

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON TEMOZOLAMIDA

Normativa de Cobertura

Realizada: abril 2009

Revisada: marzo 2014

Actualizada: diciembre 2018

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CON TEMOZOLAMIDA

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

C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.

Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: 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 (2018). *"Tratamiento Sistémico de Tumores del Sistema Nervioso Central con Temozolamida. Normativa de cobertura"*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Tumores del SNC.....	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	5
Tratamiento post-operatorio de:.....	5
Criterios de inclusión	5
Criterios de exclusión.....	6
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	6
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO.....	7
Etapa concurrente con la radioterapia.....	7
Etapa de mantenimiento	7
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	8
Requisitos del trámite de autorización	8
Ingreso de la solicitud	8
Historia Clínica	8
Paraclínica necesaria para la autorización.....	8
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS.....	10
BIBLIOGRAFIA	11

INTRODUCCIÓN

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 del isocitrato deshidrogenasa (IDH) y la presencia o ausencia de 1p / 19q –codeleción 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 oligodendroglioma (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.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

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

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 co- mórbidas.
- 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 menores 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.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Etapas concurrentes con la radioterapia

Temozolamida 75 mg/m²/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 ≤ 1 [CTC]. En esta fase debe realizarse hemograma semanal

Etapas de mantenimiento

La administración de Temozolamida se inicia 4 semanas luego de completado el tratamiento concurrente. Primer ciclo: 150 mg/m²/día durante 5 días: Si esta dosis se tolera bien el 2º ciclo se realiza con 200 mg/m²/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.

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).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Oncólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

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:

- Anatomíapatológica 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.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

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

Evaluación de respuesta al tratamiento: según criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento.

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.

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>. Último 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 the 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, Fournier 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.
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, Baumer 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.