



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA PHI+ CON INHIBIDORES DE TIROSINKINASA (ITK)

Realizada: Mayo 2010

Primera revisión: Junio 2015

Segunda revisión: Junio 2018

Tercera revisión: Agosto 2019

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA PHI+ CON INHIBIDORES DE TIROSINKINASA (ITK)

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Realizada: Mayo 2010
Primera revisión: Junio 2015
Segunda revisión: Junio 2018
Tercera revisión: Agosto 2019

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA PHI+ CON INHIBIDORES DE TIROSINKINASA (ITK)

Normativa de Cobertura del Fondo Nacional de Recursos

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 1o 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 costo, 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 Asesores: Dr. Pablo Muxi
Dr. Lem Martinez

Fondo Nacional de Recursos, Agosto 2019. 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 DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA Y LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA PHI+ CON INHIBIDORES DE TIROSINKINASA (ITK)”. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos. Agosto 2019.

Contenido

INTRODUCCIÓN	6
INDICACIONES	7
Indicaciones con cobertura para Imatinib	7
Criterios de inclusión.....	7
➤ Leucemia Mieloide Crónica	7
➤ Leucemia Aguda Linfoblástica Philadelphia positiva.....	7
Falla de tratamiento inicial o intolerancia a Imatinib	8
➤ Pacientes con LMC o LAL Phi+.....	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	10
Evaluación técnica de las solicitudes.....	10
Requisitos del trámite de autorización	10
Paraclínica necesaria para la autorización	11
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	13
BIBLIOGRAFIA.....	15

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.

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) y posteriormente para 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. 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.

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.

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

➤ **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.

➤ **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.

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, en estos casos se podrá solicitar el cambio de Imatinib por Dasatinib o Nilotinib teniendo en cuenta las consideraciones que se señalan en el capítulo “Intolerancia documentada o falla a Imatinib” y perfil mutacional.
- 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.
- 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 o falla a Imatinib

- Se podrá solicitar el cambio a otro fármaco.

Tratamiento con Dasatinib

- 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).

Tratamiento con Nilotinib

Exclusivamente ante comorbilidades que no hagan aconsejable el uso de Dasatinib o falla al Dasatinib.

Comorbilidades:

- Insuficiencia Cardíaca.
- Hepatopatía.
- Diabetes.
- Efectos adversos a Dasatinib.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

A efectos de autorizar la cobertura financiera, en todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología hematológica una valoración integral en forma integral la edad, calidad de vida, la existencia de comorbilidades y pronóstico de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable con posibilidades ciertas de rehabilitación.

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

– 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 solicitado constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente y en consecuencia es de responsabilidad del médico hematólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

– Documentación necesaria

La documentación a enviar incluye:

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

El formulario de inicio de trámite es un formulario cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

- **Hoja de consentimiento informado.**

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del tratamiento.

Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo 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.

- **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.**

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.**

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

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

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.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. 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.
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 a **través del Sistema María**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento
3. 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.)

En caso de lograr Respuesta Molecular Completa o Mayor mantenida por 2 años, será requerida por el FNR en forma semestral.

4. 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.
5. El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
6. 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. Aziz Z, Iqbal J, Akram M, Saeed S. Treatment of chronic myeloid leukemia in the Imatinib era: Perspective from a developing country. *Cancer*. 2007; 109(6):1138–45.
2. Brian J. Druker, M.D., François Guilhot, M.D., Stephen G. O'Brien, M.D. PD, Insa Gathmann, M.Sc., Hagop Kantarjian, M.D., Norbert Gattermann MD, Michael W.N. Deininger, M.D., Ph.D., Richard T. Silver MD, John M. Goldman, D.M., Richard M. Stone, M.D., Francisco Cervantes MD, Andreas Hochhaus, M.D., Bayard L. Powell, M.D., Janice L. Gabrilove MD, Philippe Rousselot, M.D., Josy Reiffers, M.D., Jan J. Cornelissen, M.D. PD, et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23):2408–17.
3. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med* 2006;354(24):2531–41.
4. Cross NCP, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015; 29(5):999–1003.
5. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Cottone F, Alimena G, Deliliers GL, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with Imatinib. *Leukemia*. 2013; 27(7):1511–9.
6. Kantarjian H1, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, Niederwieser D, Resta D, Capdeville R, Zoellner U, Talpaz M, Druker B, Goldman J, O'Brien SG, Russell N, Fischer T, Ottmann O, Cony-Makhoul P, Facon T, Stone R, Miller C, Tallman M, Brown R, Schuster M, Loughran T, Gratwohl A, Mandelli F, Saglio G, Lazzarino M, Russo D, Baccarani M, Morra E; International STI571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia.. *N Engl J Med*. 2002 Feb 28; 346(9):645-52.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dasatinib, nilotinib and standard-dose Imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia (part review of technology appraisal guidance 70) Issued: April 2012. NICE technology appraisal guidance 251 guidance.nice.org.uk/ta251
8. Goldman JM. A unifying mutation in chronic myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005; 352(17):1744–6.
9. Goldman JM, Melo J V. Chronic Myeloid Leukemia — Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *N Engl J Med* 2003; 349:1451-64.
10. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of Major Molecular Responses to Imatinib or Interferon Alfa plus Cytarabine in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 349(15):1423–32.
11. O'Brien SG1, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13; 348(11):994-1004.

12. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 371–81.
13. Strebhardt K, Ph D, Ullrich A. clinical implications of basic research. Another Look at Imatinib Mesylate. 2006; 2481–2.
14. Williams DA. A New Mechanism of Leukemia Drug Resistance? *N Engl J Med* 2007; 357(1):77–8.