



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

*TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA
LINFOIDE CRÓNICA (LLC)
CON Rituximab, Bendamustina e
Ibrutinib*

Realizada: Setiembre 2013

Revisión: Marzo 2018

Junio 2019



TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA (LLC) CON RITUXIMAB

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Julio 2019

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA (LLC) CON RITUXIMAB

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 1 de diciembre de 1980 y regulado por la ley 16.343 de diciembre de 1992, que otorga cobertura financiera a procedimientos médicos altamente especializados y a medicamentos de alto costo, de demostrada efectividad, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia a personas radicadas en el país, con cobertura sanitaria por el Sistema Nacional Integrado de Salud y cuya situación se encuentre comprendida en la respectiva normativa.

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: Dr. Lem Martínez.
Prof. Agdo .Dr. Pablo Muxí.

Fondo Nacional de Recursos, Setiembre 2013. 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 LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA (LLC) CON RITUXIMAB". Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Agosto 2013.

Contenido

1.	INTRODUCCIÓN.....	5
	Leucemia Linfoide Crónica (LLC)	5
2.	INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	7
	TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA EN DEBUT	7
	Criterios de inclusión.....	7
	Criterios de exclusión	7
	TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA EN RECAIDA:	7
	Criterios de inclusión.....	7
	Criterios de exclusión	8
	BR - Bendamustina Rituximab.....	iError! Marcador no definido.
3.	AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	10
	Evaluación técnica de las solicitudes	10
	Requisitos del trámite de autorización	10
	Envío de la solicitud	10
	Indicación	11
	Documentación necesaria	11
	Paraclínica necesaria para la autorización	12
4.	SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	13
	CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO:	13
	EVALUACION DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO	iError! Marcador no definido.
5.	BIBLIOGRAFIA.....	14

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 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.

En base a lo antes expuesto y cumplidas las etapas previstas para la incorporación de nuevos fármacos al FTM, la Comisión Honoraria Administradora del FNR ha dispuesto incluir el tratamiento para la Leucemia Linfocítica Crónica con Rituximab, Bendamustina e Ibrutinib entre las prestaciones con cobertura del FNR.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es una neoplasia que integra los síndromes linfoproliferativos crónicos. Se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos funcionalmente incompetentes; de origen clonal, fenotipo B.

Es una de las leucemias más frecuentes, de presentación en la edad adulta. La incidencia global es de 3/100.000 personas por año; varía con la raza y la localización geográfica y aumenta de forma exponencial con la edad (media de edad al diagnóstico de 70 años). En Uruguay la incidencia es de 5,65 casos por 100.000 habitantes por año, según el registro de la Sociedad de Hematología del Uruguay.

Dentro de los factores pronósticos, hoy los más relevantes son las alteraciones moleculares, y dentro de ellas, el más relevante es la presencia de la delección 17p.

Esta alteración está presente en aproximadamente 7 % de pacientes al debut y en la evolución puede llegar a más del 50%.

Existe un grupo de fármacos efectivos en los pacientes con delección 17p, uno de ellos es el Ibrutinib.

No todos los pacientes requieren tratamiento al momento del diagnóstico dada la heterogeneidad de las presentaciones de la enfermedad. Se estima que 40% de los pacientes nunca requieren un tratamiento. Se recomienda para las formas asintomáticas mantener una conducta de observación y control.

La terapia está indicada en debut o recaída ante la presencia de:

- Evidencia de compromiso medular progresivo, con desarrollo de anemia y/o trombocitopenia (Rai estadios III-IV, Binet C).
- Esplenomegalia o linfadenopatía de crecimiento masivo, progresivo o sintomático.
- Linfocitosis progresiva con incremento de más de 50 % en periodo de dos meses, o tiempo de duplicación linfocitaria menor a 6 meses.
- Fenómenos autoinmunes: anemia hemolítica o plaquetopenia que no responde a terapia corticoidea u otro tratamiento standart.
- Síntomas constitucionales:
 - Pérdida de peso 10 % o mayor en seis meses (no intencional).
 - Fatiga significativa (ECOG \geq 2, limitación para trabajar, para actividades de la vida diaria).
 - Fiebre $>$ 38° durante dos o más semanas, sin causa infecciosa evidente.
 - Sudoración nocturna durante un mes en ausencia de infección.

La linfocitosis absoluta no debe utilizarse como único indicador de tratamiento.

Criterios de evaluación de respuesta, recaída y enfermedad refractaria, de acuerdo a guías para diagnóstico y tratamiento de LLC, 2008. IWCLL.

2. INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

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

➤ TRATAMIENTO CON RITUXIMAB

- LLC EN DEBUT

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de acuerdo a criterios de I.W.C. L. L. (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia).
- Estadios A progresivos, B progresivos o estadios C de Binet.
- Con criterio de indicación de tratamiento de acuerdo a definiciones previas.
- Portador de status clínico – funcional (CIRS \leq 6) del paciente que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.

Criterios de exclusión

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.
- Portador de delección p17.

- LLC EN RECAIDA:

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de acuerdo a criterios de I.W.C. L. L. (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia).
- Estadios A progresivos, B progresivos o estadios C de Binet.
- Con criterio de indicación de tratamiento de acuerdo a definiciones previas.
- Portador de status clínico – funcional (CIRS \leq 6) del paciente que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.
- Si previamente fue tratado con plan que incluyó Rituximab, la duración de la respuesta debe haber sido mayor a 24 meses.
- Previamente tratado con otro plan validado en LLC independientemente del tiempo transcurrido.
- Se autorizaran un máximo de 2 tratamientos por paciente.
- ECOG Performance Status de 2 o menor.

Criterios de exclusión

- Portador de delección p17.

➤ TRATAMIENTO CON BENDAMUSTINA

- LLC EN DEBUT O EN RECAÍDA

Criterios de Inclusión:

- Diagnóstico confirmado de acuerdo a criterios de I.W.C. L. L. (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) en debut o recaída.
- Estadios A progresivos, B progresivos o estadios C de Binet.
- Con criterio de indicación de tratamiento de acuerdo a definiciones previas.
- Paciente no candidato a régimen de PQT en base a Fludarabina.
- Si previamente fue tratado con plan que incluyó Bendamustina, la duración de la respuesta debe haber sido mayor a 24 meses.
- Portador de status clínico – funcional (CIRS \leq 6) del paciente que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.
- Se autorizaran un máximo de 2 tratamientos por paciente

Criterios de exclusión:

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.
- Portador de delección p17.

➤ **TRATAMIENTO CON IBRUTINIB**

- LLC EN DEBUT PORTADOR DE DELECCIÓN 17p.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de acuerdo a criterios de I.W.C. L. L. (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia).
- Estadios A progresivos, B progresivos o estadios C de Binet.
- Con criterio de indicación de tratamiento de acuerdo a definiciones previas.
- Como primera línea de tratamiento por su LLC.
- Portador de status clínico – funcional (CIRS \leq 6) del paciente que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.

Criterios de exclusión:

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO:

Deberá plantearse propuesta terapéutica validada (R – PQT), ajustada a la patología, su estadificación y características evolutivas.

Rituximab (6 ciclos):

- Protocolo: 375 mg/m² i/v el 1º ciclo, los ciclos 2 al 6 se realizan a dosis de 500 mg/m² i/v asociado a la QT.

Profilaxis de neumocistosis y de Herpes zoster si existen antecedentes.

Bendamustina: (6 ciclos)

- Tratamiento por 6 meses a dosis de 60 a 100 mg/m² en el día 1 y día 2 de un ciclo de 28 días.

Ibrutinib (hasta progresión lesional y/o efecto adverso que impida mantener tratamiento):

- Ibrutinib 420 mg/día (3 cápsulas de 140 mg) v/o.

3. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de LLC, 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.

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 aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Indicación

La indicación del tratamiento solicitado constituye una etapa indisoluble 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

La documentación a enviar al FNR incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- 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 hematólogo 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.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser recientes (menores a 3 meses) y enviarlos al FNR.

- Estudio de Médula Ósea (optativo): mielograma con inmunofenotipo y/o biopsia con IHQ.
- Hemograma. Con inmunofenotipo por citometría de flujo en sangre periférica, que confirme fehacientemente diagnóstico de acuerdo a criterios internacionales; debiendo incluir: CD19, CD20, CD5, CD23, Ig, CD79b o CD22, CD38, FMC7.
- PEF
- Estudio de medio interno:
 - Creatininemia y azoemia.
 - Ionograma con calcemia.
 - Funcional y enzimograma hepático.
 - Beta 2 microglobulina
 - LDH.
 - Test de Coombs
 - Serología de hepatitis virales B, C y VIH.
 - Ecografía de abdomen y Rx de tórax.
 - TAC sin contraste/ RNM (cuando esté indicado).
 - Estudio citogenético y FISH con búsqueda de del 13, 11 y 17/ 17p.
 - Evaluación cardiovascular: ECG.
- Opcionales:

- Estudio mutacional de IgvH
- Notch1 – BIRC3 - SF3 B1

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.

4. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

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.

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 de dosis periódicas posteriores 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; así como la evaluación trimestral de respuesta al tratamiento. Con esta información, el FNR habilitará la entrega de la siguiente dosis de tratamiento.

CRITERIOS DE SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO:

- Progresión lesional bajo tratamiento (de acuerdo a guías para diagnóstico y tratamiento de LLC, 2008. IWCLL.).
- Intolerancia al tratamiento.

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.

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.

6. BIBLIOGRAFIA

Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink a M, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2010 Oct 2 [cited 2011 Aug 26];376(9747):1164–74.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria - Ciudad de Buenos Aires / Argentina. Rituximab en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica - Informe de Respuesta Rápida No 286 Rituximab.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2013 Aug 6];111(12):5446–56.

Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood* [Internet]. 2012 May 3 [cited 2013 Aug 26];119(18):4101–7.

Chiorazzi N. Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program* [Internet]. 2012 Jan;2012:76–87.

Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs

progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2013 Aug 26];28(10):1756–65.

Dretzke J, Barton P, Kaambwa B, Connock M, Uthman O, Bayliss S, et al. Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health technology assessment (Winchester, England)* [Internet]. 2010 Oct;14(Suppl. 2):19–26.

