

# TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLO-RECTAL CON BEVACIZUMAB Y CETUXIMAB

Normativa de Cobertura

**Realizada:** octubre 2008

**Última actualización:** diciembre 2022

## **FNR – Normativa de Cobertura**

### TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLO-RECTAL CON BEVACIZUMAB Y CETUXIMAB

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://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](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

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

#### **Asesoramiento del equipo Técnico:**

Prof. Dra. Lucia 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 (2022). *“Tratamiento Sistémico del Cáncer Colo – Rectal con Bevacizumab y Cetuximab. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) – Normativas.

## Contenido

<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>4</b>
Cáncer colo-rectal.....	4
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR .....</b>	<b>5</b>
Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes: .....	5
Criterios de inclusión para tratamiento con Bevacizumab.....	5
Criterios de inclusión para tratamiento con Cetuximab.....	5
Criterios de exclusión para Bevacizumab y Cetuximab .....	5
Criterios de exclusión para Bevacizumab .....	6
Criterio a ser discutido en forma individualizada .....	6
Criterios de exclusión para tratamiento con Cetuximab .....	6
<b>PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO .....</b>	<b>7</b>
Quimioterapia para cáncer colo-rectal avanzado.....	7
Esquema de administración del Bevacizumab:.....	7
Esquema de administración Cetuximab .....	7
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS .....</b>	<b>8</b>
Requisitos del trámite de autorización .....	8
Ingreso de la solicitud .....	8
Historia Clínica.....	8
Paraclínica necesaria para la autorización.....	8
<b>SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS .....</b>	<b>10</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>11</b>

## INTRODUCCION

### 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 agentes quimioterápicos y de terapias dirigidas contra blancos moleculares tales como el Bevacizumab y Cetuximab, han 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 Cetuximab es un antagonista del receptor de factor del crecimiento epidérmico (EGFR) indicado para tratamiento del cáncer colorrectal metastático en tumores con sobreexpresión del EGFR y KRAS + NRAS salvaje, en combinación con planes de QT que contengan Irinotecan.

Cetuximab se une específicamente al EGFR inhibiendo competitivamente la unión del factor de crecimiento epidérmico y otros ligandos.

La incidencia de reacciones adversas es frecuente aproximadamente 60%. La mayoría son leves -moderadas y un 25 % son severas (Grado III – IV). Las más comunes rash, prurito, cambios en las uñas, cefalea y diarrea.

### **El tratamiento con cobertura del Fondo Nacional de Recursos contempla el uso de:**

- **Bevacizumab** en primera o segunda línea, para su uso en combinación con poliquimioterapia como tratamiento del cáncer colorrectal metastático.

- **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.

## INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

### Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

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

### Criterios de inclusión para tratamiento con Bevacizumab

- 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 inclusión para tratamiento con Cetuximab

- Diagnóstico anatomopatológico de cáncer de colon izquierdo o rectal.
- Enfermedad diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- KRAS y NRAS no mutado.
- BRAF no mutado.
- Sin tratamiento sistémico previo.
- 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 para Bevacizumab y Cetuximab

- Paciente con enfermedad avanzada resecable sin evidencia de enfermedad activa luego de realizada metastasectomía.

- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.
- 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.

### **Criterios de exclusión para Bevacizumab**

- 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.

### **Criterio a ser discutido en forma individualizada**

- Paciente con Síndrome hemorrágico, anticoagulación terapéutica o ingesta crónica de ácido acetil salicílico.

### **Criterios de exclusión para tratamiento con Cetuximab**

- Haber recibido tratamiento sistémico previo
- Cáncer de colon derecho
- KRAS y NRAS mutado
- BRAF mutado

## 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.
- Se aceptará el Cetuximab asociado a FOLFIRI o Irinotecan.

#### FOLFOX

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

#### XELOX

- XEL – capecitabina
- OX - oxaliplatino

#### XELIRI

- XEL – capecitabine
- . IRI – Irinotecan.

#### FOLFIRI

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

#### IFL

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

### Esquema de administración del Bevacizumab:

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

### Esquema de administración Cetuximab

- Dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguida de dosis semanales de 250 mg/m<sup>2</sup>.
- Dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguida de dosis semanales de 250 mg/m<sup>2</sup> en ciclos de 28 días con 21 día de tratamiento (una semana de descanso)
- Dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas



## 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 exista 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 (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](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 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.
- Determinación BRAF, KRAS y NRAS para uso de Cetuximab.
- Ionograma con Magnesio para uso de Cetuximab

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**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

La evaluación de respuesta al tratamiento se realizará en forma trimestral. La misma se realizará según los criterios RECIST.

### **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 con Cetuximab o la intolerancia al mismo, son criterio 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](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, Sgrue 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 end 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. Welch 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](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.

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 N° 01-2021.

23 Informe de Posicionamiento Terapéutico de trifluridina/ tipiracil hidrocloreto (Lonsurf®) en cáncer colorrectal. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trifluridina-Lonsurf-cancer-colorrectal.pdf>

24 Cremolini, Rossini, Martinelli et al. Trifluridine/Tipiracil: A Real-Life Multicenter Register *The Oncologist* 2018;23:1178–1187