal ventaja del donante haploidéntico, siendo el mayor inconveniente la respuesta de células T a las moléculas HLA, que resulta en una alta incidencia de fracaso de trasplante, enfermedad injerto contra huésped, infecciones y muerte. El mayor desafío de este tipo de trasplante es mitigar la respuesta huésped contra injerto e injerto contra huésped, preservando la respuesta inmune a las infecciones. Para lograr esto, se han propuesto diferentes estrategias para disminuir la aloreactividad de las células T.⁵

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del trasplante de médula ósea haploidéntica.

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: ((Bone Marrow Transplantation[Mesh] OR marrow transplantat*[tiab] OR Bone-Marrow Graft*[tiab]) AND (haploidentic*[tiab])) AND (Leukemia[Mesh] OR Leukemi*[tiab] OR Leucocythaemi*[tiab] OR Leucocythemi*[tiab] OR Lymphoma[Mesh] OR Lymphom*[tiab] OR Germinoblastic Sarcoma*[tiab] OR Reticulolymphosarcoma*[tiab] OR Germinoblastom*[tiab])

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), 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 se incluyeron seis estudios observacionales, tres GPC y cinco políticas de cobertura.

Lu y colaboradores, publicaron en 2006, un estudio observacional, controlado, con un seguimiento a dos años, que comparó 158 pacientes con neoplasias hematológicas, principalmente leucemia mieloide crónica, que recibieron trasplante de células madres de un donante 100% compatible con 135 pacientes con leucemia que recibieron un trasplante haploidéntico. Estos últimos recibieron un régimen especial de preparación para el trasplante, así como para disminuir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia acumulada de enfermedad injerto contra huésped aguda entre ambos grupos (32%, IC 95%: 25%-39% en el primer grupo y 40%, IC95% 32%-48%, en el segundo); así como tampoco en la forma crónica (56%, IC95%: 47%-64% versus 55%, IC95%: 46%-64%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de mortalidad relacionada con el tratamiento y de recaídas a los dos años de seguimiento: 14% (rango: 9%-20%) versus 22% (rango: 15%- 29%), y 13% (rango: 8%- 19%) versus 18% (rango: 10%-27%), respectivamente.³

Brunstein y colaboradores publicaron en 2011 dos series de casos (fase II) en paralelo, con 50 pacientes en cada una de ellas, que incluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma, que no contaban con un donante relacionado 100% compatible. En uno de los estudios se realizó trasplante de células de cordón umbilical y en el otro trasplante de médula ósea haploidéntico. El régimen de trasplante, en ambos estudios, incorporó ciclofosfamida, fludarabina e irradiación corporal total. La probabilidad de supervivencia total y de supervivencia libre

de progresión de la enfermedad al año del tratamiento fue de 54% (38%-67%) y 46% (IC 95%: 31%-60%) luego del trasplante de células de cordón umbilical y, 62% (IC 95%: 44%-76%) y 48% (IC 95%: 32%-62%) respectivamente luego del trasplante de médula ósea haploidentico. La incidencia acumulada de reacción injerto contra huésped grado II- IV fue de 40% luego del trasplante de células de cordón y 32% para el caso del trasplante de médula ósea haploidentico; mientras que la incidencia acumulada de mortalidad no relacionada a recaídas, y de recaídas, en el primer caso fue de 24% y 31%; mientras que fue de 7% y 45% para el trasplante haploidentico. Esta sobrevida encontrada en ambos estudios sería comparable a la observada en los trasplantes con sangre o médula ósea 100% compatible, de donantes no relacionados.⁶

Wang y colaboradores publicaron en el 2011 un estudio observacional retrospectivo (N=117), en pacientes con leucemia aguda de alto riesgo que comparó el trasplante de células progenitoras haploidenticas (81 casos), con el trasplante de donantes idénticos (36 casos). Si bien no se realizó ningún procedimiento para deplecionar células T in vitro, en los casos en los que se realizó trasplante haploidentico se instauró una estrategia específica para modular in vivo a las células T, tanto de donante como de receptor. La incidencia acumulada de recaídas a los dos años fue significativamente menor en el trasplante haploidentico (26% versus 49%, $p < 0,01$); mientras que la sobrevida global a tres años fue significativamente mayor (42% versus 20%, $p = 0,048$). A su vez, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia acumulada de reacción aguda injerto contra huésped grado III-IV, resultando su frecuencia mayor en el trasplante haploidentico (49% versus 24%, RR: 2,99. IC 95%: 1,25-7,21, $p: 0,01$).⁷

Cho y colaboradores publicaron en 2012, un estudio observacional, controlado en pacientes con leucemia mieloide aguda de alto riesgo. Se evaluaron 23 pacientes en los que se realizó trasplante a partir de familiares haploidenticos, utilizando un régimen que combinó irradiación corporal total, busulfan, fludarabina y globulina anti timocítica, versus otro grupo de 33 pacientes que recibieron trasplante de un donante 100% compatible versus un tercer grupo de 13 que recibieron un trasplante de un donante no relacionado haploidentico. El grupo de pacientes que recibió trasplante haploidentico no mostró diferencias significativas con los otros dos en cuanto a la incidencia y severidad de enfermedad injerto contra huésped; tanto aguda (48,5%. IC95%: 30,4%- 64,4%; 38,5%. IC 95%:13,0%- 63,9%; 52,2%. IC95%: 29,7%- 70,5%, respectivamente), como crónica (51,9%. IC95%: 32,0%- 68,6%; 38,5%. IC 95%: 12,5%- 64,5%; 47,8%. IC 95%: 26,1%- 66,7%, respectivamente). Luego de un período de 28 meses de seguimiento la sobrevida global y libre de enfermedad, la tasa de recaídas y la mortalidad no relacionada a estas últimas fue de 83%, 74%, 20%, y 7%, respectivamente para el trasplante 100% compatible; 51%, 51%, 31%, y 18% en el trasplante haploidentico de donantes no

relacionados; y 66%, 64%, 26%, y 10% en el trasplante de familiares haploidénticos. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.⁸

Wang y colaboradores publicaron en 2013, una serie de casos que incluyó 756 pacientes (620 con leucemia aguda y 136 con leucemia mieloide crónica) a los que se les realizó trasplante haploidéntico. Se implementó un protocolo en el cual no se realizó depleción in vitro de células T y en su lugar se administró un factor estimulante de colonias, inmunosupresión intensiva e inmunoglobulina humana anti-timocito. Los pacientes fueron categorizados en riesgo habitual o alto riesgo, según estadios clínicos de la enfermedad o la presencia de ciertas translocaciones cromosómicas. El trasplante fue exitoso en 752 pacientes. La incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda grado II a IV, fue de 43%, y la de enfermedad injerto contra huésped crónica, a los dos años, de 53%. 480 pacientes sobrevivieron en el período de seguimiento (1154 días; rango: 335-3511), con una supervivencia libre de enfermedad a los tres años, de 68% en el grupo de riesgo habitual y de 49% en el de alto riesgo.⁹

Una guía española para el tratamiento del Linfoma no Hodgkin¹⁰ y otra guía española para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica,¹¹ ambas del 2013, no hacen mención de este tipo de trasplante en particular. Las guías de la Sociedad Argentina de Hematología de 2013 recomiendan el trasplante alogénico relacionado y no relacionado, sin hacer recomendaciones específicas en relación al trasplante haploidéntico.¹

Las principales políticas de cobertura internacionales relevadas cubren el trasplante de médula ósea de donantes relacionados y no relacionados, sin mencionar la cobertura del trasplante haploidéntico en particular.¹²⁻¹⁷ La Superintendencia de Salud considera el reintegro de los gastos del trasplante alogénico tanto de donante relacionado, como no relacionado, hasta un monto pre establecido.⁴

El costo estimado es de AR\$950.000 (pesos argentinos) versus un costo de AR\$650.000 (pesos argentinos) para el trasplante de médula ósea alogénico no relacionado (febrero de 2015).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dr. Bullorsky E, Dra. Foncuberta MC, Dra. Formisano S, et al. Indicaciones de trasplante de células hematopoyéticas. Sociedad Argentina de Hematología. 2013.
2. Koh LP, Chao N. Haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. Aug 2008;42 Suppl 1:S60-S63.
3. Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. Blood. April 15 2006; 107(8):3065-3073.
4. Resolución 1561/2012. Boletín Oficial Nº 32.536. Superintendencia de Servicios de Salud. 2012.
5. Fuchs EJ. Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012:230- 236.
6. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. Blood. Jul 14 2011;118(2):282-288.
7. Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Jun 2011;17(6):821-830.
8. Cho B-S, Yoon J-H, Shin S-H, et al. Comparison of Allogeneic Stem Cell Transplantation from Familial-Mismatched/Haploidentical Donors and from Unrelated Donors in Adults with High-Risk Acute Myelogenous Leukemia. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2012;18(10):1552-1563.
9. Wang Y, Liu DH, Liu KY, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer*. Mar 1 2013;119(5):978-985.
10. Secundino Ferrer RGS, Isidro Jarque, José M. Moraleda, Elena Ramila, . Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin. España. 2013.
11. Grupo Andaluz de LMC. Guía Andaluza de Leucemia Mieloide Crónica. España. 2013.
12. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) for Myelodysplastic Syndrome (MDS). Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); November, 2010. Accessed 03 02 2015.
13. STEM CELL OR BONE MARROW TRANSPLANTATION. MEDICAL POLICY No. 91066-R13. Priority Health; October, 2014. Accessed 03 02 2015.
14. Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. Policy Number: NMP250. Health Net; January 2015. Accessed 03 02 2015.
15. Stem Cell Transplantation (NCD 110.8.1). UnitedHealthcare.; Jul, 2014. Accessed 03 02 2015.
16. Transplants: Stem Cells and Organ. BlueCross BlueShield of North Carolina; November, 2011. Accessed 03 02 2015.
17. Coverage of Allogeneic HCT. National Marrow Donor Program. Medicare Coverage.2014. Accessed 03 02 2015.