

**TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO
DE LEUCEMIAS Y GIST CON
INHIBIDORES DE TIROSINKINASA**

Normativa de Cobertura del
Fondo Nacional de Recursos

**FONDO NACIONAL
DE RECURSOS**

NOVIEMBRE 2007

1. INTRODUCCIÓN

En el año 2005 el Fondo Nacional de Recursos (FNR) incorporó a su cobertura diversos tratamientos farmacológicos con drogas de reciente aparición y alto costo que hasta el momento no se encontraban incluidas entre las obligaciones de las instituciones del sistema. En todos los casos la decisión incluyó un análisis exhaustivo de la evidencia disponible a efectos de establecer si están demostrados beneficios significativos de su uso.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, como es el caso del FNR en Uruguay, requiere dotar al sistema de estrategias bien definidas de control de indicaciones y de evaluación de resultados. De esa forma se contará con información suficiente para sostener la decisión de cobertura a lo largo del tiempo.

El principal instrumento es el marco normativo, que incluye una pauta diagnóstica, criterios de terapéutica y de seguimiento clínico y paraclínico claramente establecidos. Los médicos tratantes y las instituciones de asistencia deberán atenerse a este marco formativo, lo que se acreditará mediante el llenado de formularios de solicitud y de seguimiento. En caso que el FNR entienda que existe un apartamiento no justificado de la normativa, no se otorga el financiamiento.

En ese contexto se incluyó 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 los tumores estromales gastrointestinales (GIST).

El estado actual del conocimiento muestra que en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) Philadelphia positiva existe suficiente evidencia de beneficio al asociar el Imatinib a la quimioterapia, por lo que se ha dispuesto incluir esta indicación en la normativa de cobertura del FNR.

Recientemente, el FNR resolvió incorporar un nuevo fármaco a su cobertura, el Dasatinib, como droga de segunda línea para el tratamiento de las leucemias Philadelphia-positivas resistentes o intolerantes al Imatinib.

Estas pautas diagnósticas y terapéuticas estarán sujetas a una revisión cada 2 años 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.

2. INDICACIONES

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

La dosis autorizadas inicialmente serán de 400 mg/día para el Imatinib y de 50 mg c/12hs y se ajustarán según evolución y tolerancia.

Pueden existir otras situaciones hematológicas y no hematológicas en los cuales se utilizan estos medicamentos; esos casos no están contemplados entre las indicaciones que cubrirá el FNR.

Indicaciones con cobertura para Imatinib

Criterios de inclusión

2.1. 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.

2.2. 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.

2.3. Tumores estromales gastrointestinales (GIST).

- Localizado potencialmente resecable.
- Localizado irresecable y/o metastático.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con performance status 4 y/o pobre expectativa de vida previa por otras situaciones co-mórbidas.

Cobertura del Fondo Nacional de Recursos para pacientes con LMC o LAL Phi+ y falla de tratamiento inicial o intolerancia a Imatinib:

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 hematológica.

Manejo de la falla inicial de tratamiento:

- 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, se podrá solicitar el cambio de Imatinib por Dasatinib.
- Para la autorización del uso del Dasatinib 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.
- Lo antes mencionado NO EXCLUYE la opción de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Intolerancia al Imatinib:

- Se podrá solicitar el cambio a Dasatinib.

Tratamiento con Dasatinib:

- La dosis de Dasatinib autorizada para las situaciones previamente establecidas es de 50 mg. c/12hs o su equivalente en m² en pediatría. La dosis podrá ser ajustada a 140 mg/día con la debida justificación.

- Para su consideración se deberá proceder a la solicitud en el formulario correspondiente, aval de Institución de Origen, consentimiento informado, historia clínica detallada de donde surja claramente la indicación establecida y oportunamente documentada con paraclínica necesaria.

3. AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

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

Las complicaciones o efectos colaterales derivados del tratamiento deberán ser resueltos por la institución en la cual se asista el paciente.

3.1 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.

3.2. 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 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. Por ese motivo, la Hoja de Identificación del Paciente debe estar firmada por el médico hematólogo u oncólogo tratante, identificado con su número de caja profesional.

Documentación necesaria

La documentación a enviar incluye:

- **Fotocopia de Cédula de Identidad** del paciente.
- **Fotocopia del Carné de Asistencia vigente** 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.** 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, llegar impresa en forma legible y en la misma deben establecerse todos aquellos aspectos relativos 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.

3.3. 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 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.

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

➤ Leucemia Mieloide Crónica

- Mielograma y Estudio Citogenético (búsqueda de existencia de cromosoma Filadelfia y/o otras alteraciones) en médula ósea.
- Estudio biomolecular con búsqueda de isoforma y cuantificación de BCR-ABL
- 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

➤ Tumores Estromales Gastrointestinales

- Diagnóstico anatomopatológico de tumor stromal gastrointestinal (GIST) CD117 positivo (o con mutación en PDGFR).
- TAC de abdomen y pelvis o RNM y/o PET CT.
- Imagenología de tórax
- Hemograma completo
- Funcional y enzimograma hepático: Bilirrubinas, Transaminasas, GGT, Fosfatasa Alcalina, LDH
- Creatininemia

➤ En los casos que se solicite cambio de Imatinib a Dasatinib:

- Creatininemia
- Historia clínica detallada que fundamente la solicitud.
- Estudio de mutaciones que excluya la T315I

En la historia clínica deben constar los resultados de los estudios

4. Seguimiento y control de tratamientos con cobertura autorizada

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.

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá hacer llegar al FNR, antes del 20 de cada mes, la solicitud de dosis para el mes siguiente, declarando obligatoriamente las complicaciones que presente el paciente, así como eventos que puedan ocasionar la discontinuación del tratamiento.

El seguimiento de los tratamientos autorizados, se realizará a través de controles periódicos que deberán ser enviados al FNR con una periodicidad que se detalla y deberá documentarse con la siguiente paraclínica:

Leucemias:

- ✓ Hemograma cada dos semanas hasta la remisión hematológica completa y posteriormente en forma trimestral.
- ✓ Estudio Citogenético en M.O. en forma semestral, hasta obtener la remisión citogenética completa, pasando en ese momento a solicitarse dicho estudio en forma anual y monitorizando la respuesta mediante la determinación por RT-PCR del BCR-ABL en forma trimestral hasta su negativización.
- ✓ Estudio molecular cuantitativo del BCR-ABL (Q-PCR); al debut y posteriormente desde el momento en que se obtenga respuesta citogenética completa y el estudio de RT-PCR sea positivo, deberá realizarse en forma semestral (válido para LMC).
- ✓ En situaciones de respuesta sub-óptima o de alerta (aumento en número de transcritos), podrá exigirse el Q-PCR en forma trimestral e inclusive bimensual si se plantea el cambio de droga.

Tumores estromales gastrointestinales (GIST). Controles durante el tratamiento,

- ✓ Hemograma completo; semanal el primer mes, quincenal el segundo mes y luego mensual
- ✓ Bilirrubinas y transaminasas en forma mensual
- ✓ TAC de abdomen y pelvis trimestral (+/- PET CT)

El Fondo Nacional de Recursos, realizará el seguimiento de los tratamientos financiados durante el cual se evaluará la respuesta obtenida; esta información deberá llegar con los pedidos de dosis mensuales y en formulario de seguimiento semestral (obligatorio y documentado), para ello se tendrán en cuenta las siguientes definiciones o conceptos.

Leucemias:

Remisión Hematológica: cuando se obtenga la normalización del hemograma y desaparición de la esplenomegalia.

Respuesta Citogenética:

- ✓ Completa: ausencia de metafases Philadelphia positivas.
- ✓ Mayor: presencia de menos de 35% de metafases Philadelphia positivas.
- ✓ Menor: presencia de entre 35 y 65 % de metafases Philadelphia positivas.
- ✓ Mínima: presencia de entre 65 y 99% de metafases Philadelphia positivas.
- ✓ Nula: persistencia de 100% de metafases Philadelphia positivas.

Respuesta Biomolecular al tratamiento: se monitorizará mediante RT-PCR y mientras este sea positivo deberá realizar su cuantificación del BCR-ABL (Q-PCR), según lo establecido previamente.

Tumores estromales gastrointestinales (GIST):

Se considerarán indicadores de control tumoral, la mejoría clínica sintomática, la reducción del volumen y/o densidad tumoral en la TAC (y/o la respuesta en el PET CT).

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.

El FNR podrá realizar cuando lo considere pertinente evaluación de pacientes, de las historias clínicas, entrevistas a pacientes a efectos de conocer la evolución posterior y eventualmente en envío de exámenes a centros de referencia con el fin de corroborar datos para la toma de decisiones o como elemento de control externo. Toda vez que lo entienda necesario podrá solicitar a las instituciones de asistencia que cite a determinado grupo de pacientes; informe sobre su evolución o el envío del material necesario para ser consultado.

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.