



FONDO NACIONAL  
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

# *TRATAMIENTO SISTÉMICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL*

Realizada: Abril 2009  
Revisada: Marzo 2014  
Actualizada: Diciembre 2018



# TRATAMIENTO SISTÉMICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON TEMOZOLAMIDA

NORMATIVA DE COBERTURA  
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS



Realizada: Abril 2009  
Revisada: Marzo 2014  
Actualizada: Diciembre 2018

## FNR – Normativa de Cobertura

### TRATAMIENTO SISTÉMICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://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](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

**Técnicos Asesores:** Prof. Dra. Lucia Delgado

Fondo Nacional de Recursos, Diciembre 2018. 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. TRATAMIENTO SISTÉMICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos. Diciembre 2018.



## Contenido

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
Tumores del SNC.....	6
<b>2. INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b> .....	<b>8</b>
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión .....	8
Criterios a ser discutidos en forma individualizada.....	9
<b>3. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO</b> .....	<b>9</b>
Etapa concurrente con la radioterapia .....	9
Etapa de mantenimiento .....	9
<b>4. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b> .....	<b>10</b>
Evaluación técnica de las solicitudes .....	10
Requisitos del trámite de autorización.....	10
Envío de la solicitud.....	10
Indicación.....	10
Documentación necesaria .....	10
Hoja de consentimiento informado.....	11
Formulario de Solicitud de Tratamiento.....	11
Historia Clínica.....	11
Paraclínica necesaria para la autorización.....	11
<b>5. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b> .....	<b>12</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>14</b>

## 1. 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.

### **Tumores del SNC**

Los tumores primarios del SNC constituyen un grupo heterogéneo de tumores, de los cuales los gliomas anaplásicos y el glioblastoma multiforme son los más agresivos y con un pronóstico muy pobre.

En los últimos años también se ha descrito de forma muy exacta los mecanismos moleculares por los que se generan y crecen los tumores cerebrales, lo que ha llevado a realizar una nueva clasificación de los mismos.

En 2016 surge la nueva Clasificación de tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (2016 CNS OMS) que incluye parámetros

moleculares claves como el estado de mutación de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) y la presencia o ausencia de 1p / 19q –codelección además de la histología.

Pruebas moleculares clave: la caracterización molecular de los gliomas es cada vez más importante para un diagnóstico, pronóstico y tratamiento precisos. En la evaluación patológica de las muestras de glioma se sugiere incluir:

- Pruebas mutacionales de IDH: La mutación en este gen a menudo está presente tanto en gliomas de bajo grado como en gliomas anaplásicos, en los que se asocia con una mejor supervivencia, independientemente del tratamiento aplicado. Su presencia en gliomas de alto grado (gliomas anaplásicos o glioblastomas) sugiere que estos tumores se desarrollaron a partir de un glioma de bajo grado previo. Por lo tanto, los tumores de alto grado con una mutación en el gen IDH generalmente tienen un mejor pronóstico en comparación con los gliomas de alto grado sin mutación en el gen IDH.
- Pruebas para 1p / 19q-codeletion (en casos seleccionados) Determina el diagnóstico de Glioma con un componente oligodendrogial (ya sea oligodendroglioma puro oligoastrocitoma mezclado). Este marcador además, identifica a una entidad tumoral con un curso más lento de la enfermedad y que muestra una especial sensibilidad tanto a la radioterapia como a la quimioterapia.
- Metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) (cuando el tamaño tumoral lo permita). Los resultados son útiles para el pronóstico y son predictivos de la respuesta a la quimioterapia con Temozolamida.

**El fármaco con cobertura del Fondo Nacional de Recursos es Temozolamida.**

## 2. INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

**Tratamiento post-operatorio de:**

- **Gliomas anaplásicos (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico).**
- **Glioblastoma multiforme.**

Pueden existir otras situaciones en patologías oncológicas donde la Temozolamida puede ser considerada; estas no están contempladas dentro de las indicaciones que cubrirá el Fondo Nacional de Recursos.

### Criterios de inclusión

- Diagnóstico histopatológico de glioma anaplásico o glioblastoma multiforme.
- Exéresis quirúrgica previa.
- Indicación de radio – quimioterapia post-operatoria.
- Performance Status (Karnofsky): 1 – 2.

### Criterios de exclusión

- Edad mayor a 70 años.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes portadores de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas mayores a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal.
- Pacientes con niveles de glóbulos blancos menor a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menor a 100.000; previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Pacientes con creatininemia mayor a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal.
- Embarazo y lactancia.



### **Criterios a ser discutidos en forma individualizada**

El equipo Técnico Médico en el Fondo Nacional de Recursos discutirá en forma individualizada aquellos pacientes que presenten un único criterio de exclusión.

## **3. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO**

### **Etapa concurrente con la radioterapia**

Temozolamida 75 mg/m<sup>2</sup>/día durante los 42 días de la radioterapia (60G y administrados en 30 fracciones).

Durante esta etapa se requiere profilaxis para neumonía por *Pneumocystis Jiroveci*. En los pacientes que desarrollan linfopenia, la profilaxis debe continuarse hasta la recuperación de la misma a grado  $\leq 1$  [CTC]. En esta fase debe realizarse hemograma semanal

### **Etapa de mantenimiento**

La administración de Temozolamida se inicia 4 semanas luego de completado el tratamiento concurrente. Primer ciclo: 150 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días: Si esta dosis se tolera bien el 2<sup>a</sup> ciclo se realiza con 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días.

Los ciclos siguientes se administran con la misma dosis que el segundo, salvo se presente toxicidad que requiera reducción de la misma.

El número de ciclos es:

- Glioblastoma multiforme 6 ciclos.
- Gliomas anaplásicos 12 ciclos.

## 4. 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.

### 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 con Temozolamida serán enviadas al FNR 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 Temozolamida, 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

- 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 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 acto médico. Este consentimiento será recabado por el médico oncólogo 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 enviados al FNR:

- Anatomía patológica completa que documente fehacientemente el diagnóstico.
- Fotocopia del protocolo operatorio.
- TAC o RNM de cráneo postoperatoria.
- Estudios humorales: hemograma, funcional y enzimograma hepático; creatininemia.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar 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.

## **5. SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS**

1. Autorizado el tratamiento con Temozolamida 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 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. Evaluación de respuesta al tratamiento: según criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
4. Los criterios de suspensión del tratamiento son:
  - Progresión lesional bajo tratamiento.
  - Intolerancia al tratamiento.
5. 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.
6. 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.

7. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del FNR [www.fnr.gub.uy](http://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

1. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352(10):987–96.
2. Mehta M, Vogelbaum MA, Chang S, et al.: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1700-49.
3. National Cancer Institute. General Information About Adult Brain Tumors. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/HealthProfessional>. Ultimo acceso Mayo 30, 2014.
4. Registro Nacional de Cáncer - Programa Vigilancia Epidemiológica. COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CANCER
5. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ. Et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009 May; 10(5):459-66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7. Epub 2009 Mar 9.
6. Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG. Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg*. Oct 1989;71(4):487-93
7. Black PM. Brain tumors. Part 1. *N Engl J Med*. 1991 May 23;324(21):1471–1476.
8. Black PM. Brain tumor. Part 2. *N Engl J Med*. 1991 May 30; 324(22):1555–1564.
9. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980;303:1323-29.
10. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64:259-73.
11. Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D. et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:987-96.
12. Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone in glioblastoma in randomized phase III study: 5 – year analysis of de EORTC – NCIC
13. Fondo Nacional de Recursos. Política y gestión de la cobertura de medicamentos de alto costo. Relevamiento de la experiencia internacional y

- respuesta del Fondo Nacional de Recursos. Publicación Técnica N° 13. Montevideo: FNR, 2010. .
14. Martin H. Cohen, John R. Johnson, and Richard Pazdur. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Temozolomide Plus Radiation Therapy for the Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Clin Cancer Res 2005; 11(19) October 1, 2005.
  15. De Angelis L M. Brain tumors. N Engl J Med 2001; 344:114-23.
  16. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, et al. Glioblastoma multiforme: report of 267 cases treated at a single institution. Surg Neurol 2005; 63 :162 -9.
  17. Xiangyu Ma, Yafeng Lv, Jia Liu, Donghai Wang, Qibing Huang, Xinyu Wang. Survival analysis of 205 patients with glioblastoma multiforme: Clinical characteristics, treatment and prognosis in China. Journal of Clinical Neuroscience 16 (2009) 1595-598
  18. Stark AM, Nabavi A, Mehdorn HM, et al. Glioblastoma multiforme: report of 267 cases treated at a single institution. Surg Neurol 2005; 63 :162 -9
  19. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection and survival. J Neurosurg 2001; 95:190-8
  20. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2006; 7:392-401.
  21. Kreth, FW, Warnke, PC, Scheremet, R, Ostertag, CB. Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1993; 78:762
  22. Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, et al. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients. Acta Neurochir (Wien) 2007; 149:245-53.
  23. Medical Research Council Brain Tumors Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council trial. J Clin Oncol 2001; 19 509 -518.
  24. Brito V, Bardach A, Pichón-Rivière A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, López A, Ciapponi A. Temozolomida para Oligodendroglioma Anaplásico. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 317, Buenos Aires, Argentina. Noviembre 2013. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).
  25. Lecavalier-Barsoum M, Quon H, Abdulkarim B. Adjuvant treatment of anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD007104. DOI: 10.1002/14651858.CD007104.pub2.
  26. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of

- treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet*. 2017 Oct 7; 390(10103):1645-1653. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31442-3. Epub 2017 Aug 8.
27. Ellison DW. Multiple Molecular Data Sets and the Classification of Adult Diffuse Gliomas. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2555-7. doi: 10.1056/NEJMe1506813. Epub 2015 Jun 10.
28. Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult Glioma Incidence and Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4(9):1254-1262. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1789.

