FONDO NACIONAL DE RECURSOS
Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLO-RECTAL CON BEVACIZUMAB, CETUXIMAB Y PEMBROLIZUMAB

Normativa de Cobertura

Realizada: octubre 2008
Actualizada: octubre 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLO-RECTAL CON BEVACIZUMAB, CETUXIMAB Y PEMBROLIZUMAB.

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 precio, 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.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de las ordenanzas 10/2009, 1961/2022 y 913/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

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

Asesoramiento del equipo técnico:
Prof. Dra. Lucia Delgado: 2008 – 2017
Dra. Isabel Alonso y Dr. Eduardo Lasalvia: 2021 - 2024

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 (2024). *"Tratamiento Sistémico del Cáncer Colo – Rectal con Bevacizumab, Cetuximab y Pembrolizumab. Normativa de cobertura"*. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCION **4**
Cáncer colo-rectal 4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR **5**
Criterios de inclusión para tratamiento de CCR metastásico 5
Criterios de inclusión específicos para uso de Cetuximab 5
Criterios de inclusión específicos para uso de Pembrolizumab 5
Criterios de exclusión para tratamiento de CCR metastásico 6
Criterios de exclusión específicos para Bevacizumab 6
Criterios de exclusión específicos para Pembrolizumab 6
Criterios a ser evaluados en forma individualizada para tratamiento de CCR metastásico 6
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO **7**
A. Bevacizumab 7
B. Cetuximab 7
C. Pembrolizumab 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
Otros estudios sugeridos (no indispensables para la autorización): 9
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS **10**
BIBLIOGRAFIA **12**

INTRODUCCION

Cáncer colo-rectal

El cáncer colo-rectal (CCR) es uno de los tipos más frecuentes de cáncer en todo el mundo.

En nuestro país, ocupa la segunda posición en frecuencia con unos 1812 casos en promedio anualmente. En mujeres es el segundo en incidencia tras el cáncer de mama y en hombres el tercero tras próstata y pulmón. Constituye la segunda causa de muerte oncológica en mujeres y la tercera en hombres. Fallecen alrededor de 1000 personas en nuestro país al año por esta causa.

Para el tratamiento del CCR metastásico se dispone de tres clases de fármacos: agentes quimioterápicos (fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecan), terapias dirigidas contra blancos moleculares tales como inhibidores de la angiogénesis (Bevacizumab), anticuerpos antagonistas del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como el Cetuximab y fármacos anti PD-1 como el Pembrolizumab.

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 (QT) basada en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecan ha demostrado prolongar la sobrevida de pacientes con CCR 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 Cetuximab es un antagonista del receptor de factor del crecimiento epidérmico (EGFR) indicado para tratamiento del CCR metastásico en tumores con sobreexpresión del EGFR y KRAS + NRAS salvaje, en combinación con planes de QT que contengan Iirinotecan. Se une específicamente al EGFR inhibiendo competitivamente la unión del factor de crecimiento epidérmico y otros ligandos.

El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1.

El 12-15 % de todos los CCR se caracterizan por alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y/o deficiencia de reparación de errores (dMMR). En estos pacientes, la inmunoterapia con Pembrolizumab demostró una

disminución del riesgo de progresión de la enfermedad con un mejor perfil de seguridad y de calidad de vida en comparación con Bevacizumab o Cetuximab asociados a QT.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Los fármacos con cobertura del Fondo Nacional de Recursos para el tratamiento del CCR metastásico son:

- **Bevacizumab** en primera o segunda línea, para su uso en combinación con QT. No se incluye en la cobertura su uso en segunda línea luego de progresión a Cetuximab ni a inmunoterapia.
- **Cetuximab** en primera línea para su uso en pacientes con cáncer de colon izquierdo o recto, metastásico, RAS (KRAS y NRAS) no mutado, BRAF no mutado que no hayan recibido tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.
- **Pembrolizumab** en primera línea para pacientes con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y/o deficiencia de reparación de errores (dMMR).

Criterios de inclusión para tratamiento de CCR metastásico

- Diagnóstico anatomopatológico de cáncer colo-rectal.
- Enfermedad diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Performance Status ECOG 0-1.
- Enfermedad medible mediante criterios RECIST 1.1.
- Función hepática, renal, hematológica y crasis en valores aceptables para tratamiento.

Criterios de inclusión específicos para uso de Cetuximab

- Diagnóstico anatomopatológico de cáncer de colon izquierdo o rectal.
- BRAF, KRAS y NRAS no mutado.
- Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.

Criterios de inclusión específicos para uso de Pembrolizumab

- CCR metastásico, MMR deficiente (dMMR) o con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H).

- Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad metastásica.

Criterios de exclusión para tratamiento de CCR metastásico

- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga–dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Embarazo y lactancia.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.

Criterios de exclusión específicos para Bevacizumab

- Pacientes portadores de hipertensión arterial o enfermedad cardiovascular clínicamente significativa no controladas.
- Síndrome nefrótico, proteinuria significativa (mayor o igual a 500 mg/24 hs) y/o deterioro significativo de la función renal.

Criterios de exclusión específicos para Pembrolizumab

- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.
- Infección activa por VIH, VHB, VHC.

Criterios a ser evaluados en forma individualizada para tratamiento de CCR metastásico

- ECOG 2.
- **En caso de Bevacizumab:** síndrome hemorragíparo, anticoagulación o antiagregación.
- **En caso de Pembrolizumab:**
    - enfermedad autoinmune con requerimiento de tratamiento inmunosupresor sistémico.
    - pacientes que recibieron tratamiento con Pembrolizumab 35 ciclos y no presentaron progresión de la enfermedad, durante al menos 6 meses luego de haber completado el mismo.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

A. Bevacizumab

- Se aceptará el Bevacizumab asociado a los siguientes esquemas: FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, IFL. XELIRI, Capecitabine, Irinotecan.
- **Esquema de administración:**
  - 5 mg/kg, en planes cada 15 días.
  - 7.5 mg/kg, en planes cada 21días.

B. Cetuximab

- Se aceptará el Cetuximab únicamente asociado a plan que contenga Irinotecan.
- **Esquema de administración:**
  - Dosis inicial de 400 mg/m2, seguida de dosis semanales de 250 mg/m2.
  - Dosis inicial de 400 mg/m2, seguida de dosis semanales de 250 mg/m2 en ciclos de 28 días con 21 día de tratamiento (una semana de descanso).
  - Dosis de 500 mg/m2 cada dos semanas.

C. Pembrolizumab

- Dosis de 200 mg i.v cada tres semanas por 35 ciclos.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico.

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:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/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:

- 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.
- 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.
- Creatininemia.
- Examen de orina, en caso de tener proteinuria debe realizarse estudio en orina de 24 horas o índice proteinuria/creatininuria.
- Determinación BRAF, KRAS y NRAS para uso de Cetuximab.
- Ionograma con Magnesio para uso de Cetuximab.
- Estudio de detección de inestabilidad de microsatélites o de deficiencia de mismatch repair (dMMR) por método validado, para uso de Pembrolizumab.
- Serología VIH, VHB, VHC para uso de Pembrolizumab.

Otros estudios sugeridos (no indispensables para la autorización):

- TSH y despistaje de tuberculosis para uso de Pembrolizumab.
- Vacunación según pautas de MSP para grupos de riesgo.

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

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**.

El control clínico y paraclínico para identificar posibles efectos adversos del tratamiento es de responsabilidad de la institución y del médico tratante. En caso de presentar efectos adversos o complicaciones derivadas del tratamiento estos deberán ser reportados con la solicitud de dosis posterior. En caso de requerir un ajuste de dosis deberán señalar el mismo en formulario de DPP aclarando motivo.

La evaluación de respuesta al tratamiento se realizará en forma trimestral según los criterios RECIST. En aquellos pacientes que se mantengan con enfermedad estable por un período prolongado podrá considerarse caso a caso espaciar los estudios de imagen, realizando el seguimiento con marcadores tumorales.

Pacientes con Bevacizumab:

Criterios de rotación de QT asociada

- Ante una primera progresión lesional bajo tratamiento con Bevacizumab puede rotarse QT y mantener tratamiento con Bevacizumab.

Criterios de suspensión del tratamiento

- La progresión lesional bajo tratamiento con Bevacizumab una vez modificada la QT asociada, o la intolerancia al mismo, son criterios de suspensión del tratamiento.

Pacientes con Cetuximab:

Criterios de suspensión del tratamiento

- La progresión lesional bajo tratamiento o la intolerancia al mismo, son criterios de suspensión de tratamiento.

Pacientes con Pembrolizumab:

Criterios de suspensión del tratamiento

- El tratamiento se mantendrá por 35 ciclos.
- La progresión lesional bajo tratamiento o la intolerancia al mismo, son criterios de suspensión de tratamiento.

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 Cin 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 afficacy 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. Therase 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. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Actualización agosto 2023. Comisión honoraria de lucha contra el cáncer.
10. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Pembrolizumab en 1ª línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad microsatelital. IRETS 2024-014. Montevideo, Uruguay; 2024.

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 (BRITE). 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. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability–high advanced colorectal cancer. N Engl J Med [Internet]. 2020;383(23):2207–18. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2017699

21. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer

(KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022 May;23(5):659-670. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8.

22. Instituto Nacional de Salud (Perú). Cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico de localización izquierda y genes RAS no mutados. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, enero de 2021. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida Nº 01-2021.

23. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency. 2021. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta709/resources/pembrolizumab-for-untreated-metastatic-colorectal-cancer-with-high-microsatellite-instability-or-mismatch-repair-deficiency-pdf-82611081504709