

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA CON FULVESTRANT, LAPATINIB, PERTUZUMAB, TDM-1, TRASTUZUMAB, RIBOCICLIB Y PEMBROLIZUMAB

Normativa de Cobertura

Realizada: octubre 2006

Actualizada: agosto 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA CON FULVESTRANT,
LAPATINIB, PERTUZUMAB, TDM-1, TRASTUZUMAB, RIBOCICLIB Y
PEMBROLIZUMAB

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de la actualización del FTM 2012 y las ordenanzas 1116/2016, 716/2009, 10/2009, 1304/2022 y 848/2024.

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

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dr. Eduardo Lasalvia y Dra. Isabel Alonso

Asesoramiento del equipo Técnico:

Prof. Dra. Lucía Delgado – Normativa: octubre 2006, Primera Revisión: febrero 2010, Segunda Revisión: mayo 2014, Tercera Revisión: setiembre 2015, Cuarta Revisión: diciembre 2016, Quinta Revisión: noviembre 2017, Dra. Alonso y Dr. Lasalvia – Sexta Revisión: junio 2022, Séptima Revisión: agosto 2023, Octava Actualización: agosto 2024.

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2024). "Tratamiento Sistémico del Cáncer de Mama con Fulvestrant, Lapatinib, Pertuzumab, TDM-1, Trastuzumab, Ribociclib Y Pembrolizumab. Normativa de cobertura". Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	5
Cáncer de mama	5
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	8
Tratamiento del cáncer de mama primario operable	8
Neoadyuvancia Trastuzumab o Trastuzumab-Pertuzumab	8
Adyuvancia	9
Tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobre-expresión de Her2/neu: Trastuzumab y/o Trastuzumab + Pertuzumab.....	11
Tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobre-expresión de Her2/neu: Trastuzumab Emtansine (TDM-1) y Lapatinib	12
Tratamiento con Trastuzumab Emtansine (TDM-1):.....	12
Tratamiento con Lapatinib	13
Tratamiento del cáncer de mama avanzado con Fulvestrant.....	14
Tratamiento del cáncer de mama avanzado con Ribociclib.	14
Tratamiento del cáncer de mama avanzado con Pembrolizumab.	16
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	18
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	20
Requisitos del trámite de autorización	20
Ingreso de la solicitud	20
Historia Clínica	20
Paraclínica necesaria para la autorización	20
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	22
BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUCCIÓN

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 1975 casos nuevos y 689 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 aromatasa (IA), siendo efectivo tanto en la enfermedad avanzada refractaria al TAM como en la enfermedad avanzada resistente a IA.

Su eficacia y seguridad están demostradas 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 sobreexpresión de este receptor.

Dentro de las terapias anti HER2 el FNR incluye en su normativa de cobertura financiera para la enfermedad operable, el Trastuzumab, el Trastuzumab-Pertuzumab y el TDM-1.

Para la enfermedad avanzada los fármacos anti HER2 con cobertura del FNR son el Trastuzumab-Pertuzumab, el TDM-1 y el Lapatinib.

El Ribociclib es un inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4 y 6. Estas juegan un papel crucial en las vías de señalización que conducen a la progresión del ciclo celular y a la proliferación celular. Puede utilizarse en combinación con distintos tipos de hormonoterapia para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos y Her2 negativo, tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. Este fármaco se encuentra bajo cobertura del FNR en primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada (asociado a IA) o en segunda línea (asociado a Fulvestrant).

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es más común en mujeres jóvenes (menores de 40 años) y constituye 10 a 15 % del total del cáncer de mama. Se caracteriza por la no expresión de receptores hormonales y la proteína Her 2 no sobreexpresada o su gen no amplificado.

Entre un 20%-60% de los tumores triple negativos expresan PD-L1, constituyendo una diana terapéutica importante en este tipo de cáncer.

Actualmente, a dichos pacientes se les cuantifica la expresión celular de PD-L1. Si resulta positivo se recomienda comenzar en primera línea con terapia dirigida contra esta proteína en combinación con quimioterapia.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que actúa en este target, potenciando la respuesta inmune contra la célula tumoral.

El FNR cubre el tratamiento del CMTN avanzado, con Pembrolizumab en combinación con nab paclitaxel, paclitaxel, o gemcitabina/carboplatino en primera línea (planes incluidos en el estudio KEYNOTE 355) y otros planes validados.

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 (TDM-1) y Lapatinib.

Hormonoterapia: Fulvestrant.

Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4/6: Ribociclib.

Anticuerpos monoclonales: Pembrolizumab.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

CANCER DE MAMA OPERABLE

Neoadyuvancia:

- Trastuzumab
- Trastuzumab-Pertuzumab

Adyuvancia:

- Trastuzumab
- TDM-1 (en enfermedad residual invasiva mamaria o axilar)

CANCER DE MAMA AVANZADO

Tratamiento con Anti – Her2/neu del cáncer de mama avanzado
(Trastuzumab-Pertuzumab, TDM-1, Lapatinib)

Tratamiento con Fulvestrant del cáncer de mama avanzado RRHH positivos,
refractario al TAM y/o IA.

Tratamiento con Ribociclib del cáncer de mama avanzado, RRHH positivos y
Her2/neu negativo.

Tratamiento con Pembrolizumab del Cáncer de mama avanzado, RRHH negativos
y Her2/neu negativo.

Tratamiento del cáncer de mama primario operable:

Neoadyuvancia

Trastuzumab o Trastuzumab-Pertuzumab

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma invasivo de mama.
- Tumor primario HER2/neu positivo por inmunohistoquímica (IHQ) y con intensidad 3+, o positivo por métodos de hibridación in situ (ISH) utilizando métodos validados.
- Pacientes con buena capacidad funcional (ECOG 0-1).
- Sin tratamiento con quimioterapia previa.

a) Para Trastuzumab:

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)

b) Para Trastuzumab-Pertuzumab:

- $N \geq 1$ o cT igual o mayor a 2 (igual o mayor a 2 cm) con cualquier N.
- o cáncer de mama inflamatorio

Criterios de exclusión:

- Cáncer de mama metastásico.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, o condición cardíaca que contraindique el tratamiento 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 citopenias severas previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

Adyuvancia

a) Trastuzumab

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma 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.
- ECOG 0-1

- Tiempo transcurrido desde el fin de la quimioterapia adyuvante menor a 3 meses.

Criterios de exclusión:

- Cáncer de mama irreseccable o con metástasis a distancia.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, o condición cardíaca que contraindique el tratamiento 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 citopenias severas previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

b) TDM-1

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma invasivo 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 (ECOG): 0-1
- Neoadyuvancia previa con al menos 4 ciclos de Trastuzumab (o Trastuzumab-Pertuzumab) y Taxanos
- Evidencia anatomopatológica de carcinoma invasivo residual en mama o en ganglios axilares, luego de completada neoadyuvancia y cirugía completa.
- Cirugía completa (r0) de enfermedad residual en mama y en ganglios axilares.
- Tiempo transcurrido entre la fecha de la cirugía y la fecha de la solicitud, no mayor a 12 semanas.

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 comórbidas.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, o condición cardíaca que contraindique el tratamiento 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 citopenias severas previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

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

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma 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 diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Performance Status ECOG 0-1.
- 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.
- 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, o condición cardíaca que contraindique el tratamiento 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 citopenias severas previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobre-expresión de Her2/neu: Trastuzumab Emtansine (TDM-1) y Lapatinib.

Tratamiento con Trastuzumab Emtansine (TDM-1):

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama.
- Enfermedad 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 sobreexpresión 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 ECOG 0-1.
- 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.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, o condición cardíaca que contraindique el tratamiento 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.
- Pacientes con citopenias severas previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

Tratamiento con Lapatinib

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma 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 ECOG 0-1.
- 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, o condición cardíaca que contraindique el tratamiento 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 citopenias severas previo al inicio de protocolo de tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado con Fulvestrant

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama con receptores hormonales (RRHH) positivos en pacientes postmenopáusicas.
- Enfermedad diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Resistencia a TAM y/o IA.
- Performance Status ECOG 0-1.

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.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado con Ribociclib.

En 1º línea de tratamiento

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama con receptores hormonales positivos.
- Estudio de Her2 Neu negativo.
- Enfermedad diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Sin quimio ni hormonoterapia previa por su enfermedad avanzada (pueden haberla recibido previamente con criterio adyuvante).
- Para uso en conjunto con hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de aromatasa).

- Las pacientes que han recibido en los últimos 12 meses o están recibiendo hormonoterapia adyuvante y presenten progresión a enfermedad sistémica deberán combinar el Ribociclib con Fulvestrant.
- ECOG 0-1

En 2º línea de tratamiento

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama con receptores hormonales positivos.
- Estudio de Her2 Neu negativo.
- Enfermedad diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Resistencia a TAM y/o IA.
- Sin quimioterapia previa por su enfermedad avanzada.
- Para uso en conjunto con Fulvestrant.
- ECOG 0-1

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).
- Haber recibido tratamiento previo con quimioterapia (excepto neoadyuvancia o adyuvancia), Fulvestrant o cualquier inhibidor CDK4/6.
- Cáncer de mama inflamatorio al diagnóstico.
- Pacientes portadoras de hipertensión arterial no controlada, o condición cardíaca que contraindique el tratamiento o FEVI menor a 50%.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga – dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.
- Embarazo y lactancia.

Criterio a ser discutido en forma individualizada:

- Pacientes con ECOG 2.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado con Pembrolizumab.

En primera línea de tratamiento para cáncer de mama avanzado.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de mama con receptores de estrógeno y receptores de progesterona negativo.
- Estudio de Her2 Neu negativo.
- Enfermedad locoregionalmente avanzada irresecable o diseminada a distancia y confirmada mediante biopsia en caso de tratarse de una lesión única.
- Con expresión PD-L1 positivo y CPS mayor o igual a 10, por método validado.
- Sin quimioterapia previa por su enfermedad avanzada (pueden haberla recibido previamente con criterio adyuvante o neoadyuvante, en este caso el intervalo libre de enfermedad debe ser mayor a 6 meses).
- Para uso conjunto con planes de quimioterapia validados.

Criterios de exclusión:

- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.
- Presencia de metástasis del SNC no controladas con tratamientos previos.
- Infección activa VHB, VHC y/o VIH.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.
- Embarazo y lactancia.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presume puedan interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.
- Pacientes que hayan recibido el fármaco previamente con progresión lesional al mismo.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada:

- Enfermedad autoinmune activa que requiera tratamiento sistémico.
- Trasplante de MO y/o de órganos sólidos.
- Pacientes con ECOG 2.
- Pacientes que recibieron tratamiento con Pembrolizumab 35 ciclos y no presentaron progresión de la enfermedad, durante al menos 6 meses luego de haber completado el mismo.

- Pacientes que hayan recibido tratamiento con criterio adyuvante o neoadyuvante y hayan recaído en forma precoz (menor a 6 meses).

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Diagnóstico	Situación Clínica	Medicamento	Vía	Dosis	Intervalo	Duración
OPERABLE	Neoadyuvancia	Trastuzumab	i.v.	Carga: 8 mg/Kg. Mantenimiento:6 mg/Kg	Cada 3 semanas	
		Trastuzumab	i.v.	Carga: 4 mg/Kg Mantenimiento: 2 mg/Kg	Semanal	
		Trastuzumab	s.c.	600 mg dosis fija	Cada 3 semanas	
		Trastuzumab+ Pertuzumab (combinado a dosis fijas)	s.c.	Carga: Trastuzumab 600 mg /Pertuzumab 1200 mg. Mantenimiento: Trastuzumab 600 mg/Pertuzumab 600 mg.	Cada 3 semanas	Hasta completar 3 a 6 ciclos.
	Adyuvancia	Trastuzumab	i.v.	Carga: 8 mg/Kg. Mantenimiento:6 mg/Kg	Cada 3 semanas	Neoadyuvancia + Adyuvancia: 18 ciclos
		Trastuzumab	s.c.	600 mg dosis fija	Cada 3 semanas	Neoadyuvancia + Adyuvancia: 18 ciclos
TDM-1		i.v.	3,6 mg/Kg	Cada 3 semanas	Neoadyuvancia + Adyuvancia: 18 ciclos	
AVANZADO		Trastuzumab	s.c.	600 mg dosis fija	Cada 3 semanas	Hasta progresión lesional, intolerancia o indicación médica
		Trastuzumab	i.v.	Carga: 8 mg/Kg. Mantenimiento:6 mg/Kg	Cada 3 semanas	
		Trastuzumab+ Pertuzumab (combinado a dosis fijas)	s.c.	Carga: Trastuzumab 600 mg /Pertuzumab 1200 mg. Mantenimiento: Trastuzumab 600 mg/Pertuzumab 600 mg.	Cada 3 semanas	
		TDM-1	i.v.	3,6 mg/Kg	Cada 3 semanas	
		Lapatinib	v.o.	1250 mg/día	Mensual	
		Fulvestrant	i.m.	250 mg única dosis	Mensual	
		Fulvestrant	i.m.	500 mg día 0, 14 y 28 continuando con 500 mg mensual.	Mensual	
		Ribociclib	v.o.	600 mg/día	Mensual	
		Ribociclib+ Fulvestrant	v.o. /i.m.	Fulvestrant 500 mg día 0, 14 y 28, continuando con 500 mg mensual. Ribociclib 600 mg/día	Mensual	
	Pembrolizumab	i.v.	200 mg iv	Cada 3 semanas	35 ciclos	

*Todos los tratamientos deben ir asociados a planes de QT validados.

El control seriado de la analítica sanguínea (hepatograma y hemograma), ECG y el control evolutivo ecocardiográfico es responsabilidad de la institución y el médico tratante, debiendo reportar eventos de cardiotoxicidad que requieran ajuste de dosis o suspensión transitoria del mismo.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, 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 (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:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/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.

- Estudio histopatológico que confirme carcinoma mamario.
- Estudio de receptores hormonales de estrógenos y de progesterona.
- Estudio de HER2/neu en componente invasor.
- PD-L1 con CPS (para Pembrolizumab).

- Para Adyuvancia con TDM1 enviar anatomía patológica que demuestre enfermedad residual con resección completa.
- En enfermedad metastásica, biopsia cuando esté indicada, cuya anatomía patológica debe cumplir lo establecido en puntos anteriores.
- 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. (No necesario para Fulvestrant).
- Centellograma óseo en cáncer de mama operable 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). (Calcemia sólo si presenta secundarismo óseo).
- CA 15.3 (en enfermedad avanzada).
- VIH, VHB y VHC (para Pembrolizumab).

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

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

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.

Los criterios de suspensión del tratamiento son los siguientes:

- a. Progresión lesional bajo tratamiento.
- b. Intolerancia al tratamiento.

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.

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. González 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. 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. González 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 .
24. [Iwata H](#). Perspective of trastuzumab treatment. 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. 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 MJ, 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, Greaforex 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). . 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.
51. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Kisqali: Product Information. Disponible en <http://www.ema.europa.eu> Última visita febrero 2022.
52. Im S, Lu Y, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381(4):307-316.
53. Slamon D, Neven P, Chia S, Fasching P, De Laurentiis M, Im S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(6):514-524.
54. Gianni L, Pienkowski T, Im Y, Roman L, Tseng L, Liu M et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25–32
55. G. von Minckwitz, C.-S. Huang, M.S. Mano, S. Loibl, E.P. Mamounas, M. Untch et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380:617-628
56. J. Cortes, H.S. Rugo, D.W. Cescon, S.-A. Im, M.M. Yusof, et al. Pembrolizumab plus Chemoterapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022; 387:217-26
57. Jimenez Ortega A. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia en cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico, PD-L1 positivo y CPS ≥ 10 . Ministerio de Sanidad. España. Octubre 2022.
58. Pautas de Oncología Médica. Cáncer de Mama. Cátedra de Oncología Clínica. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, 2022.