

**TRATAMIENTO SISTEMICO
del Cáncer de Riñón Metastásico**

Normativa de Cobertura del
Fondo Nacional de Recursos

**FONDO NACIONAL
DE RECURSOS**

Diciembre 2007

1. INTRODUCCIÓN

En el año 2005 el Fondo Nacional de Recursos (FNR) incorporó a su cobertura diversos tratamientos farmacológicos con drogas de reciente aparición y alto costo que hasta el momento no se encontraban incluidas entre las obligaciones de las instituciones del sistema. En todos los casos la decisión incluyó un análisis exhaustivo de la evidencia disponible a efectos de establecer si están demostrados beneficios significativos de su uso.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, como es el caso del FNR en Uruguay, requiere dotar al sistema de estrategias bien definidas de control de indicaciones y de evaluación de resultados. De esa forma se contará con información suficiente para sostener la decisión de cobertura a lo largo del tiempo.

El principal instrumento es el marco normativo, que incluye una pauta diagnóstica, criterios de terapéutica y de seguimiento clínico y paraclínico claramente establecidos. Los médicos tratantes y las instituciones de asistencia deberán atenerse a este marco normativo, lo que se acreditará mediante el llenado de formularios de solicitud y de seguimiento. En caso que el FNR entienda que existe un apartamiento no justificado de la normativa, no se otorga el financiamiento.

En ese contexto se incluyó el tratamiento con Rituximab; tratamiento con Imatinib; tratamiento con Interferón Pegylado más Ribavirina; tratamiento con Trastuzumab en adjuvancia para cáncer de mama; tratamiento con Tobramicina inhalatoria y tratamiento con Dasatinib.

Cáncer de riñón:

En Uruguay el cáncer de riñón ocupa en incidencia el 9° lugar en el hombre y el 11° en la mujer. Se diagnostican aproximadamente 375 casos nuevos por año y ocurren por esta causa un promedio de 210 muertes anuales. Aproximadamente un quinto de los casos se presenta en etapa avanzada y estos pacientes tienen indicación de tratamiento sistémico. El cáncer de riñón se encuentra entre los tumores más resistentes a las terapias sistémicas. Hasta la reciente introducción de ciertas terapias dirigidas contra blancos moleculares relacionados con la angiogénesis, las alternativas terapéuticas estaban limitadas al interferón alfa y la interleukina-2. Ambas inmunoterapias permiten obtener respuestas objetivas en un bajo porcentaje de pacientes, del orden del 10 -20%, siendo el interferón alfa el más ampliamente utilizado. Además de su efecto terapéutico modesto, los efectos adversos (sobre todo síndrome gripal) pueden afectar la calidad de vida.

Los pacientes que tienen mayor probabilidad de beneficio con interferón alfa son aquéllos con metástasis pulmonares exclusivas, buen estado general y funcional y nefrectomizados. Luego de la falla de uno de estos agentes, la utilización de otra inmunoterapia no tiene beneficio clínicamente significativo y el manejo esta limitado al tratamiento sintomático.

Recientemente el Sunitinib (Sutent®) y el Sorafenib (Nexavar®), drogas de administración oral con acciones antiangiogénicas y antiproliferativas han demostrado su efectividad en cáncer de riñón metastático.

En base a los resultados de estudios fase II ambos han sido aprobados internacionalmente para su uso en cáncer de riñón metastático luego de la falla del interferón o la interleukina 2.

De acuerdo a los resultados de un estudio fase III que comparo el interferón con el Sunitinib, este último fue aprobado para su uso en primera línea.

El uso de Sorafenib en primera línea se reserva para pacientes seleccionados (intolerancia al Sunitinib).

En base a lo antes expuesto y con informe favorable de la Comisión Técnico Asesora del FNR, la Comisión Honoraria Administradora del FNR ha dispuesto incluir esta indicación en las prestaciones con cobertura del FNR.

Su implementación se hará en base a esta normativa, en la cual se establece las condiciones en las cuales el FNR financiará este tratamiento.

Estas pautas diagnósticas y terapéuticas estarán sujetas a una revisión periódica, en la que se tendrán en cuenta los resultados de los estudios en proceso, la aplicación de la presente normativa en Uruguay, el avance del conocimiento y el contexto de la política sanitaria del país.

2. INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

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

Pueden existir otras situaciones en los cuales se utilizan estos medicamentos. Esos casos no están contemplados entre las indicaciones que cubrirá el FNR.

Pronóstico y estratificación de riesgo (*Memorial Sloan – Kettering Cancer Center: MSKCC*);

Factores Pronósticos:

- Bajo performance status
- LDH elevada (1.5 veces del límite normal)
- Hemoglobina descendida.
- Calcemia elevada.
- Ausencia de nefrectomía previa.

Pronóstico	Nº Factores
Bueno	0
Intermedio	1 -2
Pobre	> 2

Criterios de inclusión

1. Tratamiento en 1º línea:

1.1- Sunitinib

- Paciente con Cáncer de Riñón Metastásico, con componente de células claras, sin probabilidad significativa de beneficio con interferon alfa o interleukina-2. *
- Buen estado funcional (Karnofsky 0-1)
- Parámetros Humorales:
 - Bilirrubina < 1.5 veces el límite superior del rango normal
 - Transaminasas < 2.5 veces el límite normal superior (pacientes con metástasis hepáticas: transaminasas < 5 veces el límite superior de lo normal)
 - Amilasa < 1.5 veces el límite superior del rango normal.
 - Creatinina sérica < 2.0 veces el límite superior del rango normal.
 - Tiempo de Protrombina / INR < 1.5 veces el límite superior del rango normal.
 - Hemograma: Glóbulos blancos > a 3000; Plaquetas mayor a 100.000normal.
- Ecocardiograma con FEVI igual o mayor a 55%.

* Menores de 70 años, nefrectomizados y con secundarismo pulmonar exclusivo

1.2- Sorafenib: en pacientes con intolerancia al sunitinib.

2. Tratamiento de 2º línea: Sunitinib o Sorafenib

- Pacientes con Cáncer de Riñón Metastásico, con componente de células claras, sin respuesta al interferón alfa o interleukina 2 a dosis plenas y luego de al menos 3 meses de tratamiento o que progresan bajo citoquinas a dosis plenas.
- Pacientes con cáncer de riñón metastásico que suspenden tratamiento con citoquinas por intolerancia.
- Buen estado funcional (Karnofsky 0-1)
- Parámetros Humorales:
 - Bilirrubina < 1.5 veces el límite superior del rango normal
 - Transaminasas < 2.5 veces el límite normal superior (pacientes con metástasis hepáticas: transaminasas < 5 veces el límite superior de lo normal)
 - Amilasa < 1.5 veces el límite superior del rango normal.
 - Creatinina sérica < 2.0 veces el límite superior del rango normal.
 - Tiempo de Protrombina / INR < 1.5 veces el límite superior del rango normal.
 - Hemograma: Glóbulos blancos > a 3000; Plaquetas mayor a 100.000normal.
- Ecocardiograma con FEVI igual o mayor a 55%.

Criterios de exclusión

- Pacientes con 3 o más factores de riesgo (MSKCC) y/o pobre expectativa de vida previa por otras situaciones co-mórbidas.
- Pacientes con alteraciones hematológicas o de crisis sanguínea y eventos hemorrágicos o trombóticos.
- Pacientes con metástasis encefálicas o enfermedad leptomeníngea.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular severa (IAM, angina inestable, cirugía de by-pass coronario, HTA no controlada o insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, arritmia no controlada); enfermedad cerebrovascular o embolia pulmonar en el año previo.
- Hepatitis crónica B o C
- Pacientes en tratamiento con antiepilépticos.
- Antecedente de transplante de órganos.
- Historia de cáncer previo (con excepción de carcinomas in situ o cáncer de piel no melanoma controlado u otros cánceres tratados con criterio curativo al menos 2 años antes).
- Cirugía mayor en las 4 semanas previas.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.

Criterios para ser discutidos en forma individualizada

- Pacientes con metástasis encefálicas resecaadas y estudio de RNM que excluya presencia de otras lesiones.
- Pacientes con un único criterio de exclusión.

Disposición Transitoria

- Los pacientes que al inicio de este programa ya estén bajo tratamiento con Sunitinib y/o Sorafenib serán considerados candidatos potenciales a continuar con tratamiento. Deberán cumplir los requisitos administrativos establecidos y serán evaluados por la comisión técnica correspondiente.

Protocolos de tratamiento:

Sunitinib: ciclo de 50 mg/día vía oral por 4 semanas, seguidos de 2 semanas sin medicación.

Sorafenib: 400 mg c/12 horas (comprimidos de 200 mg; 2 comp. c/12 horas)

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 comorbilidades y el pronóstico. De tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

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 insoluble del tratamiento integral del paciente, en consecuencia es de responsabilidad directa del médico tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

Documentación necesaria

- **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 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 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, llegar impresa en forma legible y en la misma deben establecerse todos aquellos aspectos relativos a la anamnesis y examen físico, destacando los principales hechos clínicos y su 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. Quedará a criterio del FNR la conveniencia de solicitar actualización y/o solicitar estudios adicionales, según el estudio de cada situación clínica.

Es indispensable aportar los siguientes estudios:

- Anatomía patológica.
- Estadificación:
 - TAC toraco-abdomino-pélvica.
 - Centellograma óseo si está clínicamente indicado.
 - TAC y/o RNM de cráneo si está clínicamente indicado.
- Analítica sanguínea:
 - Hemograma
 - Funcional y enzimograma hepático.
 - Amilasemia.
 - Ionograma con calcemia.
 - Valoración funcional renal: creatininemia y azoemia.
- Evaluación cardiovascular:
 - ECG informado por cardiólogo donde se excluyan alteraciones del QT.
 - Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En la historia clínica deben constar los resultados de los estudios
--

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, 10 días antes del siguiente ciclo de tratamiento la solicitud de dosis posterior correspondiente, declarando obligatoriamente las complicaciones que presente el paciente, así como eventos que puedan ocasionar la discontinuación del tratamiento.

El Fondo Nacional de Recursos, realizará el seguimiento de los tratamientos financiados durante el cual se evaluará la respuesta obtenida; esta información deberá llegar con los pedidos de dosis mensuales, con una periodicidad que se detalla y deberán se debidamente documentados.

Criterios de suspensión del tratamiento:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento.

Evaluación de respuesta al tratamiento: según criterios RECIST

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.