

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE HÍGADO (HEPATOCARCINOMA) AVANZADO

NORMATIVA DE COBERTURA

Realizada: febrero 2020

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE HÍGADO (HEPATOCARCINOMA) AVANZADO

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 10 de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnico Asesor: Prof. Dra. Lucía Delgado

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): “Tratamiento Sistémico del Cáncer de Hígado (Hepatocarcinoma) avanzado”. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Febrero 2020.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Hepatocarcinoma	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	6
Primera línea de tratamiento: Sorafenib	6
Criterios de inclusión	6
Criterios de exclusión	6
Criterios a ser discutidos en forma personalizada.....	7
Segunda línea de tratamiento: Regorafenib	7
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión	7
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	7
Sorafenib	7
Regorafenib	7
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	8
Evaluación técnica de las solicitudes	8
Requisitos del trámite de autorización	8
Ingreso de la solicitud	8
Indicación	8
Documentación necesaria	8
Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR.....	9
Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico).....	9
Historia Clínica	9
Paraclínica necesaria para la autorización.....	10
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	10
Paraclínica necesaria previa a la autorización de dosis posteriores:.....	11
Los criterios de suspensión del tratamiento son:	11
BIBLIOGRAFIA	13

INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto costo son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla 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 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, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Hepatocarcinoma

El carcinoma hepatocelular o Hepatocarcinoma ocupa el séptimo lugar en frecuencia y constituye la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. La edad media al momento del diagnóstico es de 50-60 años. En nuestro país, la incidencia de tumores hepáticos es de aproximadamente 100 nuevos casos por año.

Esta enfermedad guarda una importante relación con la enfermedad

hepática crónica, en particular la de etiología alcohólica e infecciosa secundaria a la infección por los virus de hepatitis B y C.

La diseminación extrahepática al momento del diagnóstico o frente a recurrencia de la enfermedad se ve en el 10 al 20% de los pacientes, los sitios más comunes de diseminación son pulmón, ganglios linfáticos intra-abdominales, peritoneo, hueso y glándulas suprarrenales. Las metástasis encefálicas son raras (0.2 a 2%).

Las opciones de tratamiento para el hepatocarcinoma pueden dividirse en quirúrgicas (resección, crioablación y trasplante hepático) y no quirúrgicas. Dentro de estas últimas estas las terapias locales (etanol, ablación con radiofrecuencia etc.) y las sistémicas.

Dentro de estas, el inhibidor multikinasa sorafenib, ha demostrado mejorar significativamente la SV Global en pacientes con hepatocarcinoma avanzado comparado con placebo (10.7 meses en el grupo sorafenib vs 7.9 meses en el grupo placebo).

En aquellos pacientes que progresaron al Sorafenib en primera línea de tratamiento, el Regorafenib comparado a placebo demostró un aumento significativo de SV global (10,6 meses en el grupo Regorafenib vs 7,8 meses en el grupo placebo) en pacientes que presenten Child Pug A con BCLC B o C.

Los principales efectos adversos de estos fármacos son la HTA, el síndrome mano-pie, el rash cutáneo, citopenias, astenia y diarrea.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Primera línea de tratamiento: Sorafenib

El FNR financiará el tratamiento con sorafenib, en primera línea, en pacientes con score Child y Pugh A y hepatocarcinoma avanzado (metastásico o con progresión lesional luego de tratamiento locorregional y no candidato a trasplante).

Criterios de inclusión

- Expectativa de vida igual o mayor a 12 semanas.
- Confirmación citológica o histológica de hepatocarcinoma, o en pacientes con alto riesgo de hepatocarcinoma, sin biopsia confirmatoria, pero con criterios imagenológicos (LIRADS – 5 u OPTN class 5), o en pacientes sin elementos de alto riesgo de hepatocarcinoma, LIRADS – 5 con alfafetoproteína mayor a 400 ng/ml.
- ECOG < 3.
- No haber recibido tratamientos sistémicos para el hepatocarcinoma.
- Child-Pugh A.
- Función hematológica normal (plaquetas $\geq 60.000/mm^3$; hemoglobina ≥ 8.5 g/dl).
- Función hepática adecuada (INR ≤ 2.3 ; albumina ≥ 2.8 g/dl, bilirrubina total ≤ 3 mg/dl; TGO y TGP ≤ 5 veces el límite superior de lo normal - LSN).
- Función renal adecuada (creatininemia ≤ 1.5 LSN).
- Presencia de al menos una lesión que cumpla con los siguientes 2 criterios: no haber recibido tratamiento local y que pueda ser medida al menos en una dimensión de acuerdo con criterios RECIST.

Criterios de exclusión

- Otra enfermedad neoplásica maligna activa o curada hace menos de 3 años, salvo cáncer de piel no melanoma resecado, carcinoma in situ de cuello uterino, carcinoma papilar de vejiga no invasivo.
- Enfermedad renal crónica en etapa de sustitución de la función renal.
- Enfermedad cardiovascular u otra comorbilidad severa.
- VIH.
- Infección severa en curso.
- Metástasis encefálicas.
- Sangrado digestivo clínicamente significativo en el mes previo al inicio del tratamiento.

Criterios a ser discutidos en forma personalizada

- Pacientes con un único criterio de exclusión.

Segunda línea de tratamiento: Regorafenib

El FNR financiará el tratamiento con regorafenib como segunda línea de tratamiento en pacientes portadores de hepatocarcinoma avanzado (metastásico o con progresión lesional luego de tratamiento locorregional y no candidato a trasplante), con score Child y Pugh A y progresión bajo la primera línea de tratamiento con sorafenib o por intolerancia documentada al mismo.

Criterios de inclusión

- Progresión lesional documentada imagenológicamente según criterios RECIST bajo tratamiento con Sorafenib.
- Intolerancia al tratamiento con Sorafenib (dosis mínima de 400 mg /día).
- BCLC estadio B o C.

Criterios de exclusión

- Tratamientos sistémicos previos para hepatocarcinoma (salvo Sorafenib).
- Evento tromboembólico en los 6 meses previo al inicio del tratamiento.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Sorafenib

- Presentación: Sorafenib comprimidos de 200 mg.
- Posología: 400 mg vía oral cada 12 hs.

Regorafenib

- Presentación: Regorafenib comprimidos de 40 mg.
- Posología: Ciclos de 4 semanas de tratamiento. Se indica una dosis de 160 mg./día (4 comprimidos), que debe tomarse con alimentos 1 vez al día durante 3 semanas, seguido de una semana en la que no se administra medicación.

El tratamiento se mantendrá hasta progresión lesional documentada o hasta aparición de intolerancia al mismo.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, 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 (institución de origen).

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

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento con sorafenib y con regorafenib serán ingresadas al sistema informático del Fondo Nacional de Recursos a través del Portal, 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 con sorafenib y con regorafenib constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente. En consecuencia, es responsabilidad del médico oncólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico oncólogo tratante, identificado con su número de caja profesional

Documentación necesaria

La documentación que debe adjuntarse incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es

aportado por el FNR y en dónde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada. Este formulario deberá ser digitalizado y adjuntado junto con la otra documentación solicitada.

Hoja de consentimiento informado

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del tratamiento solicitado. 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. Tal como se expresa en el punto anterior el documento debe ser digitalizado y adjuntado.

Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR

Este consentimiento debe acompañar también la documentación que debe ser adjuntada. En el mismo se recaba la voluntad del paciente para que el equipo de técnicos del FNR realice auditorías y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados en base a los datos que surgen del tratamiento. Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR. En todos los casos se preserva la identidad de las personas.

Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico)

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 no permitirá el ingreso de la solicitud.

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que 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 este resumen de 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.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Anatomía patológica que confirme carcinoma hepatocelular.
- TAC o RNM de Tórax, abdomen y pelvis.
- En caso de ser necesario TAC de cráneo y/o Centellograma óseo.
- Funcional y Enzimograma hepático.
- Hemograma.
- Azoemia, creatininemia.
- Crisis.
- Serología para VHB, VHC, VIH.
- ECG
- Ecocardiograma (En pacientes mayores de 40 años o con FRCV).

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso de 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.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento con sorafenib o con regorafenib en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que se consideren pertinentes. Concomitantemente, podrá contactarse al paciente para ser evaluado en el FNR.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes. Se deben declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que puedan llevar a la discontinuación del tratamiento.

Paraclínica necesaria previa a la autorización de dosis posteriores:

- Imagenología correspondiente trimestral, que descarte progresión lesional y evalúe respuesta.
- Informe de oncólogo tratante consignando respuesta clínica.
- Hemograma, creatininemia e ionograma, funcional y enzimograma hepático, LDH.
- ECG y ecocardiograma cada 3 meses.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Progresión lesional bajo tratamiento, debidamente documentada según criterios RECIST.
 - Intolerancia al tratamiento documentada por oncólogo tratante.
3. Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico oncólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.
 4. 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.
 5. 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016 Dec. 6736(16):32453-9
2. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. (SHARP) *Engl J Med* 2008; 359:378-390
3. Reig M, Matilla A, Bustamante J, et al. Recommendations for the management of Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol. Hepatol.* 2010;33 (10):741-752
4. Cheng A, Kang Y, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; (10):25–34
5. Shen A, Tang CH, Wang Y, et al. A Systematic Review of Sorafenib in Child-Pugh A Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol* November/December 2013 Volume 47, Number 10: 871-880
6. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7:26.
7. Colombo M. Screening for cancer in viral hepatitis. *Clin Liver Dis* 2001; 5:109.
8. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, et al. Performance of serum α -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB (Oxford)* 2014; 16:366.
9. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2017.
10. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 68:723.
11. American College of Radiology. Liver Reporting & Data System v2018. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI->

RADS (Accessed on August 21, 2018).

12. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019; 156:976.
13. Ryder SD, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 Suppl 3:iii1.