

# TRATAMIENTO DE LINFOMAS CON RITUXIMAB

## con cobertura del Fondo Nacional de Recursos

### Introducción:

Los Linfomas no Hodgkin constituyen un grupo de enfermedades neoplásicas que se originan en el tejido linfoide; tienen una frecuencia que en diversas series se estima entre 30 y 70 nuevos casos por millón de habitantes y por año.

Actualmente son clasificados de acuerdo a la propuesta de la OMS, la misma reconoce tres grupos: indolentes, agresivos y altamente agresivos.

Según el tipo de línea celular, se distinguen:

- Linfomas a Células B
- Linfomas a Células T

Para el tratamiento de estas patologías existen múltiples modalidades de tratamientos: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia.

Ya hace varios años existe disponible para el tratamiento de algunos linfomas, de anticuerpos monoclonales Anti- CD20; el marcador CD20 se presenta en linfomas de línea celular B.

Los anticuerpos monoclonales han demostrado claramente su eficacia en el tratamiento de algunos linfomas B.

### Cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos:

El FNR cubrirá para el tratamiento de linfopatías tumorales el uso del anticuerpo monoclonal Anti-CD20 (Rituximab), exclusivamente para las indicaciones y protocolos de quimioterapia que posteriormente se detallan.

El número de dosis que serán autorizadas para cada paciente es de 4; siendo la dosis para cada serie de **375 mg/m<sup>2</sup>**; en situaciones especiales que como tal serán evaluadas por la Comisión correspondiente se podrán autorizar hasta 6 series; en este caso para considerar una autorización de 5<sup>o</sup> y 6<sup>o</sup> serie es **REQUISITO IMPRESCINDIBLE, que el Médico tratante haya enviado al Fondo Nacional de Recursos, la evaluación correspondiente al final de la 4<sup>o</sup> serie debidamente documentada.**

Existen otra variedad de patologías hematológicas y no hematológicas en los cuales se utilizan los anticuerpos monoclonales anti-CD20; **estas situaciones no están contempladas dentro de las indicaciones que cubrirá el Fondo Nacional de Recursos.**

### A - Indicaciones con cobertura del Fondo Nacional de Recursos:

Las indicaciones cubiertas por el Fondo Nacional de Recursos son:

- Linfoma difuso a grandes células B.
- Linfoma folicular Grado III.
- Linfoma folicular Grado I y II.
- Linfoma del Manto

#### **A1: Linfoma difuso a grandes células B y Linfoma folicular Grado III**

En estas situaciones se acepta la inclusión de Rituximab en la primera línea de tratamiento

##### Criterios de Inclusión:

- Edad entre 15 y 75 años.
- Tratamiento con intención curativa.
- Intensidad de tratamiento de 100%
- Previsión al diagnóstico, de que el paciente tolerará el número mínimo de ciclos o series de quimioterapia.
- Estadios II, III, IV y I con masa Bulky o con IPI mayor de 2.
- El protocolo de tratamiento será CHOP por 6 a 8 series; asociando el Rituximab en 4 a 6 ciclos de tratamiento.

- Se suministraran hasta 6 dosis, para ser utilizadas asociadas a la quimioterapia, el día 1 de cada ciclo.
- Se admite asociar tratamiento radiante.
- Los pacientes que no recibieron Anti-CD20 en el tratamiento de 1º línea, en primer recaída se analizarán en forma individualizada, como excepción.

## **A2: Linfoma folicular Grado I y II**

En estas situaciones se acepta la inclusión de Rituximab en la primera línea de tratamiento.

### Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad menor o igual a 70 años.
- Compromiso de 3 o mas sitios nodales o extranodales con un diámetro de 3 o mas centímetros y/o.
- Compromiso igual o mayor a 7 centímetros y/o.
- Síntomas B y/o esplenomegalia y/o derrame pleural o ascitis y/o aumento de LDH (mayor a 500) y/o aumento significativo de beta2 microglobulina y/o.
- Citopenias significativas: leucocitosis menor a 1000/ml o trombocitopenia menor a 100 mil/ ml y/o.
- Leucemización y/o.
- Síndrome compresivo.
- Intensidad de tratamiento de 100%.
- El protocolo de tratamiento en primera línea deberá ser: CHOP, CVP, FMC, FM o FC asociado a Rituximab.
- Se suministraran hasta 6 dosis, para ser utilizadas asociadas a la quimioterapia.
- Se admite asociar tratamiento radiante.
- Previsión al diagnóstico, de que el paciente tolerará el número de ciclos o series de quimioterapia previstas de acuerdo al protocolo a utilizar.

### Pacientes en recaída:

- En 1º y/o 2º recaída luego de remisión completa documentada cuando no se asoció Rituximab en plan de primera línea o
- No respuesta a 4 ciclos de PQT sin Rituximab (CHOP, CVP, FM, FMC, Clorambucil) o
- No remisión completa luego de 6 ciclos de PQT sin Rituximab o
- Con progresión lesional bajo PQT sin Rituximab.

Para los pacientes con edad entre 70 y 75 años, se requiere evaluación detallada sobre estados co-mórbidos y expectativa de vida

## **A3: Linfoma del Manto**

### Criterios de inclusión:

- Pacientes que sean pasibles de recibir de PQT tipo: R-CHOP, R-HiperCVAD o R-FMC como primer línea de tratamiento de inducción de remisión previo a trasplante autólogo de médula ósea; por lo que deben ser potenciales candidatos a consolidación con altas dosis de PQT y auto-TPH.

### Criterios de exclusión (válidos para situación A1 , A2 y A3):

- Estados co-mórbidos que determinen una expectativa de vida menor que la de su linfopatía tumoral.
- Pacientes en recaída luego de recibir plan de PQT que asoció Rituximab.

## **B – Protocolos de tratamientos:**

- **CHOP – Rituximab: cada 21 días.**
  - Rituximab: 375 mg/m2 día 1.
  - Ciclofosfamida: 750 mg./m2 día 1.
  - Doxorubicina: 50 mg/m2 día 1.

- Vincristina: 1.4 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2 mg) día 1.
- Prednisona 100 mg/día por 5 días.
- **FCM – Rituximab: cada 28 días.**
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> día 1.
  - Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> por 3 días
  - Ciclofosfamida: 200 mg/m<sup>2</sup> por 3 días.
  - Mitoxantrone: 8 mg/m<sup>2</sup> día 1.
- **FM – Rituximab: cada 28 días.**
  - Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> día 1.
  - Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup> por 3 días.
  - Mitoxantrone: 12 mg/m<sup>2</sup> día 1.
- **FC-Rituximab: cada 28 días**
  - Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> día 1.
  - Fludarabina: 30 mg/m<sup>2</sup> por 3 días
  - Ciclofosfamida: 300 mg/m<sup>2</sup> por 3 días.
- **Otros aceptados:**
  - R – ICE.
  - R – MINE-ESHAP.
  - R - CVP.

## **C - Autorización de tratamientos:**

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de la linfopatía tumoral, una valoración en forma integral que incluya: edad, calidad de vida, 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 asista el paciente.**

### **1 - Evaluación técnica de las solicitudes**

La autorización de tratamientos por parte del Fondo Nacional de Recursos se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica en adelante.

### **2 - Requisitos del trámite de autorización**

#### ▪ Envío de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento con Rituximab serán enviadas al Fondo Nacional de Recursos, 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 constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente y en consecuencia es de responsabilidad directa del Médico Hematólogo u Oncólogo tratante de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

En consecuencia el formulario de solicitud deben venir firmado por el Médico Hematólogo u Oncólogo tratante, identificado con su número de caja profesional.

#### ▪ Documentación necesaria

La documentación a enviar al FNR incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente

- Fotocopia del Carné de Asistencia si se trata de un beneficiario de ASSE - MSP.
- 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 Médico Hematólogo u Oncólogo 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 u 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 con Rituximab

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. El mismo es una hoja preimpresa cuyo modelo es 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, llegar impresa en forma legible y en la misma deben establecerse todos aquellos aspectos que hacen a la anamnesis y examen físico, destacando los principales hechos clínicos y su 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.

### **3 - 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. Quedará a criterio de los técnicos del Fondo la necesidad de actualizarla.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR a través del equipo técnico podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con su institución de origen.

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios:

- Anatomía patológica de ganglio completa que demuestre fehacientemente que se trata de un linfoma folicular o difuso a grandes células B.
  - Para Indicaciones A1 (linfomas agresivos)

*Deberá incluir necesariamente:*

- **Inmunohistoquímica: CD45, CD19, CD20, CD3, CD5, citoqueratina.**
- Y/o citometría de flujo: K/L, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, Tdt, CD14, CD13, CD33, CD20.
- Para Indicaciones A2 (linfoma folicular estadio I y II)  
*Deberá incluir necesariamente:*
  - **Inmunohistoquímica: CD20, CD10, CD19, CD5, sobreexpresión bcl-2 .**
  - Y/o citometría de flujo: K/L, CD45, CD3, CD5, CD19, CD10, Tdt, CD14, CD13, CD33, CD20.
- Para Indicaciones A3 (Linfoma del Manto)
  - Anatomía patológica completa con estudio histopatológico completo.
  - Inmunohistoquímica: citoqueratina; ACL (CD45); CD19; CD20; CD23; CD3; CD5 y cyclina D1.
- Mielograma con inmunofenotipo y citogenética
- BMO.
- Tomografía axial computada de tórax, abdomen y pelvis.
- Hemograma completo.
  - Hematocrito
  - Hemoglobina
  - VCM
  - Glóbulos blancos: linfocitos y neutrófilos.
  - Plaquetas
- Funcional y enzimograma hepático.
  - Bilirrubinas: total, directa e indirecta.
  - GOT
  - GPT
  - GGT
  - Fosfatasa alcalina
- LDH.
- VES.
- PEF
  - Albuminemia
  - Gammaglobulinas, si existe componente monoclonal tipificación del mismo en sangre y orina.
- Funcionalidad renal.
  - Creatininemia.
  - Azoemia.
- Glicemia.
- Serología para VIH.
- Radiografía de tórax
- ECG y Ecocardiograma
- Examen de orina.
- Beta2 microglobulina.

En la Historia Clínica deben constar los resultados de los mismos.

#### **D – Seguimiento y control de tratamientos autorizados:**

1. Una vez autorizado el tratamiento con Rituximab en las condiciones establecidas, el Fondo Nacional de Recursos emitirá autorización a la Institución de origen del paciente con copia al proveedor, procediéndose a la entrega en Institución que corresponda de la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes.
2. Al finalizar cada serie de tratamiento hasta la cuarta, para efectivizar la entrega de la siguiente dosis, el Médico Hematólogo u Oncólogo tratante deberá hacer llegar en hoja

preimpresa, aportada desde el Fondo Nacional de Recursos, cual ha sido la evolución del paciente y en que condiciones se encuentra para continuar el tratamiento. Con esta información el Fondo Nacional de Recursos habilitará la entrega de las siguientes dosis de tratamiento.

3. Al finalizar la 4<sup>o</sup> serie de tratamiento, la Institución de asistencia del paciente deberá aportar firmada por el Médico Hematólogo u Oncólogo tratante una evaluación completa en formulario elaborado para tal fin, acompañado de los exámenes correspondientes.
4. Al finalizar la última serie realizada el Médico Hematólogo u Oncólogo tratante enviará en hoja preimpresa, aportada desde el Fondo Nacional de Recursos, el resumen del tratamiento financiado, haciendo constar dosis y fecha de cada serie de tratamiento y en caso de suspensión causa de la misma.
5. Para el seguimiento de los pacientes tratados se deberá enviar al Fondo Nacional de Recursos, un informe final donde se especifique cual es la situación clínica del paciente; esta información deberá llegar en formulario implementado para tal fin y debidamente documentada. Información que a su vez será requerida al año de inicio de tratamiento y luego anualmente hasta el 5<sup>o</sup> año.
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. Para el pago del tratamiento el proveedor deberá presentar la autorización emitida por el Fondo Nacional de Recursos, con la constancia de entrega del tratamiento en la institución que corresponda (remito) y la factura correspondiente. Con esta información el pago será autorizado una vez ingrese la solicitud de dosis siguiente (en el caso de la última dosis o suspensiones de tratamiento, con el informe que se detalla en el punto 4), donde conste firmado por Médico tratante que dicho tratamiento se realizó a las dosis y en fecha señalada.
8. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la pagina web del Fondo Nacional de Recursos: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

**Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en este capítulo, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.**