

TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE

Con Bortezomib

Normativa de Cobertura del
Fondo Nacional de Recursos

FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Abril de 2010

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.

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.

Mieloma Múltiple (MM):

Es una enfermedad hematológica maligna, caracterizada por proliferación clonal plasmocitaria, que determina en la mayoría de los casos la secreción anormal de inmunoglobulinas o sus cadenas.

Clínicamente las manifestaciones más frecuentes son: anemia, dolores óseos, fatiga, insuficiencia renal, repercusión general e infecciones.

De acuerdo a estudios internacionales, la epidemiología muestra una incidencia de 4 casos por 100.000 habitantes/año lo que permite estimar para nuestro país un número de 120 nuevos casos anuales.

La mediana de edad al diagnóstico es de 66 años, siendo mucho menos frecuente en población más joven: 10% de los casos se ve en menores de 50 años y 2% en menores de 40 años.

El tratamiento es la combinación de planes de quimioterapia y autotransplante de médula ósea. En los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos ha permitido ofrecer nuevas y mejores alternativas terapéuticas, cuyos resultados han sido evaluados en múltiples ensayos clínicos. Entre estas alternativas, el FNR incorpora a su cobertura el Bortezomib.

El Bortezomib:

Es un inhibidor reversible de la actividad similar a la quimiotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero (Aprobado para su uso clínico por la EMEA Y FDA y registrado en nuestro país ante el MSP).

El proteosoma 26S es un gran complejo proteico que degrada a las proteínas ubiquitinizadas. La ruta proteosoma-ubiquitina juega un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo así la homeostasis de la célula.

La inhibición del proteosoma 26S evita la proteólisis dirigida, la cual puede afectar la activación de múltiples cascadas de señalización dentro de la célula. Esta interrupción del mecanismo normal de la homeostasis puede llevar a la muerte celular.

Experimentos *in vitro* han demostrado que el ingrediente Bortezomib es citotóxico para una gran variedad de células cancerosas y retrasa el crecimiento del tumor *in vivo* en modelos no clínicos de tumores, incluyendo el mieloma múltiple. La seguridad y eficacia del Bortezomib fue evaluada en 3 estudios clínicos con la dosis recomendada de 1.3 mg/m².

El FNR incorpora a sus prestaciones la cobertura del tratamiento del mieloma múltiple con Bortezomib, en el marco de la presente normativa y de acuerdo a las regulaciones que se establecen en la misma.

A efectos de viabilizar esta nueva incorporación a la cobertura del FNR, y para que la misma se produzca de manera ordenada y sustentable, queda expresamente establecido que otras aplicaciones del fármaco no están cubiertas por el FNR, aunque sean conocidas y estén referidas en la bibliografía.

Definiciones operativas:

1. Criterios de indicación de tratamiento:

- Presencia de lesiones líticas u osteoporosis severa.
- Insuficiencia renal vinculable al mieloma (creatinina > 2 mg/dl).
- Anemia (hemoglobina < a 10 gr. /dl o 2 gr. /dl < a la normal).
- Hipercalcemia (> a 11.5 mg/dl).
- Plasmocitoma extramedular.
-

2. Criterios de evaluación de respuesta y recaída

• Respuesta completa:

- Desaparición del componente M por inmunofijación en sangre y orina
- Plasmocitos en médula menor al 5% y desaparición de existir de plasmocitomas extramedulares.

• Muy buena respuesta parcial:

- Disminución de componente M en un 90% en sangre o disminución en orina a menos de 100 mg en 24 horas.

- Respuesta parcial:
 - Reducción de componente M mayor a 50% con disminución en orina mayor al 90% o menos de 200 mg en 24 horas.
- Enfermedad estable:
 - Sin criterios de respuesta previos y ausencia de criterios de progresión.
- Progresión lesional:
 - Aumento de componente M 25% mayor al valor inicial.
 - Aumento de 10 puntos porcentuales de plasmocitos en médula ósea, con respecto al inicial.
 - Desarrollo de nuevas lesiones óseas o aumento de las ya existentes.
 - Aparición de plasmocitomas extramedulares o aumento de los ya existentes.
- Recaída:
 - Aparición de nuevas lesiones óseas o aumento de las ya existentes.
 - Aparición de plasmocitomas extramedulares o aumento de los ya existentes.
 - Hipercalcemia mayor a 11.5 mg/dl
 - Descenso de hemoglobina mayor a 2 gr. /dl.
 - Deterioro de función renal con aumento de creatinina mayor a 2 mg/dl.
- Recaída luego de RC:
 - Reaparición de componente M en sangre u orina por inmunofijación o electroforesis.
 - Re-aparición de plasmocitosis en médula ósea mayor al 5%.
 - Aparición de cualquier elemento de progresión.

A. INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

A.1. Tratamiento del Mieloma Múltiple refractario o en recaída:

➤ Criterios de inclusión:

- Diagnóstico confirmado de Mieloma Múltiple refractario o en recaída con indicación de tratamiento (ver definiciones operativas).
- Situación clínica del paciente al diagnóstico que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia. Número mínimo 3 ciclos y máximo 6 ciclos.
- Refractarios o en recaída dentro de los primeros 12 meses a un plan convencional que no incluyó Bortezomib. El plan de terapéutico utilizado debe de haber sido adecuado en número de series e intensidad de dosis.
- Pacientes que presentan segunda recaída luego de respuesta completa o muy buena respuesta parcial y han recibido al menos 2 planes convencionales de tratamiento, dichos planes deben de haber sido aplicados en número de series e intensidad adecuadas. Deben presentar un muy buen estado general, sin comorbilidades relevantes con expectativa de vida mayor a 1 año.
- Pacientes en recaída, que recibieron plan de tratamiento previo que incluyó Bortezomib, obteniendo respuesta completa o muy buena respuesta parcial (ver definiciones operativas) y la misma se mantuvo por un plazo de 24 meses.

- 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.
 - Paciente ya tratados con Bortezomib, con polineuropatía asociada al fármaco, que contraindique su uso.

- Situaciones que serán analizadas caso a caso por el FNR:
 - Los pacientes que al inicio de la implementación de la cobertura por parte del FNR de este tratamiento, ya lo estén recibiendo, serán considerados potenciales candidatos a continuar el mismo en función de la respuesta obtenida.

A.2. Tratamiento del Mieloma Múltiple en debut.

- Criterios de inclusión: pacientes que cumplan los 3 criterios siguientes:
 - Diagnóstico confirmado de Mieloma Múltiple con indicación de tratamiento (definiciones operativas).
 - Mieloma de alto riesgo definido por la presencia de 1 o más de los siguientes elementos:
 - Citogenética de mal pronóstico: *del 13* o hipoploidía
 - FISH positivo para *t(4; 14)* o *t(14; 16)* o *del 17p13*.
 - Insuficiencia renal con creatinina mayor a 2 mg/dl.
 - Situación clínica del paciente al diagnóstico que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia. Número mínimo 4 ciclos y máximo 6 ciclos.

Será considerado al debut, aquel paciente que cumpla además, una de las siguientes condiciones:

 - Ser candidato a consolidación con altas dosis de melfalán y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
 - Paciente no candidato a consolidación con TPH, pero con un muy buen estado general, sin co-morbilidades relevantes con expectativa de vida mayor a 1 año.

- Criterios de exclusión
 - Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida.
 - Mieloma solitario; Mieloma quiescente; Gammapatía monoclonal de significado incierto.

➤ Situaciones que serán analizadas caso a caso por el FNR:

- Los pacientes que al inicio de la implementación de la cobertura por parte del FNR de este tratamiento, ya lo estén recibiendo, serán considerados potenciales candidatos a continuar el mismo en función de la respuesta obtenida.

B. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO:

Los planes aceptados son:

1. Pacientes con MM candidatos a consolidación con TPH.

- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + dexametasona 40 mg 1-4, 9-12 (ciclos 1 y 2) y 1-4 (ciclos 3 y 4); cada 21 días por 4 ciclos.
- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + talidomida 200 mg/día 1-63 + dexametasona 40 mg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12; cada 21 días por 3 ciclos.
- Bortezomib 1 mg/m² días 1, 4, 8, 11 + doxorubicina 9mg/m² i/v en infusión continua días 1-4 + dexametasona 40 mg 1-4, 8-11, 15-18 (ciclo 1) y 1-4 (ciclos 2, 3, y 4); cada 21 días por 4 ciclos.
- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + lenalidomida 15-25 mg 1-14 + dexametasona 40 mg 1-2, 4-5, 8-9 11-12; cada 21 días por 4 ciclos.
- Cybor – D: ciclofosfamida 300 mg/m² i/v o v/o días 1, 8, 15, 22 + Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 8, 15, 22 + Dexametasona 40 mg días 1-8-15-22 o 1-4, 9-12, 17-20; cada 28 días por 4 ciclos.

2. Pacientes con MM al debut, no candidatos a consolidación con TPH.

- Melfalán 9 mg/m² 1-4, prednisona 60 mg/m² 1-4, Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32 (ciclos 1-4) y días 1, 8, 22, 29 (ciclos siguientes). Ciclos cada 42 días.

3. Pacientes con MM refractario o en recaída.

- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² día 4; cada 21 días por 4 ciclos para pacientes en recaída o resistencia.
- Bortezomib 1.3 mg/m² días 1, 4, 8, y 11 + dexametasona 20 mg día 1-2, 4-5, 8-9, 11-12 cada 21 días para pacientes en recaída o resistencia

Debe realizarse profilaxis de Herpes virus (aciclovir 400 mg cada 12 hs. o valaciclovir 500 mg cada 24 hs.)

Manejo de pacientes con polineuropatía por Bortezomib:

- Grado 1 (parestias y/o pérdida de reflejos) sin dolor y sin pérdida de función, bortezomib 1.3 mg/m².
- Grado 1 con dolor o grado 2 (neuropatía que interfiere con la función pero no con las actividades diarias), bortezomib 1.0 mg/m².
- Grado 2 con dolor o grado 3 (interfiere con las actividades diarias), bortezomib debe de ser suspendido. Una vez resuelta esta complicación tóxica, bortezomib 0,7mg/m² semanal.
- Grado 4 (neuropatía invalidante), discontinuar permanentemente el bortezomib.

C. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de Mieloma Múltiple, en todos los pacientes se tomará en cuenta 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 la institución en la cual se asiste el paciente.

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.

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 aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Indicación

La indicación del tratamiento solicitado constituye una etapa insoluble del tratamiento integral del paciente, en consecuencia es responsabilidad directa del médico hematólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente. El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico hematólogo tratante, identificado con su número de caja profesional.

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 nombre del médico 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 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. Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser recientes y enviarlos al FNR.

- Estudio de Médula Ósea: mielograma con inmunofenotipo y/o biopsia con IHQ.
- Estudio del componente M en sangre y orina:
 - PEF en sangre.
 - Inmunofijación.
 - Dosificación de Inmunoglobulinas por separado.
 - Dosificación de Kappa y Lambda en sangre y orina.
 - Uroproteinograma e Inmunofijación en orina (cuando exista proteinuria).
- Radiografías óseas:
 - Cráneo, Columna, Pelvis, Fémur y de aquellos sitios con dolor.
- Hemograma.
- Examen de orina con estudio del sedimento y que evalúe expresamente la presencia de proteinuria.
- Estudio de medio interno:
 - Creatininemia y azoemia.
 - Ionograma con calcemia.
- Funcional y enzimograma hepático.
- Beta 2 microglobulina
- LDH.
- TAC sin contraste/ RNM (cuando esté indicado).
- PET-CT cuando esté indicado y esté disponible en el país.
- EMG: en pacientes con polineuropatía significativa.
- Estudio citogenético y FISH al debut y en recaída en aquellos pacientes no estudiados previamente.
- Evaluación cardiovascular: Rx de tórax, ECG y ecocardiograma.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen y/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.

D. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización correspondiente a la Institución de origen del paciente con copia al proveedor, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes. Concomitantemente se podrá contactar al paciente para ser evaluado en el FNR.
2. Continuación del tratamiento autorizado: La institución de origen del paciente deberá hacer llegar al FNR, la solicitud de dosis para el mes siguiente, en formulario diseñado para ese propósito 5 días antes del inicio del siguiente ciclo de tratamiento. Es obligación de la institución declarar las complicaciones o efectos adversos en caso de que hayan ocurrido. Con esta información, el FNR habilitará la entrega de la siguiente dosis de tratamiento.
3. Criterios de suspensión del tratamiento:
 - Progresión lesional bajo tratamiento (ver definiciones operativas).
 - Intolerancia al tratamiento.
4. Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico hematólogo tratante deberá informarlo al FNR en formulario de resumen de fin de tratamiento.
5. La institución deberá enviar al FNR, informe de seguimiento en forma semestral, en formulario diseñado para tal fin.
6. El FNR implementará actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los demás procedimientos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
7. Para el pago del tratamiento, el proveedor deberá presentar la autorización emitida por el FNR, con la constancia de entrega del tratamiento en la institución que corresponda (remito) y la factura correspondiente. Con esta información, el pago será autorizado una vez que ingrese la solicitud de dosis siguiente (en el caso de la última dosis o suspensiones de tratamiento, con el informe que se detalla en el punto 4), donde conste firmado por el médico tratante que dicho tratamiento se realizó a las dosis y en fecha señalada.
8. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del FNR www.fnr.gub.uy

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