

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA.

Normativa de Cobertura

Realizada: Febrero 2010
Primera revisión: Mayo 2014
Segunda revisión: Setiembre 2015
Tercera revisión: Diciembre 2016
Cuarta revisión: Noviembre 2017
Quinta revisión: Setiembre 2021

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA CON TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1), LAPATINIB Y FULVES.

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. Lucia Delgado
Dr. Eduardo Lasalvia
Dra. Isabel Alonso

Asesoramiento del equipo Técnico:

Prof. Dra. Lucia Delgado – Normativa: Febrero 2010, Primera Revisión: Mayo 2014, Segunda Revisión: Setiembre 2015, Tercera Revisión: Diciembre 2016, Cuarta Revisión: Noviembre 2017
Dra. Alonso y Dr. Lasalvia – Quinta Revisión: Setiembre 2021

Fondo Nacional de Recursos, Setiembre 2021. 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 DE MAMA CON TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, TRASTUZUMAB EMTANSINE (T-DM1), LAPATINIB y FULVESTRANT" Normativa de cobertura. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Setiembre 2021.

Contenido

INTRODUCCIÓN	6
El cáncer de mama.....	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR.....	8
1. Tratamiento del cáncer de mama primario operable.....	8
2. Tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobre-expresión de Her2/neu: Trastuzumab y/o Trastuzumab + Pertuzumab.....	9
3. Tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobre-expresión de Her2/neu: Trastuzumab Emtansine (T-DM1) y Lapatinib.....	10
4. Tratamiento del cáncer de mama avanzado con Fulvestrant.....	12
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO.....	13
1. Trastuzumab Adyuvante/Neoadyuvante.....	13
2. Tratamiento de primera línea, del cáncer de mama avanzado con Trastuzumab y/o Trastuzumab + Pertuzumab.....	13
3. Trastuzumab*.....	13
4. Pertuzumab.....	13
5. Trastuzumab emtansine (T-DM1).....	14
6. Lapatinib.....	14
7. Hormonoterapia (Fulvestrant).....	15
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	15
Evaluación técnica de las solicitudes.....	15
Requisitos del trámite de autorización.....	15
Envío de la solicitud.....	16
Indicación.....	16
Documentación necesaria.....	16
Formulario de Solicitud de Tratamiento.....	16
Historia Clínica.....	17
Paraclínica necesaria para la autorización.....	17
Para indicaciones con fármacos Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab emtansine (T-DM1) y Lapatinib:.....	17
Para Indicaciones de Fulvestrant:.....	18
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS.....	18
BIBLIOGRAFIA	20

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 cáncer de mama en determinadas condiciones que se establecieron en la normativa. Tal como ha ocurrido en otros casos, esa normativa de cobertura es revisada periódicamente a efectos de adecuarla 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 sostenibilidad.

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.

El presente marco normativo se elaboró según la metodología general establecida por el FNR, en base a una revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones nacionales e internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura. De acuerdo con la legislación vigente, la puesta en vigencia e instrumentación de esta normativa será efectiva una vez sea aprobada por la Comisión Honoraria Administradora del FNR.

El cáncer de mama

En nuestro país el cáncer de mama es el más frecuente de los cánceres y la principal causa de muerte por cáncer en la mujer. Da cuenta de aproximadamente 1800 casos nuevos y 600 muertes por año. Existen marcadas variaciones geográficas en las tasas de incidencia y mortalidad, ubicándose Uruguay entre los países del mundo con tasas más elevadas.

En los últimos años se han producido progresos significativos en el conocimiento de las bases moleculares y el tratamiento del cáncer mamario. La educación de la población, las campañas de detección precoz y los avances terapéuticos: quimioterapias, radioterapia, hormonoterapias y tratamientos sistémicos dirigidos contra blancos moleculares que están en la

base de la carcinogénesis mamaria, han mejorado la sobrevida y la calidad de vida de las pacientes portadoras de esta patología.

El Fulvestrant, un antagonista del receptor de estrógeno (RE) sin acciones agonistas, ha demostrado no tener resistencia cruzada con el tamoxifeno (TAM) ni con los inhibidores de aromatasas (IA), siendo efectivo tanto en la enfermedad avanzada refractaria al TAM como en la enfermedad avanzada resistente a IA.

Su eficacia y seguridad está demostrada en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado receptor positivo y candidatas a hormonoterapia adicional.

Uno de los pilares en la terapéutica contra blancos moleculares en el cáncer mamario, fue el descubrimiento del oncogén HER2/neu, el cual codifica una glicoproteína transmembrana con actividad de tirosina-kinasa que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico. La amplificación del gen HER2/neu o la sobre-expresión significativa de la proteína HER2 ocurre en aproximadamente el 20% de los cánceres de mama y es predictiva de la sensibilidad a terapias dirigidas contra diferentes dominios funcionales de esta proteína.

Su descubrimiento ha permitido el desarrollo de terapias que actúan inhibiendo las vías de transmisión de señales en las que participa HER2, bloqueando de esta forma, la actividad carcinogénica que resulta de la sobre-expresión de este receptor.

Estudios randomizados han demostrado que las pacientes con tumores HER2-positivos se pueden beneficiar del trastuzumab, tanto en el contexto de la enfermedad operable (neoadyuvancia/adyuvancia) como en la enfermedad avanzada.

Para el tratamiento del cáncer de mama, el FNR cubrirá terapias contra blancos moleculares y hormonoterapia, exclusivamente en las condiciones establecidas en esta normativa.

Los fármacos con cobertura del FNR son:

- **Anti – Her2/neu:** Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab emtansine (T-DM1) y Lapatinib,
- **Hormonoterapia:** Fulvestrant.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

1. Tratamiento con Trastuzumab del cáncer de mama primario operable (Adyuvancia y Neoadyuvancia).
2. Tratamiento con Anti – Her2/neu del cáncer de mama avanzado.
3. Tratamiento con Fulvestrant del cáncer de mama avanzado receptor positivo, refractario al TAM y/o IA.

1. Tratamiento del cáncer de mama primario operable.

1.1 ADYUVANCIA

⇒ **Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama.
- Con axila positiva o con axila negativa con tumor primario cuyo componente invasor sea de 1 cm o mayor.
- Tumor primario HER2/neu positivo por inmunohistoquímica (IHQ) y con intensidad 3+, o positivo por métodos de hibridación in situ (ISH) utilizando métodos validados.
- Performance Status (Karnofsky): 1- 2.
- Previsión al diagnóstico que la paciente tolerará en dosis y frecuencia el protocolo de tratamiento previsto
- Tiempo transcurrido desde el fin de la quimioterapia adyuvante menor a 3 meses.

⇒ **Criterios de exclusión:**

- Cáncer de mama loco-regionalmente avanzado y/o con metástasis a distancia.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, arritmia inestable, valvulopatía clínicamente significativa, cardiopatía isquémica con infarto previo o angor, miocardiopatía, o FEVI menor a 50% luego de completada la quimioterapia adyuvante, si la misma incluyó antraciclinas.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes portadoras de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas mayores a 1.5 veces por encima del límite superior del

rango normal.

- Pacientes con niveles de glóbulos blancos menor a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menores a 100.000; previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

1.2 **Neoadyuvancia**

Requisitos previos a la indicación de tratamiento sistémico neoadyuvante con Trastuzumab:

- Core biopsia que confirme adenocarcinoma de mama HER2/neu positivo por IHQ, o por métodos de hibridación in situ (ISH) validados y con determinación de RRHH.
- Marcado del lecho tumoral.

Indicaciones:

Pacientes con cáncer de mama operable, que cumplen con alguno de los siguientes criterios:

- cT igual o mayor a 2 (igual o mayor a 2 cm)
- cN igual o mayor a 1 (axila positiva)
- Pacientes que desean tratamiento conservador pero su resultado cosmético anticipado sería subóptimo debido a la ubicación del tumor o a cT grande en relación con el tamaño mamario.

Quedan excluidas las siguientes situaciones:

- Carcinoma in situ extensivo + invasivo cuya extensión no es posible definir.
- Carcinoma invasivo cuya extensión no es posible definir.
- Pacientes con metástasis a distancia

2. Tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobre-expresión de Her2/neu: Trastuzumab y/o Trastuzumab + Pertuzumab.

⇒ Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama, HER2/neu positivo, por inmunohistoquímica (IHQ) y con intensidad 3+, o positivo por métodos de hibridación in situ (ISH) utilizando métodos validados. Determinación en tumor primario y en metástasis si se ha realizado biopsia.
- Enfermedad loco-regionalmente avanzada o diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Performance Status (Karnofsky): 1 – 2.

- Previsión al diagnóstico que la paciente tolerará en dosis y frecuencia el protocolo de tratamiento previsto (ver sección B2).
- No haber recibido quimioterapia previa por su enfermedad metastásica.

⇒ **Criterios de exclusión:**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida.
- Pacientes que cumplen los siguientes criterios:
 - Diseminación exclusiva a nivel óseo o cutánea/subcutánea.
 - Sin lesiones óseas de riesgo.
 - Tumor positivo para receptores hormonales.
 - Sin hormonoterapia previa o que la han recibido como tratamiento adyuvante y presentan un intervalo libre de enfermedad mayor a 2 años.
- Recaída post- tratamiento con Trastuzumab antes de 12 meses de finalizado el mismo.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos (cirugía, radioterapia, radiocirugía, quimioterapia u otras opciones terapéuticas).
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, arritmia inestable, valvulopatía clínicamente significativa, cardiopatía isquémica con infarto previo o angor, miocardiopatía, o FEVI menor a 50%.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes portadoras de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas mayores a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal.
- Pacientes con niveles de glóbulos blancos menores a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menores a 100.000, previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

3. Tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobre-expresión de Her2/neu: Trastuzumab Emtansine (T-DM1) y Lapatinib.

a) Tratamiento con Trastuzumab Emtansine (T-DM1):

⇒ **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama.
- Enfermedad locorregionalmente avanzada o diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Tumor HER2/neu positivo por inmunohistoquímica (IHQ) y con intensidad 3+,

o positivo por métodos de hibridación in situ utilizando método validado. Determinación en tumor primario y en metástasis si se ha realizado biopsia.

- Progresión de la enfermedad luego de tratamiento de primera o segunda línea del cáncer de mama avanzado con sobre-expresión de Her2/neu: Trastuzumab, Trastuzumab + Pertuzumab o Lapatinib + QT.
- Pacientes que durante o dentro de los 12 meses de finalizada la adyuvancia, presenten recaída y/o progresión.
- Contraindicación a los tratamientos anti – Her2, previamente mencionados o intolerancia a los mismos.
- Performance Status (Karnofsky): 1 – 2.
- Previsión al diagnóstico que la paciente tolerará en dosis y frecuencia el protocolo de tratamiento previsto

⇒ **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida.
- Pacientes con secundarismo encefálico no controlado.
- Portadoras de hipertensión arterial no controlada, arritmia inestable, valvulopatía clínicamente significativa, cardiopatía isquémica con infarto previo o angor, miocardiopatía, o FEVI menor a 50%.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Portadoras de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas mayores a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal.
- Con niveles de glóbulos blancos menores a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menores a 100.000, previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

b) Tratamiento con Lapatinib

⇒ **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama, HER2/neu positivo por inmunohistoquímica (IHQ) con intensidad 3+, o positivo por métodos de hibridación in situ (ISH) utilizando método validado. Determinación en tumor primario y en metástasis si se ha realizado biopsia.
- Contraindicación o intolerancia a otros fármacos previamente mencionados
- Progresión lesional encefálica con los tratamientos previamente mencionados independientemente de metástasis en otros territorios
- Performance Status (Karnofsky): 1 – 2.
- Previsión al diagnóstico que la paciente tolerará en dosis y frecuencia el

protocolo de tratamiento previsto (ver sección B2).

⇒ **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, arritmia inestable, valvulopatía clínicamente significativa, cardiopatía isquémica con infarto previo o angor, miocardiopatía, o FEVI menor a 50%.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Pacientes portadoras de hepatopatía con bilirrubinas aumentadas y transaminasas mayores a 1.5 veces por encima del límite superior del rango normal.
- Pacientes con niveles de glóbulos blancos menores a 3000/ml o neutrófilos menor a 1500 o plaquetas menores a 100.000, previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

4. Tratamiento del cáncer de mama avanzado con Fulvestrant.

⇒ **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de mama con receptores hormonales positivos en pacientes postmenopáusicas.
- Enfermedad loco-regionalmente avanzada o diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Resistencia a TAM y/o IA.
- Performance Status (Karnofsky): 1 – 2.

⇒ **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos (cirugía, radioterapia, radiocirugía, quimioterapia u otras opciones terapéuticas).
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

1. Trastuzumab Adyuvante/Neoadyuvante

Planes seleccionados entre los recomendados, de acuerdo a los distintos niveles de riesgo de recaída y mortalidad en pacientes con sobre-expresión de HER2 y validados en estudios de adyuvancia/neoadyuvancia con Trastuzumab.

2. Tratamiento de primera línea, del cáncer de mama avanzado con Trastuzumab y/o Trastuzumab + Pertuzumab

Estos planes, se completa con QT en planes validados para enfermedad metastásica; aquellos que opten por la opción de trastuzumab + Pertuzumab se recomienda sea con un taxano preferentemente docetaxel 75 mg/m² (i/v día 2 de cada ciclo).

No se aceptará el uso de Anti – Her2/neu como monodroga, ni en combinación con hormonoterapia como único tratamiento sistémico.

3. Trastuzumab*

Las siguientes opciones de administración son:

Opción 1 - Protocolo intravenoso:

- Esquema trisemanal: dosis carga 8 mg/kg de peso corporal y dosis de mantenimiento 6 mg/kg, cada 3 semanas.
- Esquema semanal: dosis carga 4mg/kg de peso corporal y dosis de mantenimiento 2 mg/ kg, semanal

Opción 2 - Protocolo subcutáneo: dosis fija de 600 mg cada 3 semanas

***Para la indicación Trastuzumab + Pertuzumab se aceptará exclusivamente la Opción 1**

Tiempo de tratamiento: Indicaciones 1 (adyuvancia) 1 año.
Indicaciones 2 (Enf. Metastásica) hasta progresión lesional, intolerancia o indicación médica.

4. Pertuzumab.

- Dosis carga de 840 mg i/v, seguidos de mantenimiento de 420 mg i/v cada 3 semanas.

El plan Trastuzumab + Pertuzumab (i/v día 1 de cada ciclo), se completa con un taxano preferentemente docetaxel 75 mg/m² (i/v día 2 de cada ciclo)

Monitorización cardiológica durante el tratamiento:

- Controles clínicos.
- Determinación de FEVI: cada 3 meses o antes si la situación clínica así lo indica.
- Pacientes sintomáticas

Las pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca sintomática deben discontinuar el trastuzumab en forma permanente y ser referidas a un cardiólogo.

5. Trastuzumab emtansine (T-DM1)

Se administra por vía i/v a dosis de 3.6 mg/kg cada 21 días; en caso de requerir descenso por efectos adversos, los mismos son progresivos con una primera dosis de 3 mg/kg y luego a 2.4 mg/kg cada 21 días.

Luego de descenso de dosis no se realiza a posteriori aumento a dosis previa; por otra parte, la intolerancia a dosis de 2.4 mg/kg es indicación de suspensión del tratamiento; si la misma es por un lapso mayor a 42 días es indicación de suspensión definitiva de la medicación.

Controles durante el tratamiento:

- Determinación de FEVI: cada 3 meses o antes si la situación clínica así lo indica.
- Hemograma en todos los casos y hepatograma mensual (para pacientes con T – DM1).

6. Lapatinib

Se administra por vía oral, en ayunas y en combinación con capecitabina, de acuerdo con el siguiente esquema cada 3 semanas:

- Lapatinib: 1250 mg./día*
- Capecitabine: 2000 mg./m²/d v/o D1-14.

*Deben tenerse en cuenta las posibles interacciones medicamentosas y la función hepática.

Tiempo de tratamiento: hasta progresión lesional, intolerancia o

indicación médica.

Monitorización cardiológica:

- El Lapatinib se asocia con prolongación QT/QTc por lo que los pacientes con cardiopatía, arritmias, alteraciones electrolíticas u otros factores de riesgo deben ser controlados estrechamente (controles clínicos y si está indicado: ionograma y ECG). Asimismo, debe evitarse el tratamiento concurrente con otras drogas que puedan prolongar el intervalo QT.
- Determinación de FEVI: cada 3 meses o antes si la situación clínica así lo indica.
- En caso de toxicidad cardíaca sintomática se debe discontinuar el tratamiento en forma permanente. En caso de descenso asintomático de la FEVI igual o mayor al 20% o por debajo del límite inferior del rango normal, se debe suspender el tratamiento, pudiendo retomarse a dosis de 1000 mg./día si la FEVI se normaliza luego de 2 a 3 semanas.

7. Hormonoterapia (Fulvestrant).

- Opción 1: se administra a la dosis de 250 mg por vía intramuscular en forma mensual.
- Opción 2: se administra dosis de 500 mg por vía intramuscular, día 0, 14 y 28 continuando en forma mensual.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de cáncer de mama, en todos los pacientes se tomará en cuenta 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.

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 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. El formulario de solicitud debe ser 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.

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 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 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.

Para indicaciones con fármacos Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab emtansine (T-DM1) y Lapatinib:

Anatomía patológica completa que demuestre fehacientemente que se trata de un cáncer de mama, Her2neu positivo.

Deberá incluir necesariamente:

- Estudio histopatológico.
- Estudio de receptores hormonales (si son positivos, % de células que lo expresan).
- Estudio de HER2/neu en componente invasor positivo por inmunohistoquímica (IHQ) utilizando un método validado y con intensidad 3+, o positivo por FISH y/o CISH.
- En enfermedad metastásica, biopsia cuando esté indicada, cuya anatomía patológica debe cumplir lo establecido en punto anterior.
- Rx de tórax y ecografía de abdomen y/o eventualmente TAC 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 4 o más ganglios axilares metastásicos o en caso de sospecha de metástasis óseas.
- En caso de sospecha de infiltración medular (anemia normocítica normocrómica, sin otra causa que la explique) biopsia de médula ósea.
- TAC de cráneo y/o eventualmente RNM en pacientes sintomáticos.
- Hemograma completo. Funcional y enzimograma hepático completo.
- Evaluación del medio interno y funcionalidad renal (ionograma con calcemia y creatininemia).
- CA 15.3 (en enfermedad avanzada).

En la indicación de tratamiento adyuvante, los exámenes de estadificación deben haber sido realizados previos a comenzar la quimioterapia.

Para Indicaciones de Fulvestrant:

Anatomía patológica completa que demuestre fehacientemente que se trata de un cáncer de mama receptores hormonales (RRHH) positivos.

Deberá incluir necesariamente:

- Estudio histopatológico.
- Estudio de receptores hormonales (con % de células que lo expresan).

- Biopsia de metástasis cuando esté indicada, cuya anatomía patológica debe cumplir lo establecido en punto anterior.
- Rx de tórax, ecografía de abdomen y/o eventualmente TAC de tórax, abdomen y pelvis.
- Centellograma óseo en presencia o sospecha de metástasis óseas.
- Tomografía de cráneo y/o eventualmente RNM que descarte secundarismo encefálico no controlado en pacientes sintomáticos.
- Hemograma completo.
- Funcional y enzimograma hepático completo.
- Evaluación del medio interno y funcionalidad renal (ionograma con calcemia y creatininemia).
- CA 15.3.

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 LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente con copia al proveedor, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes. Concomitantemente se contactará a la paciente para ser evaluada en el FNR.

2. Continuación del tratamiento autorizado: La institución de origen del paciente deberá ingresar online al FNR, la solicitud de dosis para el mes siguiente, en

formulario diseñado para ese propósito de acuerdo con siguiente pauta: pacientes en tratamiento con Trastuzumab, Pertuzumab, TDM-1 y Fulvestrant, antes del día 20 de cada mes, pacientes en tratamiento con Lapatinib 5 días antes de finalización de medicación entregada. 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 suspensión del tratamiento:

- a. Progresión lesional bajo tratamiento.
 - b. Intolerancia al tratamiento.
5. Al finalizar o suspender el tratamiento, el **médico oncólogo** tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de esta.
 6. 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.
 7. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página web del FNR www.fnr.gub.uy
 8. 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

BIBLIOGRAFIA

1. Adamo V, Franchina T, Adamo B, Ferraro G, Rossello R, Maugeri Saccà M, et al. Safety and activity of trastuzumab-containing therapies for the treatment of metastatic breast cancer: our long-term clinical experience (GOIM study). *Ann Oncol.* 2007 Jun [cited 2014 Jun 4]; 18 Suppl 6 (Supplement 6):vi11–5.
2. Comprehensive N, Network C. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 3.2014.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence technology appraisal guidance 107. Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. NICE; 2007;(August 2006).
4. Beda M, Basso U, Ghiotto C, Monfardini S. When should trastuzumab be stopped after achieving complete response in HER2-positive metastatic breast cancer patients? *Tumori.* 2007; 93(5):491–2.
5. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2004 Mar 11; 350(11):1081–92.
6. Bleyer A, Welch HG. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med.* 2012 Nov 22 [cited 2014 May 29]; 367(21):1998–2005.
7. Bullock K, Blackwell K. Clinical efficacy of taxane-trastuzumab combination regimens for HER-2-positive metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2008 May [cited 2014 May 26];13(5):515–25.
8. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer.* 2007 Sep 1 [cited 2014 Jun 4]; 110(5):965–72.
9. National Breast Cancer Centre. Trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review. Camperdown, NSW: NBCC, 2007.
10. Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA. ERBB2 Inhibition and Heart

- Failure. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2012 Nov 28; 367(22):2150–3.
11. Dendukuri N, Khetani K, Mcisaac M, Brophy J. R. Testing for HER2-positive breast cancer: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *CMAJ*. 2007 May 8; 176(10):1429-34.
 12. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20 [cited 2014 Jun 4];28(30):4594–600.
 13. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de respuesta rápida. N° 113 Buenos Aires Argentina. Setiembre 2007.
 14. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15; 344(11):783–92.
 15. Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A, López A. Fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe Técnico Breve N° 303, Buenos Aires, Argentina. Abril 2013. Disponible en www.iecs.org.ar.
 16. Lewis R, Bagnall A-M, Forbes C, Shirran E, Duffy S, Kleijnen J, et al. The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* 2002; 6(13).
 17. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28; 355(26):2733–43.
 18. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28; 355(26):2733–43.
 19. [Gradishar WJ](#). HER2 therapy an abundance of riches. [N Engl J Med](#). 2012 Jan 12; 366(2):176-8. doi: 10.1056/NEJMe1113641. Epub 2011 Dec 7.

20. Guan Z, Xu B, DeSilvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, et al. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1 [cited 2014 May 31]; 31(16):1947–53.
21. Guideline F. Early and locally advanced breast cancer : 2009. National Institute for Health and Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE, February 2009.
22. Hudis C a. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007 Jul 5; 357(1):39–51.
23. Gonzalez L, Ciapponi A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Glujovsky D, López A. Lapatinib o Trastuzumab en combinación con Inhibidores de Aromatasa para el Cáncer de Mama Metastásico con receptores hormonales y ErbB2 positivos. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe Técnico Breve N° 45, Buenos Aires, Argentina. Diciembre 2012. Disponible en www.iecs.org.ar.
24. [Iwata H](#). Perspective of trastuzumab treatment. [Breast Cancer](#). 2007;14(2):150-5.
25. Johnston S, Pippin J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20 [cited 2014 Jun 4]; 27(33):5538–46.
26. [Burris HA 3rd](#). Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. [Oncologist](#). 2004;9 Suppl 3:10-5.
27. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1 [cited 2014 May 26]; 23(19):4265–74.
28. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg T a, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2 [cited 2014 Jun 4]; 367(5):435–44.

29. Metzger-Filho O, Procter M, de Azambuja E, Leyland-Jones B, Gelber RD, Dowsett M, et al. Magnitude of trastuzumab benefit in patients with HER2-positive, invasive lobular breast carcinoma: results from the HERA trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1 [cited 2014 Jun 4]; 31(16):1954–60.
30. Neyt M, Albrecht J, Cocquyt V. An economic evaluation of Herceptin in adjuvant setting: the Breast Cancer International Research Group 006 trial. *Ann Oncol*. 2006 Mar [cited 2014 Jun 4]; 17(3):381–90.
31. Norum J, Risberg T, Olsen J a. A monoclonal antibody against HER-2 (trastuzumab) for metastatic breast cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *Ann Oncol*. 2005 Jun [cited 2014 Jun 4]; 16(6):909–14.
32. Moja L, Compagnoni A, Brambilla C, McGowan JL, Nurbhai M, Pistotti V. Trastuzumab containing regimens for metastatic breast cancer (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2008*. Oxford: Update Software.
33. [Padmore RF1](#), [Fowble B](#), [Hoffman J](#), [Rosser C](#), [Hanlon A](#), [Patchefsky AS](#). Microinvasive breast carcinoma: clinicopathologic analysis of a single institution experience. [Cancer](#). 2000 Mar 15;88(6):1403-9.
34. Romond EH, Perez E a, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20; 353(16):1673–84.
35. Romond EH, Perez E a, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20; 353(16):1673–84.
36. Trudeau M, Madarnas Y, Mccready D, Pritchard KI, Messersmith H. The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline. Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Current Report Date: January 25, 2007
37. Piccart-Gebhart MJ1, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch

- C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20; 353(16):1659-72.
38. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8 [cited 2014 May 25]; 367(19):1783-91.
39. Williams C, Brunskill S, Altman D, Briggs a, Campbell H, Clarke M, et al. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess*. 2006 Sep; 10(34):iii-iv, ix-xi, 1-204.
40. Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, Watt IS. Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *J R Soc Med*. 2008 Mar [cited 2014 Jun 4]; 101(3):125-32.
41. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1 [cited 2014 May 23]; 31(31):3997-4013.
42. Yilmaz YE, Lawless JF, Andrulis IL, Bull SB. Insights from mixture cure modeling of molecular markers for prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1 [cited 2014 Jun 4];31(16):2047-54.
43. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Quality standard for breast cancer Quality standard advice to the Secretary of State for Health. 2011 ;(August):1-34.
44. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Perjeta: Product Information. Disponible en <http://www.ema.europa.eu> Última visita noviembre 2016.
45. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Trastuzumab emtansine – Benefit assessment acc. to §35a SGB V Publishing details Extract of dossier assessment A14-01. Version 1.0. Version 1.0. 28 March 2014.
46. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, et al.

- Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33(10):1136–42.
47. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(8):724–34.
48. National institute for health and care. Trastuzumab emtansine for treating HER2- positive, locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. Technology appraisal guidance. Published: 16 December 2015.
49. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (versión 1.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed February 10,2021.
50. Pautas de Oncología Médica para el diagnóstico, tratamiento sistémico y seguimiento. Cátedra de Oncología Clínica. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, 2020.