

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLO-RECTAL

Normativa de Cobertura

Realizada: octubre 2008
Primera revisión: abril 2014
Segunda revisión: mayo 2017
Tercera revisión: setiembre 2021

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLO-RECTAL

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 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Prof. Dra. Lucía Delgado
Dr. Eduardo Lasalvia
Dra. Isabel Alonso

Asesoramiento del equipo Técnico:

Prof. Dra. Lucía Delgado – Normativa: octubre 2008,
Primera Revisión: abril 2014, Segunda Revisión: mayo 2017
Dra. Alonso y Dr. Lasalvia – Tercera Revisión: setiembre 2021

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 (FNR): —TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLO – RECTAL. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Setiembre 2021.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
Cáncer colo-rectal	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	6
Criterios de inclusión	6
Criterios de exclusión	6
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	7
Quimioterapia para cáncer colo-rectal avanzado	7
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	8
Evaluación técnica de las solicitudes	8
Requisitos del trámite de autorización.....	8
Envío de la solicitud	8
Indicación	8
Documentación necesaria	8
Formulario de Solicitud de Tratamiento con Bevacizumab.....	9
Historia Clínica	9
Paraclínica necesaria para la autorización	9
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	11
BIBLIOGRAFIA	12

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a su cobertura financiera, que incluyó el tratamiento de patologías oncológicas y no oncológicas en determinadas condiciones que se establecieron en normativas correspondientes. 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.

Cáncer colo-rectal

En nuestro país, considerando ambos sexos reunidos, es el tercer cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer, luego del carcinoma de pulmón. Se diagnostican aproximadamente 1500 casos por año, ocurriendo el 90% en mayores de 50 años. Fallecen, por esta causa, aproximadamente 900 uruguayos por año.

En los pacientes con enfermedad avanzada, la incorporación de nuevos agentes quimioterápicos y de terapias dirigidas contra blancos moleculares tales como el Bevacizumab, ha permitido una prolongación significativa de la sobrevida.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) al que se une determinando la inhibición de la angiogénesis necesaria para el crecimiento y diseminación tumoral. La asociación del bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecan ha demostrado prolongar la sobrevida de pacientes con cáncer colorrectal metastático con respecto a los mismos planes sin bevacizumab, tanto

cuando se utiliza en primera como en segunda línea de tratamiento. La tolerancia al tratamiento es aceptable, siendo la mayoría de los eventos adversos de grado leve.

El tratamiento con cobertura del Fondo Nacional de Recursos es el bevacizumab para su uso en combinación con poliquimioterapia como tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

Tratamiento del cáncer colo-rectal metastásico en 1º o 2º línea.

Existen otra variedad de situaciones en patologías oncológicas y no oncológicas en las cuales se utiliza el Bevacizumab; estas no están contempladas dentro de las indicaciones que cubrirá el Fondo Nacional de Recursos.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de cáncer colo-rectal.
- Enfermedad diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Performance Status (Karnofsky): 1 – 2.
- Expectativa de vida mayor a 3 meses.
- Previsión al diagnóstico que el paciente tolerará en dosis y frecuencia el protocolo de tratamiento previsto (ver sección B).

Criterios de exclusión

- Paciente con enfermedad avanzada resecable sin evidencia de enfermedad activa luego de realizada metastasectomía.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.
- Cirugía mayor dentro de los 28 días previos al inicio del tratamiento con bevacizumab.
- Patología gastrointestinal no controlada con riesgo de sangrado.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada u otra enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.
- Síndrome nefrótico, proteinuria significativa (mayor o igual a 500 mg/24 hs), deterioro funcional renal.
- Síndrome hemorrágico, anticoagulación terapéutica, ingesta crónica de Acido acetil salicílico.
- Pacientes con alteración significativa de la función hepática.
- Pacientes con niveles de glóbulos blancos menores a 3000/ml o neutrófilos menores a 1500 o plaquetas menores a 100.000, previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Quimioterapia para cáncer colo-rectal avanzado:

- Se aceptará el Bevacizumab asociado a los siguientes esquemas: FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, IFL, XELIRI, Capecitabine, Irinotecan.

FOLFOX

- FOL– Acido Folinico (leucovorina)
- F – 5-Fluorouracilo
- OX – Oxaliplatino

XELOX

- XEL - capecitabina
- OX - oxaliplatino

XELIRI

- XEL – capecitabine
- . IRI – Irinotecan.

FOLFIRI

- FOL – Acido Folinico (leucovorina)
- F – 5-Fluorouracilo
- IRI – irinotecan

IFL

- I - Irinotecán,
- F - 5-Fluorouracilo
- L - Acido Folinico (leucovorina)

No se aceptará el uso de Bevacizumab como monodroga.

Esquema de administración del Bevacizumab:

- 5 mg/kg, en planes cada 15 días.
- 7.5 mg/kg, en planes cada 21 días.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además del cáncer colo - rectal tumoral, 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 con posibilidades ciertas de rehabilitación

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 Bevacizumab 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 Oncólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente

En consecuencia, el formulario de solicitud debe venir 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 con Bevacizumab

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 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.

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 demuestre fehacientemente un adenocarcinoma colo-rectal.
- En caso de metástasis única, biopsia que confirme que se trata de una metástasis de un adenocarcinoma colo-rectal.
- CEA y CA19-9.
- Imagenología de tórax, abdomen y pelvis.
- ECG y ecocardiograma con determinación de FEVI y que excluya la eventualidad de cardiopatía estructural.
- Centellograma óseo en pacientes con sospecha de metástasis óseas.

- Tomografía de cráneo con contraste y/o RNM en pacientes con sospecha de secundarismo encefálico o con metástasis encefálica tratada.
- Hemograma completo.
- Crasis sanguínea.
- Funcional y enzimograma hepático completo.
- Evaluación del medio interno y funcionalidad renal.
 - Creatininemia.
 - Examen de orina, en caso de tener proteinuria debe realizarse estudio en orina de 24 horas.

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

En caso de 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 TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento con Bevacizumab 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 considere pertinentes.
2. Continuación del tratamiento autorizado: antes del día 20 de cada mes, la institución de origen del paciente deberá hacer llegar al FNR, la solicitud de dosis para el mes siguiente, en formulario diseñado para ese propósito. Es obligación de la institución declarar las complicaciones o efectos adversos en caso de que hayan ocurrido. Con esta información, el FNR habilitará la entrega de la siguiente dosis de tratamiento.
3. El seguimiento de los tratamientos autorizados se realizará a través de controles que deberán ser enviados al FNR mediante el formulario de solicitud de dosis mensuales, con la periodicidad que se detalla. Los exámenes deberán ser enviados cuando corresponda.
4. **Evaluación de respuesta al tratamiento: según criterios RECIST.**

Criterios de rotación de QT asociada:

- Primera progresión lesional, bajo tratamiento con Bevacizumab.

Criterios de suspensión del tratamiento:

- Segunda progresión lesional bajo tratamiento.
 - Intolerancia al tratamiento.
5. 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.
 6. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del FNR www.fnr.gub.uy
 7. 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.

BIBLIOGRAFIA

1. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento sistémico del cáncer colo-rectal. Normativa de Cobertura. Octubre 2008. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/norm_trat_colorectal.pdf
2. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol W, Novotny W, Lieberman G, et al. Phase II, Randomized trial comparing Bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:60-65.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
4. Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M, Patel T, Hamm J, Hecht J, et al. Addition of Bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3697-3705.
5. Giantonio B, Catalano P, Meropol N, O'Dwyer P, Mitchell E, Alberts S, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25:1539-44.
6. Saltz L, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-19.
7. Hochster H, Hart L, Ramanathan R, Childs B, Hainsworth J, Cohn A, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523-3529.
8. Therese P, Arbuck S, Eisenhauer E, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, et al. New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205-16.
9. Instituto Nacional de Estadística (INE). Proyecciones de Población. Disponible en <http://www.ine.gub.uy/socio-demograficos/proyecciones2008.asp>
10. Instituto Nacional de Estadística (INE). Uruguay en cifras 2009. Salud. Disponible en <http://www.ine.gub.uy/biblioteca/uruguayencifras2009/04%20Salud.pdf>
11. Grothey A, Sugrue M, Purdie D, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRIT). *J Clin Oncol* 2008; 26:5326-5334.
12. Kozloff M, Yood M, Berlin J, Flynn P, Kabbinavar F, Purdie D, et al. Clinical outcomes associated with Bevacizumab-containing treatment of metastatic

- colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *The Oncologist* 2009; 14:862-70.
13. Saltz L, Lenz HF, Kindler H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, et al. Randomized phase II trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan compared with Cetuximab and Bevacizumab alone in Irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 Study.
 14. Van Cutsem E, Rivera F, Berry, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20:1842-47.
 15. Montagnani F, Migali C, Fiorentine G. Progression-free survival in Bevacizumab-based first-line treatment for patients with colorectal cancer: Is it a really good en point? *J Clin Oncol* 2009; 28:e132-e133.
 16. Cacheux W, Boisserie T, Staudacher L, Vignaux O, Dousset B, Soubrane O et al. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol*. 2008; 19(9):1659-61.
 17. McCormack P, Keam S. Bevacizumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2008; 68:487-506.
 18. Wlch S, Spithoff K, Rumble R, Maround J, and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010; 21:1152-62.
 19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 2.2017 — March 13, 2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
 20. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 10; 26(11):1830-5.
 21. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, Schrader I, Kittel K, Hanusch C, Kreienberg R, Solbach C, Gerber B, Jackisch C, Kunz G, Blohmer JU, Huober J, Hauschild M, Fehm T, Müller BM, Denkert C, Loibl S, Nekljudova V, Untch M; German Breast Group.; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie–Breast Study Groups. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 26; 366(4):299-309.