

**TRATAMIENTO
DE LEUCEMIAS Y GIST CON
INHIBIDORES DE TIROSINKINASA (ITK)**

Normativa de Cobertura del
Fondo Nacional de Recursos

**FONDO NACIONAL
DE RECURSOS**

Mayo de 2010

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos de alto costo a su cobertura financiera, para lo cual se establece un marco de normativas, bajo las cuales se contemplan las diferentes prestaciones. Estas normativas de cobertura son revisadas periódicamente a efectos de adecuarlas 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, como es el caso del FNR en Uruguay, 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 y el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento serán requisitos para el inicio y continuidad de los tratamientos.

El presente marco normativo se elaboró según la metodología general establecida por el FNR, en base a una revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones nacionales e internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Estas pautas diagnósticas y terapéuticas estarán sujetas a revisión periódica, en la que se tendrán en cuenta los resultados que se obtengan, el avance del conocimiento y el contexto de la política sanitaria del país.

En ese contexto se incluyó en diciembre de 2005, el tratamiento con Mesilato de Imatinib – *un inhibidor selectivo BCR-ABL y KIT entre otras oncoproteínas con actividad tirosinaquinasa*– al inicio para la leucemia mieloide crónica (LMC), posteriormente para los tumores estromales gastrointestinales (GIST) y la leucemia aguda linfoblástica (LAL) Philadelphia positiva.

En el año 2007 se incorpora a la cobertura del FNR, como droga de segunda generación para el tratamiento de las leucemias Philadelphia-positivas resistentes o intolerantes al Imatinib el Dasatinib como ITK de segunda generación y posteriormente en el año 2008, se agrega el Sunitinib para pacientes con GIST con falla al tratamiento con Imatinib o intolerancia al mismo. Recientemente, el FNR resolvió incorporar dentro de las drogas ITK de segunda generación un nuevo fármaco a su cobertura, el Nilotinib.

La puesta en vigencia e instrumentación de esta normativa se hará efectiva una vez que sea aprobada por la Comisión Honoraria Administradora del Fondo Nacional de Recursos.

2. INDICACIONES

El FNR cubrirá los tratamientos contemplados en esta normativa exclusivamente para las indicaciones que se detallan a continuación.

Pueden existir otras situaciones hematológicas y no hematológicas en las cuales se utilizan estos medicamentos; esos casos no están contemplados entre las indicaciones que cubrirá el FNR.

La dosis autorizada inicialmente será de 400 mg/día para el Imatinib en la LMC en fase crónica y para los GIST.

Para LMC en fase blástica o LAL Phi positiva la dosis podrá ser de 400 – 800 mg/día.

Indicaciones con cobertura para Imatinib

Criterios de inclusión

2.1. Leucemia Mieloide Crónica.

- LMC en fase crónica.
- LMC en fase acelerada: se autorizará tratamiento con Imatinib y según situación del paciente puede considerarse asociación a plan de PQT.
- LMC en fase blástica: se autorizará el tratamiento con Imatinib asociado al plan de PQT que corresponda. Una vez obtenida la remisión completa y consolidación, el plan de tratamiento podrá seguir según pauta para LMC en fase crónica.

2.2. Leucemia Aguda Linfoblástica Philadelphia positiva.

- LAL confirmada Phi + y/o BCR-ABL +.
- Asociado a planes de PQT considerados standard para esta patología (Ej.: BFM – HiperCVAD; etc.), con una intensidad terapéutica de 100% de este plan; asociado a Imatinib en dosis de 400 a 800 mg. /día o su equivalente en m² en pediatría.
- Los pacientes deben recibir todas las fases de tratamiento con PQT de acuerdo al plan establecido asociado al Imatinib: inducción de remisión, consolidación y mantenimiento.

2.3. Tumores estromales gastrointestinales (GIST).

- Localizado con indicación de tratamiento neoadyuvante.
- Localizado irresecable y/o metastático.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con performance status 4 y/o pobre expectativa de vida previa por otras situaciones co-mórbidas.

Falla de tratamiento inicial o intolerancia a Imatinib:

- **Pacientes con LMC o LAL Phi+**

Definiciones

Intolerancia: situación clínica en la que los efectos secundarios o tóxicos del Imatinib pueden ser objetivados y comprometen calidad de vida y/o generan lesión orgánica que justifique su discontinuación.

Falla de tratamiento

:

- A los 3 meses: ausencia de respuesta hematológica.
- A los 6 meses: ausencia de respuesta hematológica y/o respuesta citogenética nula.
- A los 12 meses: ausencia de respuesta citogenética mayor.
- A los 18 meses: ausencia de respuesta citogenética completa.
- En cualquier momento ante pérdida de respuesta hematológica completa o pérdida de respuesta citogenética.
- Ante progresión de ERM deberá controlarse con Q-PCR seriados; en caso de confirmarse se considerará falla de tratamiento y se deberá manejar como se detalla en esta normativa.
- Para la LAL Phi+, se considera falla de tratamiento la progresión de ERM y/o la no obtención de remisión.

Manejo de la falla inicial de tratamiento en LMC y LAL Phi +:

- Aumento de dosis de Imatinib a 600 u 800 mg/día.
- Control clínico evolutivo y paraclínico: frente a la falla del tratamiento según definiciones previas o mantenimiento de la situación que motivó el aumento de dosis luego de un período de seguimiento de 3 a 6 meses, se podrá solicitar el cambio de Imatinib por Dasatinib o Nilotinib.
- Para la autorización del uso del Dasatinib o Nilotinib se exigirá que se cumplan los pasos previamente establecidos y se excluya que la resistencia al tratamiento es producto de la mutación T315I. (se recomienda tener en cuenta la presencia de otras mutaciones que se asocian a mejor respuesta en la elección del fármaco de 2º línea, así como la presencia de otros estados co – mórbidos asociados a mejor tolerancia a una u otra droga: Ej. Insuf. Cardíaca, hepatopatía, diabetes, etc.)
- Ante la falla de tratamiento inicial con Imatinib en la LAL Phi+, podrá solicitar el cambio a Dasatinib o Nilotinib.
- Lo antes mencionado NO EXCLUYE la opción de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Intolerancia documentada a un ITK:

- Se podrá solicitar el cambio a otro fármaco.

Tratamiento con Dasatinib o Nilotinib:

- La dosis de Dasatinib autorizada para las situaciones previamente establecidas es de 100 mg./día (podrá eventualmente utilizarse otras dosis de hasta 140 mg./día).
- La dosis de Nilotinib autorizada para las situaciones previamente establecidas es de 400 mg. c/12hs.
- Para su consideración se deberá proceder a la solicitud en el formulario correspondiente, aportando además: aval de Institución de Origen, consentimiento informado, historia clínica detallada de donde surja claramente la indicación establecida y oportunamente documentada con paraclínica necesaria.

- **Pacientes con GIST.**

Manejo de la falla de tratamiento con Imatinib

- Ante la progresión lesional documentada del GIST bajo tratamiento con Imatinib, aumento de dosis de Imatinib a 600 u 800 mg/día.
- Seguimiento clínico e imagenológico trimestral; si luego de 6 meses de Imatinib a dosis de 800 mg no se observa respuesta; o existe progresión lesional, se podrá solicitar al FNR el cambio de tratamiento a Sunitinib.

Tratamiento con Sunitinib

- La dosis de Sunitinib autorizada será de 50 mg /día por 4 semanas, seguida de 2 semanas de descanso, ciclos que se repetirán mientras exista respuesta clínica.
- Deberán enviarse los informes correspondientes de seguimiento, debidamente documentados.
- Para su consideración se deberá proceder a la solicitud en el formulario correspondiente, aportando además: aval de Institución de Origen, consentimiento informado, historia clínica detallada de donde surja claramente la indicación establecida y oportunamente documentada con paraclínica necesaria.

3. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

A efectos de autorizar la cobertura financiera, en todos los pacientes se tomará en cuenta en forma integral la edad, calidad de vida, la existencia de co-morbilidades y el pronóstico. De tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable con posibilidades ciertas de rehabilitación.

Las complicaciones o efectos colaterales derivados del tratamiento deberán ser resueltos por la institución en la cual se asista el paciente.

3.1 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.

3.2. Requisitos del trámite de autorización

Envío de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán enviadas al FNR, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los demás aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Indicación

La indicación del tratamiento constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente y en consecuencia es de responsabilidad directa del médico hematólogo u oncólogo tratante de la institución asistencial que da cobertura al paciente. Por ese motivo, la Hoja de Identificación del Paciente debe estar firmada por el médico hematólogo u oncólogo tratante, identificado con su número de caja profesional.

Documentación necesaria

La documentación a enviar incluye:

- **Fotocopia de Cédula de Identidad** del paciente.
- **Fotocopia del Carné de Asistencia vigente** si se trata de un beneficiario de ASSE - MSP.
- **Hoja de Identificación del paciente.** La Hoja de Identificación es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente, el tipo de cobertura, el tratamiento solicitado, el Médico Hematólogo u Oncólogo responsable de dicho tratamiento y el aval de la Institución de origen (Director, Director Médico, Director Técnico, etc.). Deberá incluir de manera visible uno o más números telefónicos en los cuales el paciente o su familia inmediata puedan ser ubicados.
- **Hoja de consentimiento informado.** El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del acto médico. Este consentimiento será recabado por el médico hematólogo u oncólogo 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.
- **Formulario de Solicitud de Tratamiento.** 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 será causal de devolución de la solicitud.

➤ **Historia Clínica.**

La misma 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 esta 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.

3.3. Paraclínica necesaria para la autorización

Los informes de la paraclínica deben ser recientes a efectos de que puedan ser evaluados correctamente con la situación del paciente al momento de la autorización.

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios:

- Leucemia Mieloide Crónica
 - Mielograma y Estudio Citogenético (búsqueda de existencia de cromosoma Philadelphia y/o otras alteraciones) en médula ósea.
 - Estudio biomolecular con búsqueda de isoforma (se recomienda cuantificación).
 - BMO
 - Hemograma completo con clasificación.
 - Funcional y enzimograma hepático: bilirrubinas (total, directa e indirecta); transaminasas (GOT y GPT); GGT; fosfatasa alcalina; LDH.
 - Funcionalidad renal: creatininemia y azoemia.
 - Ecografía abdominal con medida de dimensiones esplénicas.
- Leucemia Aguda Linfoblástica
 - Mielograma con inmunofenotipo y citogenética que confirme diagnóstico planteado.
 - Estudio biomolecular con búsqueda de isoforma de BCR-ABL
 - Estudio de LCR con inmunofenotipo
 - Hemograma completo con clasificación

- Funcional y enzimograma hepático: Bilirrubinas (total, directa e indirecta); Transaminasas (GOT y GPT); GGT; Fosfatasa alcalina; LDH.
 - Serología viral: VIH, CMV, Hepatitis B y C, EB
- Tumores Estromales Gastrointestinales
- Diagnóstico anatomopatológico de tumor estromal gastrointestinal (GIST) CD117 positivo (o con mutación en PDGFR).
 - TAC de abdomen y pelvis o RNM y/o PET CT.
 - Imagenología de tórax
 - Hemograma completo
 - Funcional y enzimograma hepático: Bilirrubinas, Transaminasas, GGT, Fosfatasa Alcalina, LDH
 - Creatininemia.
- En los casos que se solicite cambio de ITK:
- Creatininemia, Glicemia, Funcional y enzimograma hepático.
 - ECG y cuando sea oportuno (pacientes con cardiopatía o antecedentes que ameriten la consulta) evaluación por cardiólogo.
 - Historia clínica detallada que fundamente la solicitud.
 - Estudio de mutaciones que excluya la T315I

Quedará a criterio del FNR la conveniencia de actualizarla y/o solicitar estudios adicionales, según el estudio de cada situación clínica.

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

4. Seguimiento y control de tratamientos con cobertura autorizada

Una vez analizada la documentación enviada y si la situación del paciente se encuentra dentro de las condiciones establecidas en esta normativa, el FNR emitirá autorización a la institución de origen del paciente en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada para un mes para cada paciente, a través de los mecanismos que se consideren pertinentes.

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá hacer llegar al FNR, 5 días antes del inicio del siguiente ciclo de tratamiento, la solicitud de dosis para el mes siguiente, declarando obligatoriamente las complicaciones que presente el paciente, así como eventos que puedan ocasionar la discontinuación del tratamiento.

La frecuencia de seguimientos requeridos, se ajustó de acuerdo a recomendaciones internacionales vigentes:

Leucemia Mieloide Crónica o LAL Phi +:

Hemograma: inicialmente semanal, cuando se obtenga la normalización del hemograma y desaparición de la esplenomegalia (se informa en formulario de solicitud de dosis mensual), seguimiento bi-mensual.

Estudio Citogenético: (semestral hasta negativización de Philadelphia) y posteriormente se deberá seguir con estudio molecular de BCR-ABL cuantitativo:

- ✓ Respuesta Completa (negativo o Cero).
- ✓ Respuesta parcial mayor (1 - 35%)
- ✓ Respuesta parcial menor (36 – 65%)
- ✓ Respuesta mínima (66 a 95%)
- ✓ Respuesta nula (> 95%).

Estudio Cuantitativo BCR- ABL: (se deberá enviar en formulario de seguimiento con frecuencia cada 3 meses) Se recomienda adoptar el uso de la escala internacional (E.I.), que es propia y exclusiva de cada laboratorio y hace los resultados comparables interlaboratorios.

✓ Respuesta Molecular Completa	(E.I.: < 0.0037	% < 0.01	>=4 Log.)
✓ Respuesta Molecular Mayor	(E.I.: < 0.037	% < 0.1	>=3 Log.)
✓ Respuesta Molecular Menor	(E.I.: 0.037 – 0.37	% < 0.1 - 1	>=2 Log.)
✓ Respuesta Molecular Mínima	(E.I.: 0.37 - 3.7	% 1 - 10	< 2 Log.)
✓ Respuesta Molecular Nula	(E.I.: >3.7	% >10	< 1 Log.)

Tumores estromales gastrointestinales (GIST):

Se considerarán indicadores de control tumoral, la mejoría clínica sintomática, la reducción del volumen y/o densidad tumoral en la TAC (y/o la respuesta en el PET CT).

El Fondo Nacional de Recursos realiza un seguimiento de todos los actos médicos efectuados bajo su cobertura, con la finalidad de la evaluación de la técnica en el mediano y largo plazo. Los datos recogidos a través del formulario de solicitud y de seguimiento alimentan una base de datos que permite evaluar los resultados obtenidos con los diferentes procedimientos o tratamientos financiados.

El FNR podrá realizar cuando lo considere pertinente evaluación de pacientes, de las historias clínicas, entrevistas a pacientes a efectos de conocer la evolución posterior y eventualmente en envío de exámenes a centros de referencia con el fin de corroborar datos para la toma de decisiones o como elemento de control externo. Toda vez que lo entienda necesario podrá solicitar a las instituciones de asistencia que cite a determinado grupo de pacientes; informe sobre su evolución o el envío del material necesario para ser consultado.

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