



Región de Murcia  
Consejería de Salud



**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL USO  
DE NUEVOS FÁRMACOS EN EL  
TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL  
METASTÁSICO.**

**Versión 2.0/022018**

Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos (GTMO)

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica  
Consejería de Salud - Región de Murcia  
16 de febrero de 2018

**Código: CRFT/DOC/CCR/2.0/022018**

## **Índice**

---

<b>1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS-CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO .....</b>	<b>3</b>
<b>2. ABREVIATURAS.....</b>	<b>5</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS .....	6
3.2. CÁNCER COLORRECTAL .....	8
<b>4. FÁRMACOS DE ALTO ÍNDICE DE IMPACTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO .....</b>	<b>13</b>
4.1. AFLIBERCEPT .....	13
4.2. BEVACIZUMAB .....	14
4.3. CETUXIMAB .....	16
4.4. PANITUMUMAB .....	18
4.5. REGORAFENIB.....	19
4.6. TRIFLURIDINA/TIPIRACILO .....	21
<b>5. ANEXO .....</b>	<b>23</b>
<b>6. MARCO LEGAL .....</b>	<b>24</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>

## **1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos-Cáncer colorrectal metastásico**

---

### **Presidenta de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica**

---

#### **Dña. M<sup>a</sup> Teresa Martínez Ros**

Directora General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

### **Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica**

---

#### **D. Roque Martínez Escandell**

Director General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

#### **D. Casimiro Jiménez Guillén**

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

### **Coordinadoras del Grupo de Trabajo**

---

#### **Dña. M<sup>a</sup> Ángeles Carlos Chillerón**

Farmacéutica. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud (Murcia).

#### **Dña. Elvira Navarro Pino**

Médico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud (Murcia).

### **Miembros del Grupo de Trabajo**

---

#### **D. José Luís Alonso Romero**

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

#### **D. Juan Domingo Alonso Lajara**

Médico Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

#### **Dña. Ana Aranda García**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud (Murcia).

**D. Francisco de Asís Ayala de la Peña**

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe de Sección. Servicio de Oncohematología. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

**Dña. Teresa García García**

Médico. Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer (Murcia).

**Dña. Josefa León Villar**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

**D. Francisco José Martínez Cánovas**

Farmacéutico. Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Consejería de Salud (Murcia).

**Dña. M<sup>a</sup> Carmen Mira Sirvent**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena-Murcia).

**Dña. Paola Pimentel Cáceres**

Médico Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena-Murcia).

**Dña. María Amelia de la Rubia Nieto**

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa del Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

## **2. Abreviaturas**

---

**AJJ:** American Joint Committee on Cancer

**CCR:** Cáncer colorrectal

**CCRM:** Cáncer colorrectal metastásico

**CHMP:** Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)

**CIEMPS:** Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios

**CRFT:** Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

**ECOG:** Escala de medida de calidad de vida (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

**EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (*Human Epithelial Growth Factor Receptor*)

**EMA:** Agencia Europea del Medicamento (*European Medicine Agency*)

**EPAR:** Informe Público Europeo de Evaluación de Medicamentos (*European Public Assessment Report*)

**ESMO:** European Society of Medical Oncology

**FOLFIRI:** Irinotecán, fluorouracilo y ácido folínico

**FOLFOX:** Oxaliplatino, fluorouracilo y ácido folínico.

**GTMO:** Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos

**HCUVA:** Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

**HGUMM:** Hospital General Universitario Morales Meseguer

**HGUSL:** Hospital General Universitario Santa Lucía

**KRAS:** Uno de los protooncogenes de la familia RAS (*Rat Sarcoma*) junto con H-RAS (*Harvey Rat Sarcoma*) y N-RAS (neuroblastoma-ras) (*Kirsten Rat Sarcoma*)

**QT:** Quimioterapia

**PS:** Estatus funcional (*Performance Status*)

**RAS:** Familia de protooncogenes y proteínas homólogas (*Rat Sarcoma Gen*)

**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica

**SG:** Supervivencia global

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**SMS:** Servicio Murciano de Salud

**TNM:** Tumor-Ganglios-Metástasis (*Tumor-Node-Metastases*)

**VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

### **3. Introducción**

---

#### **3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS**

Según lo establecido en el artículo 3 de la *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Salud, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica* [en adelante, la Comisión (CRFT)], dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias públicas, al objeto de promover una correcta utilización de medicamentos y establecer una política común de medicamentos.
- Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- Autorizar la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*.
- Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.

De acuerdo con el artículo 6 de la mencionada *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Salud*, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos.

El **Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos (GTMO)** se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de nuevos medicamentos en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) en los hospitales

de la Región de Murcia, así como de elaborar un documento de consenso sobre el uso de estos medicamentos en dichos hospitales.

Además, el GTMO-CCR debe establecer los criterios adecuados para realizar el seguimiento de los tratamientos empleados, lo que implica establecer indicadores para medir los resultados obtenidos tras el tratamiento.

En el caso concreto de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con los medicamentos incluidos en este documento de consenso, el indicador que se evaluará será la **supervivencia libre de progresión (SLP)** hasta siguiente línea de tratamiento. Para ello, se registrarán las siguientes variables:

- Fecha de la primera administración del medicamento oncológico en cada línea de tratamiento.
- Fecha del cese del ciclo de cada línea de tratamiento.
- Motivo del cese de tratamiento oncológico por:
  - Toxicidad
  - Progresión
  - *Exitus*
  - ECOG

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice, como herramienta de trabajo, un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con medicamentos de alto índice de impacto y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances.

En su elaboración han participado especialistas de los Servicios de Farmacia y de Oncología Médica de los siguientes hospitales de la Región de Murcia: *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca; Hospital General*

Universitario Morales Meseguer y Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena), así como técnicos de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Salud) y personal del Servicio Murciano de Salud (SMS).

En este sentido, y siguiendo las directrices contenidas en los Anexos I y II del Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica, el GTMO ha elaborado el presente **Documento de consenso sobre el uso de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico**.

La actualización de este documento de consenso está previsto que se realice anualmente, salvo que aparezcan nuevos conocimientos científicos relevantes o en caso de que se comercialicen nuevos medicamentos o se modifiquen las indicaciones terapéuticas de los mismos, lo que obligará a realizar dicha actualización antes de esa fecha.

## 3.2. CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más prevalente a nivel mundial (10-15% de todos los cánceres) y uno de los más frecuentes en los países occidentales. En Europa, el cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más frecuente, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 46,3 casos por cada 100000 habitantes con datos del año 2012 (Ferlay J et al, 2013). En España, dicha tasa oscila entre 45-65 nuevos casos por cada 100000 habitantes para hombres, y 24-36 casos por cada 100000 habitantes para mujeres. En el año 2015, en España se diagnosticaron 41441 nuevos casos de CCR. En el año 2013 se estimó que la incidencia anual de cáncer colorrectal en la Región de Murcia, era de 30,4 casos nuevos por cada 100000 habitantes/año, lo que representa el 15% de los tumores malignos (Globocan, 2012).

La mortalidad ajustada por edad oscila entre 17-26/100000 habitantes y 8-12/100000 habitantes, para hombres y mujeres, respectivamente (Ferlay J et al, 2013; Globocan, 2012; Sánchez MJ et al, 2010). La mayoría de los pacientes con CCR son mayores de 60 años en el momento del diagnóstico, siendo infrecuente que se diagnostique en menores de 40 años. Aproximadamente un 30% se diagnostica ya con metástasis y un 20% de los diagnosticados en fase



localizada presenta una recaída metastásica en la evolución. La incidencia de CCR ha experimentado un ascenso paulatino en los últimos 25 años en la Región de Murcia, con el mayor incremento observado en hombres, que ha triplicado las tasas desde 1983 a 2007 (*Chirlaque et al, 2013*).

El CCR se produce como consecuencia de un crecimiento incontrolado de las células del colon y/o el recto, pudiéndose originar en cada una de las tres capas (mucosa, muscular y serosa), siendo el adenocarcinoma el tipo histológico más frecuentemente encontrado (90-95%).

Alrededor de un 65-85% de los tumores de colon y recto se producen de forma esporádica y en el 10-30% restante existen antecedentes familiares.

Se han identificado algunos factores de riesgo relacionados con una mayor probabilidad de desarrollar CCR, como son: la alimentación; la obesidad; el sedentarismo; el tabaquismo; la edad; los antecedentes de pólipos colorrectales o de enfermedad inflamatoria intestinal y los antecedentes familiares de CCR, entre otros. A nivel histológico, el adenocarcinoma es el tipo más frecuente, llegando incluso a representar cerca del 95% de los CCR. Con respecto al estadio, se estima que, en el momento del diagnóstico inicial, entre un 20-25% de los pacientes son diagnosticados con CCR metastásico, y que un 20-25% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis durante el tratamiento (*Schmoll HJ et al, 2012; Van Cutsem E et al, 2010*).

Con el programa de cribado del CCR en la Región de Murcia, implantado desde el año 2005, se realiza una prevención primaria (se eliminan pólipos evitando su posible degeneración en cáncer) y secundaria (se logra un diagnóstico precoz con elevadas posibilidades de curación), hecho fundamental para disminuir la mortalidad.

En pacientes con CCR, la estadificación es fundamental, no sólo para estimar el pronóstico, sino también para definir las distintas alternativas terapéuticas. El sistema de clasificación por etapas del cáncer colorrectal es el que proviene del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* que ha establecido el sistema de estadificación tumor-nódulo-metástasis (TNM) y también utiliza la clasificación de Dukes modificada (Astler-Coller).

Entre los mecanismos biológicos responsables del CCR se encuentra el *Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR)*, que se expresa en un 75%-85% de los CCR. La sobreexpresión de este receptor confiere un peor pronóstico.

La mutación de RAS se asocia a una activación constitutiva de esta vía de señalización intracelular, la cual confiere resistencia a los tratamientos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR. La frecuencia de mutaciones de RAS es aproximadamente de un 35-40% de los CCR. Está demostrado que los pacientes con mutaciones del gen RAS (que codifica la proteína del mismo nombre, parte de una importante vía de señalización intracelular que conduce a la proliferación celular) no responden en absoluto al tratamiento con inhibidores de EGFR, por lo que estos fármacos no están indicados en pacientes con tumores RAS mutados.

En la elección de tratamiento en pacientes con CCR influyen varios factores, como son: el estado general del paciente; enfermedades concomitantes; estadio y tipo de tumor; tolerancia al tratamiento y factores pronósticos del paciente. Además, en caso de pacientes con CCR en estadios avanzados, son de especial importancia: el estado funcional; el tipo de metástasis y la presencia de determinadas mutaciones (*IPT AEMPS, 2016*).

Las pautas de tratamiento se basan en el estadio de la enfermedad según la clasificación TNM (*Sobin LH et al, 2009*). En los pacientes con estadio IV (M1), el tratamiento consiste en diferentes abordajes en función de la resecabilidad del tumor primario y de las metástasis identificadas. Desde un punto de vista paliativo, la cirugía, el tratamiento farmacológico y la radioterapia son también opciones a considerar. De manera resumida, entre las opciones farmacológicas, el tratamiento quimioterápico para el CCR metastásico (CCRM) se basa en la combinación de una fluoropirimidina (5FU) con ácido folínico (LV) y oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecán (FOLFIRI). La opción de capecitabina junto con oxaliplatino (XELOX) es utilizada en determinadas situaciones.

A lo largo de estos últimos años, se han autorizado varios medicamentos biológicos que pueden ser administrados en combinación con los esquemas de quimioterapia estándar o en monoterapia en algunos casos. Cetuximab está autorizado en pacientes con RAS no mutado en combinación con quimioterapia

basada en irinotecán, en primera línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI y en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán (Ficha técnica de Erbitux®). Panitumumab está autorizado en primera línea en pacientes con RAS no mutado en combinación con FOLFOX, en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán) y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (Ficha técnica de Vectibix®). Bevacizumab está autorizado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto (Ficha técnica de Avastin®). Aflibercept, en combinación con FOLFIRI está autorizado en pacientes con CCRm, que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino (Ficha técnica de Zaltrap®). Regorafenib está autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CCRm que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichos tratamientos (fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR) (Ficha técnica de Stivarga®). Trifluridina-tipiracilo está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR (Ficha técnica de Lonsurf®).

Los fármacos de alto impacto se utilizan actualmente en la enfermedad metastásica, y por eso en este documento nos hemos centrado en esta situación. El tratamiento habitual consta de una combinación de quimioterapia (oxaliplatino + 5FU + ácido folínico = FOLFOX, o bien irinotecan + 5FU + ácido folínico = FOLFIRI), a la que se le puede añadir un tratamiento biológico anti-diana (antiangiogénico, como bevacizumab o aflibercept; y anti EGFR, como cetuximab o panitumumab).

### **Estrategia de tratamiento del CCR metastásico**

Las *guías de tratamiento de ESMO 2012* para el cáncer colorrectal metastásico establecen una división de los pacientes en grupos, según la

presentación de la enfermedad y el objetivo del tratamiento, división que se mantiene en las *Guías de práctica clínica 2014 (ESMO, 2014)*:

0. Enfermedad metastásica resecable de entrada
1. Enfermedad metastásica potencialmente resecable con intención curativa
2. Enfermedad diseminada muy improbablemente resecable pero candidata a tratamiento intensivo
3. Enfermedad diseminada irresecable/no candidata a tratamiento intensivo

Los sucesivos consensos de la Sociedades Europea y Española de Oncología Médica (ESMO y SEOM) recuerdan la importancia de mantener un *continuum* terapéutico, pues *“la supervivencia es mayor cuando los pacientes se exponen a todos los citotóxicos disponibles, y es probable que este concepto se pueda extrapolar a los fármacos biológicos antidiaria”*.

El consenso ESMO 2016 define tres grupos de pacientes: los no candidatos a tratamiento antineoplásico por mal estado general o comorbilidad (“unfit”) deben ser tratados de forma sintomática paliativa; los otros dos grupos están constituidos por pacientes “fit” (candidatos a tratamiento antineoplásico), y a su vez se dividen en dos grupos: *GRUPO 1*: pacientes que por la presentación clínica son tratados de forma más intensiva con el objetivo de conseguir respuesta y resección de metástasis (potencialmente operables,), o bien pacientes no operables pero con elevada carga tumoral y afectación clínica, que precisan una respuesta y control sintomático rápidos; *GRUPO 2*: pacientes no operables, asintomáticos o con baja carga tumoral, en los que no es tan necesaria una respuesta rápida. Dentro de estos grupos, se ofrecen recomendaciones de primera y sucesivas líneas de tratamiento (*ESMO, 2016*).

En los últimos años, además, se viene definiendo el papel pronóstico de la lateralidad tumoral (colon derecho/colon izquierdo) y el supuesto beneficio en supervivencia -controvertido- de los inhibidores de EGFR en los tumores de colon izquierdo RAS mutados, así como el mal pronóstico que confieren las mutaciones de BRAF.

Otro dato que está adquiriendo importancia es el potencial beneficio de la inmunoterapia en los tumores con inestabilidad de microsatélites.

## 4. Fármacos de alto índice de impacto en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

### 4.1. AFLIBERCEPT

#### 4.1.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Zaltrap® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial 4 ml	Sanofi Aventis Groupe	Uso hospitalario Con receta
Zaltrap® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial 8 ml	Sanofi Aventis Groupe	Uso hospitalario Con receta

#### 4.1.2. Indicaciones según ficha técnica de Zaltrap®:

Zaltrap®, en combinación con quimioterapia con irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI), está indicado en adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM), que es resistente a, o ha progresado después de, un régimen con oxaliplatino.

#### 4.1.3. Recomendaciones del GTMO:

- *Se utilizara AFLIBERCEPT en segunda línea de tratamiento de CCRm en pacientes que hayan progresado a un régimen que contenga oxaliplatino, con la siguiente característica:*
  - *ECOG 0-1.*
- *Esquema concreto del tratamiento: AFLIBERCEPT 4 mg/kg de peso, en combinación con FOLFIRI cada dos semanas.*

***Clasificación: Categoría: D1: Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas.***

## 4.2. BEVACIZUMAB

### 4.2.1 Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Avastin® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial 4 ml	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta
Avastin® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial 16 ml	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta

### Indicaciones según ficha técnica de Avastin®:

- Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), ver sección 5.1.
- Bevacizumab está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Avastin® en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2, ver sección 5.1
- Bevacizumab está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.
- Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

- Bevacizumab está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.
- Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.
- Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.
- Bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.
- Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

#### **4.2.2 Recomendaciones del GTMO:**

- *Se utilizará bevacizumab en pacientes con cáncer CCRm, a dosis no superiores a 5 mg/kg/14 días ó 7.5 mg/kg/21 días, hasta progresión tumoral, en las siguientes situaciones:*
- *En primera línea de tratamiento de CCRm asociado a QT (recomendación preferente, con respecto a panitumumab y cetuximab, en colon derecho, independientemente del estado mutacional RAS, al no existir diferencias de eficacia en pacientes RAS nativo y ser más coste-efectivo a las dosis recomendadas; y en colon izquierdo con RAS mutado).*
  - *BEVACIZUMAB + FOLFOX (preferente) o FOLFIRI en primera línea*

- *BEVACIZUMAB + FLUOROPIRIMIDINAS en pacientes que no puedan recibir quimioterapia estándar basada en oxaliplatino ni en irinotecán.*
- *En segunda línea de tratamiento de CCRm asociado a quimioterapia, independientemente del estado mutacional RAS. En caso de tratamiento previo con bevacizumab, puede mantenerse siempre que la progresión tenga lugar más de 3 meses después de finalizar bevacizumab. En caso contrario, se debe utilizar otro angiogénico (aflibercept, dentro de las condiciones de uso) o quimioterapia solo.*

**Clasificación: Categoría D1: Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas.**

### 4.3. CETUXIMAB

#### 4.3.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Erbix <sup>®</sup> 5 mg/ml solución para perfusión, 1 vial 20 ml	Merck KGAA	Uso hospitalario Con receta

#### 4.3.2. Indicaciones según ficha técnica de Erbitux<sup>®</sup>:

- Erbitux<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo.
  - En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
  - En primera línea en combinación con FOLFOX.
  - En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.
- Erbitux<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.
  - En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
  - En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica.



### **4.3.3. Recomendaciones del GTMO:**

- *En primera línea de tratamiento:*
  - *Recomendación preferente en el tratamiento del cáncer de colon izquierdo con RAS nativo.*
  - *Se restringe el uso de cetuximab, en primera línea de tratamiento, en colon derecho RAS nativo, a los siguientes casos:*
    - *Contraindicación a bevacizumab.*
    - *Necesidad de cirugía próxima.*
    - *Necesidad de respuesta rápida al tratamiento.*
    - *Tumor primario no resecado.*
- *En segunda y sucesivas líneas de tratamiento:*
  - *En pacientes con RAS nativo en combinación con quimioterapia (FOLFOX/FOLFIRI) que no hayan recibido previamente un fármaco anti-EGFR y en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.*
- *La elección entre cetuximab o panitumumab se realizará según criterio médico y de eficiencia.*

**Clasificación: Categoría D1: Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas.**

## 4.4. PANITUMUMAB

### 4.4.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Vectibix® 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial 5 ml	Amgen Europe B.V.	Uso hospitalario Con receta
Vectibix® 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial 20 ml	Amgen Europe B.V.	Uso hospitalario Con receta

### 4.4.2. Indicaciones según ficha técnica de Vectibix®:

- Vectibix® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) con *RAS* no mutado (*wild-type*):
  - En primera línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI.
  - En segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán).
  - En monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

### 4.4.3. Recomendaciones del GTMO:

- *En primera línea de tratamiento:*
  - *Recomendación preferente en el tratamiento del cáncer de colon izquierdo con RAS nativo.*
  - *Se restringe el uso de panitumumab, en primera línea de tratamiento, en colon derecho RAS nativo, a los siguientes casos:*
    - *Contraindicación a bevacizumab.*
    - *Necesidad de cirugía próxima.*
    - *Necesidad de respuesta rápida al tratamiento.*
    - *Tumor primario no reseado.*
    - *Reacción alérgica a cetuximab o en aquellos pacientes en los que no se pueda asumir el riesgo de reacción alérgica.*

- *En segunda y sucesivas líneas de tratamiento:*
  - *En pacientes con RAS nativo en combinación con quimioterapia (FOLFOX/FOLFIRI) que no hayan recibido previamente un fármaco anti-EGFR y en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.*
- *La elección entre panitumumab o cetuximab se realizará según criterio médico y de eficiencia.*

***Clasificación: Categoría D1: Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas.***

## 4.5. REGORAFENIB

### 4.5.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Stivarga® 40 mg comprimidos recubiertos con película, 84 comprimidos	Bayer Pharma AG	Diagnóstico hospitalario Con receta

### 4.5.2. Indicaciones según ficha técnica de Stivarga®:

Stivarga® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con:

- Cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR (ver sección 5.1).
- Tumores del estroma gastrointestinal (gastrointestinal stromal tumors, GIST) irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo.
- Carcinoma hepatocelular (CHC) que hayan sido previamente tratados con sorafenib.

### 4.5.3. Recomendaciones del GTMO:

- Se ajustará a lo establecido en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de regorafenib (Stivarga®) en cáncer colorrectal (PT/V1/04032015).
- Se utilizará regorafenib en pacientes de alta y moderada probabilidad de beneficio, según los criterios del estudio REBACCA (Tabla 1. Score FAS-CORRECT para uso de regorafenib). [Adenis A. et al. Survival, safety and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer 2016; 16: 412].
- En tercera línea de tratamiento se utilizará en pacientes con ECOG 0-1.

**Tabla 1. Score FAS-CORRECT para uso de regorafenib (Modificado de: Adenis et al. BMC Cancer 2016, 16:412).**

<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>METÁSTASIS HEPÁTICAS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No</li> <li>▪ Sí</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0</li> <li>▪ +1</li> </ul>
<b>TIEMPO DESDE METÁSTASIS A INICIO DE REGORAFENIB:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;18 meses</li> <li>▪ &gt;18 meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0</li> <li>▪ +1</li> </ul>
<b>Nº LOCALIZACIONES DE METÁSTASIS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt;3</li> <li>▪ &gt;=3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0</li> <li>▪ +1</li> </ul>
<b>ECOG:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0</li> <li>▪ 1</li> <li>▪ &gt;=2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0</li> <li>▪ +1</li> </ul> <p>(No se calculó la puntuación por el escaso número de pacientes en este grupo).</p>
<b>Score 0-1:</b> "High": alta probabilidad de beneficio.	Mediana de SG: 8,7 meses; 64% vivos a 6 meses.
<b>Score 2:</b> "Moderate": moderada probabilidad de beneficio.	Mediana de SG: 5,5 meses; 46% vivos a 6 meses.
<b>Score 3:</b> "Low": baja probabilidad de beneficio.	Mediana de SG: 3,4 meses; 35% vivos a 6 meses.

***Clasificación: Categoría D1: Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas.***

## 4.6. TRIFLURIDINA/TIPIRACILO

### 4.6.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Lonsurf® 15 mg/6.14 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos	LES Laboratories Servier	Diagnóstico hospitalario Con receta
Lonsurf® 15 mg/6.14 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos	LES Laboratories Servier	Diagnóstico hospitalario Con receta
Lonsurf® 20 mg/8.19 mg comprimidos recubiertos con película, 20 comprimidos	LES Laboratories Servier	Diagnóstico hospitalario Con receta
Lonsurf® 20 mg/8.19 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comprimidos	LES Laboratories Servier	Diagnóstico hospitalario Con receta

### 4.6.2. Indicaciones según ficha técnica de Lonsurf®:

Lonsurf® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

### 4.6.3. Recomendaciones del GTMO:

- *Se ajustará a lo establecido en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de trifluridina/tipiracil hidrocloreto (Lonsurf®) en cáncer colorrectal (IPT. 58/2016.V1).*

- En tercera línea de tratamiento se utilizará trifluridina/tipiracil hidrocloreuro cuando no esté indicado regorafenib y en pacientes con ECOG 0-1.
- En cuarta línea de tratamiento y sucesivas, tras tratamiento con regorafenib.

**Clasificación: Categoría D1: Inclusión en la GFT con recomendaciones específicas.**

## 5. Anexo. Resumen de las recomendaciones de tratamiento del GTMO-CCRM

	<b>RAS MUTADO</b>	<b>RAS NATIVO</b>	
	<b>COLON DERECHO E IZQUIERDO</b>	<b>COLON DERECHO</b>	<b>COLON IZQUIERDO</b>
<b>1ª LÍNEA</b> QT +/- M. BIOLÓGICOS	▪ <b>BEVACIZUMAB</b>	▪ Preferente: <b>BEVACIZUMAB</b> ▪ Excepciones: <b>ANTI-EGFR</b>	▪ Preferente: <b>ANTI-EGFR</b> ▪ Excepciones: <b>BEVACIZUMAB</b>
<b>2ª LÍNEA:</b> Cambio de QT +/- M. BIOLÓGICOS	▪ <b>AFLIBERCEPT</b> (+ FOLFIRI, si 1ª línea con OXALIPLATINO). ▪ <b>BEVACIZUMAB</b> (si BEVACIZUMAB previo, progresión >3 meses tras finalizar).	▪ <b>ANTI-EGFR</b> ▪ <b>BEVACIZUMAB</b> (si BEVACIZUMAB previo, progresión >3 meses tras finalizar).	▪ <b>BEVACIZUMAB</b> (si BEVACIZUMAB previo, progresión >3 meses tras finalizar). ▪ <b>ANTI-EGFR</b>
<b>3ª LÍNEA</b>	▪ <b>REGORAFENIB*</b> ▪ <b>TRIFLURIDINA-TIPIRACILO*</b> Si contraindicación a regorafenib.	▪ Cambio de QT + ▪ <b>ANTI-EGFR</b> ▪ <b>BEVACIZUMAB</b> ▪ <b>REGORAFENIB*</b> ▪ <b>TRIFLURIDINA-TIPIRACILO*</b> Si contraindicación a regorafenib.	▪ Cambio de QT + ▪ <b>ANTI-EGFR</b> ▪ <b>BEVACIZUMAB</b> ▪ <b>REGORAFENIB*</b> ▪ <b>TRIFLURIDINA-TIPIRACILO*</b> Si contraindicación a regorafenib.
<b>4ª LÍNEA</b>	▪ <b>TRIFLURIDINA-TIPIRACILO*</b>	▪ <b>TRIFLURIDINA-TIPIRACILO*</b>	▪ <b>TRIFLURIDINA-TIPIRACILO*</b>

\* En pacientes con alta o moderada probabilidad de respuesta según FAS-CORRECT.

## **6. Marco Legal**

---

- *Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 155, de 6 de julio de 2016).*
- *Corrección de error de la Orden de 21 de junio de 2016 de la Consejería de Sanidad, por la que se regula la composición, organización y funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 164, de 16 de julio de 2016).*
- *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE nº 177, de 25 de julio de 2015).*
- *Resolución del Director Gerente del Servicio Murciano de Salud por la que se publica el acuerdo del Consejo de Administración del Servicio Murciano de Salud por el que se aprueba el Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (BORM nº 90, de 21 de abril de 2014).*
- *Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (BOE nº 98, de 24 de abril de 2012).*



## **7. Referencias bibliográficas**

---

- Adenis A. et al. *Survival, safety and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program.* BMC Cancer 2016; 16: 412.
- Casado Sáenz E, Feliu J, Gomez España MA, Sánchez Gastaldo A, García V Carbonero R. *SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced colorectal cancer 2013.* Clin Transl Oncol 2013, 15: 996-1003.
- Chirlaque MD, y colaboradores. *Cáncer de colon y recto. Situación en la Región de Murcia. Estudio del periodo 1983-2007.* Murcia. Consejería de Sanidad y política Social, 2013. Informes epidemiológicos 5/2013.
- *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making.* H.J. Schmoll et al. Annals of Oncology 23: 2479–2516, 2012.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012.* Eur J Cancer. 2013; 49(6):1374-403.
- *Ficha técnica de Avastin®.* Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Consultado: diciembre 2017).
- *Ficha técnica de Erbitux®.* Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Consultado: diciembre 2017).
- *Ficha técnica de Lonsurf®.* Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Consultado: diciembre 2017).
- *Ficha técnica de Stivarga®.* Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Consultado: diciembre 2017).

- *Ficha técnica de Vectivix®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Consultado: diciembre 2017).*
- *Ficha técnica de Zaltrap®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (Consultado: diciembre 2017).*
- *Globocan 2012. International Agency for cancer Research (IARC). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012.*
- *Globocan 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. (consultado: enero, 2018).*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de regorafenib (Stivarga®) en cáncer colorrectal. PT/V1/04032015. Fecha de publicación: 4 de marzo de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-regorafenib-Stivarga.pdf> (consultado: enero, 2018).*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de trifluridina/tipiracil hidrocloreto (Lonsurf®) en cáncer colorrectal. IPT, 58/2016 V1. Fecha de publicación: 28 de noviembre de 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trifluridina-Lonsurf-cancer-colorrectal.pdf> (consultado: enero, 2018).*
- *Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. Ann Oncol 2010; 21 (suppl 3).*
- *Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al., ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012; 23(10): 2479-516.*

- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds (2009) *TNM Classification of Malignant Tumours (ed 7)* (WileyBlackwell, West Sussex, United Kingdom).
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Las Cifras del Cáncer en España 2014*. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/colon-recto#content> (consultado: enero, 2018).
- Van Cutsem et al, *Ann Oncol* 2016, 27: 1386-1422. Disponible en: <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Management-of-Patients-with-Metastatic-Colorectal-Cancer> (consultado: febrero, 2018).
- Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. *Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment*. *Ann Oncol* 2010 21 (suppl 5): v93-v9.