



Región de Murcia
Consejería de Salud



**Documento de Consenso sobre el
Uso de Fármacos de alto impacto en
el Tratamiento del Cáncer de Mama
Versión 4.0/042021**

Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud – Región de Murcia
16 de abril de 2021

Código: CRFT/DOC/CM/4.0/042021

Índice

1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS-CÁNCER DE MAMA (GTMO-CM)	3
2. ABREVIATURAS	5
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS.....	6
3.2. CÁNCER DE MAMA	8
4. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA	12
4.1. BEVACIZUMAB	12
4.2. DOXORUBICINA LIPOSOMAL.....	13
4.3. ERIBULINA	14
4.4. EVEROLIMUS.....	14
4.5. LAPATINIB	16
4.6. NAB-PACLITAXEL	17
4.7. TRASTUZUMAB	18
4.8. TRASTUZUMAB-EMTANSINA.....	20
4.9. PERTUZUMAB	22
4.10. INHIBIDORES DE CDK4/6: PALBOCICLIB, RIBOCICLIB, ABEMACICLIB	23
5. FÁRMACOS E INDICACIONES NO FINANCIADAS	26
6. RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DEL GTMO-CM.....	28
7. MARCO LEGAL.....	31
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXO 1	38

1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos-Cáncer de Mama (GTMO-CM)

Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

D. Jesús Cañavate Gea

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

Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Dña. Isabel Ayala Viguera

Directora 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).

Coordinadores del Grupo de Trabajo

D. Vicente Arocas Casañ

Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. 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 Luis Alonso Romero

Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe de 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).

D. Raúl Carrillo Vicente

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

Dña. M^a Sacramento Díaz Carrasco

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (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. Mar Sánchez Catalicio

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

2. Abreviaturas

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

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

CM: Cáncer de mama

CMM: Cáncer de mama metastático

CMP: Cáncer de mama precoz

CRFT: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

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

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

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

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

GTMO: Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico

HGUMM: Hospital General Universitario Morales Meseguer

HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía

HR: Receptor Hormonal (*Hormone Receptor*, en inglés)

INE: Instituto Nacional de Estadística

LHRH: Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*, en inglés)

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Supervivencia global

SLP: Supervivencia libre de progresión

SMS: Servicio Murciano de Salud

TNM: T: tamaño y extensión del tumor; N: Nódulos linfáticos; M: Metástasis

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 (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 los medicamentos de alto impacto en el tratamiento del cáncer de mama (CM) 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-CM 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 de mama metastásico tratados con algunos de 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 de mama 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*, así

como técnicos de la *Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Salud)* y 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 fármacos de alto impacto en el tratamiento del cáncer de mama**.

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 DE MAMA

El cáncer de mama es el segundo cáncer más diagnosticado a nivel mundial y el primero entre las mujeres. En España representa alrededor del 30% del total de cánceres diagnosticados en mujeres, por delante del cáncer colorrectal, de pulmón y de cuerpo uterino. La proporción de casos mujer: varón es de 150:1.

En 2020 se diagnosticaron un total de 32.953 nuevos casos en nuestro país. La tasa de incidencia estimada es de 123,5 casos por cada 100.000 habitantes. La mortalidad asociada de aproximadamente 6500 muertes al año (*SEOM 2020*).

Alrededor del 75% de los casos de cáncer de mama se producen en mujeres mayores de 50 años. Aproximadamente un 10% se diagnostica en menores de 40 años. Se observa un incremento lineal de incidencia con la edad, pero existe una disminución en la pendiente a partir de la fecha de la menopausia. Se estima que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá cáncer de mama en algún momento de su vida (*SEOM 2020; GEICAM 2020; REDECAN 2019*).

Aproximadamente, entre el 5-10% de los casos se diagnostican en estadio metastásico (CMM). La mayor parte de los cánceres de mama metastásicos (30%) son consecuencia de una recaída después de una enfermedad inicialmente limitada.

La supervivencia media relativa del cáncer de mama tras cinco años es del 89,2% de forma global. El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en la supervivencia. La supervivencia en el estadio I es de más del 98% y en cambio en los estadios III la supervivencia desciende al 24% (SEOM, 2018).

En la Región de Murcia, la frecuencia del cáncer de mama en la mujer, en relación al total de tumores malignos que se diagnostican, es del 28% y continúa siendo el tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres, con diferencias importantes respecto al resto. En Murcia, en las mujeres, en 2010 bajó la tasa de incidencia del cáncer de mama, que pasó de 90/100.000 en 2008-2009 a 81/100.000 (tasa ajustada a la población europea), con 655 casos en dicho año (Chirlaque MD et al, 2017).

Las causas que producen cáncer de mama todavía no están del todo claras, sin embargo, sí se han identificado numerosos factores de riesgo asociados al mismo. La mayor parte de ellos se relaciona con los antecedentes reproductivos que modulan la exposición hormonal durante la vida. La edad constituye el principal factor de riesgo para padecer un cáncer de mama; el riesgo aumenta al aumentar la edad.

Los factores reproductivos que aumentan la exposición a los estrógenos endógenos, como la aparición temprana de la primera regla, la menopausia tardía o el uso de terapia hormonal sustitutiva después de la menopausia, aumentan el riesgo de cáncer de mama, al igual que lo hace el uso de una combinación de las hormonas estrógeno y progesterona posterior a la menopausia. La nuliparidad también se relaciona con un mayor riesgo de aparición del cáncer de mama. Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama tienen más riesgo, y este riesgo es mayor si se trata de un familiar de primer grado (madre, hermana o hija). Los pacientes que han tenido un cáncer de mama invasivo tienen más riesgo de padecer un cáncer de mama contralateral, y si han tenido un carcinoma ductal o lobular *in situ*, o con antecedentes de enfermedad proliferativa benigna de mama, tienen un aumento de riesgo de cáncer de mama. La densidad mamaria alta también se relaciona con mayor riesgo de cáncer de mama. La exposición a radiaciones ionizantes, sobre todo durante la pubertad, y las mutaciones hereditarias relacionadas con

el cáncer de mama, al igual que el consumo de alcohol y la obesidad aumentan el riesgo de cáncer de mama.

En la última década se ha objetivado una tendencia favorable en la mortalidad por cáncer de mama, observada desde los años 90 (*Malvezzi et al, 2013*), y un incremento en la tasa de incidencia debido al uso, desde hace años, de programas de cribado poblacional para el cáncer de mama (implantados, en nuestro caso, desde 1994, en las nueve Áreas de Salud del Mapa Sanitario Regional) (*Castro Rodríguez I et al, 2009-10*).

La evolución en el tratamiento del cáncer de mama ha sido muy importante gracias al mejor conocimiento molecular de esta enfermedad, lo que permite clasificarla en tipos diferentes e identificar nuevas dianas sobre las que actuar con fármacos, logrando impactos muy significativos en supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

El cáncer de mama se puede clasificar en carcinoma *in situ* o carcinoma infiltrante. El carcinoma *in situ* se subdivide a su vez en carcinoma *in situ* lobulillar o ductal, siendo éste último el más común. El carcinoma infiltrante, se clasifica en carcinoma ductal infiltrante (que supone cerca del 80% de los carcinomas invasivos, con subtipos especiales como el medular, coloide, metaplásico y tubular) y carcinoma lobulillar infiltrante que representa el 10-15% restante. Mención aparte merece el cáncer inflamatorio de mama, que representa entre un 1-6% de los cánceres de mama (*NCCN Guidelines, 2020*).

La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: Luminal A, luminal B, Her2 y basal like. Los tumores luminales tienen receptores hormonales positivos, los Her2 (y algunos Luminales B) presentan expresión de Her2 y los basal like o triple negativos no expresan ni receptores hormonales ni Her2.

Entre un 18-20% de los cánceres de mama invasivos son Her2 positivo, que se asocian con un peor pronóstico y se caracterizan por una amplificación del oncogén Her2 y/o por una sobre-expresión de la proteína Her2 (*Wolff AC et al, 2013*).

Uno de los avances terapéuticos más importante en el tratamiento de este subtipo tumoral ha sido el desarrollo de fármacos con actividad anti-Her2.

El tratamiento puede variar entre pacientes según el estadio de la enfermedad (0-IV de acuerdo a la clasificación TNM), el subtipo molecular, el grado histológico y otros factores clínicos. En los estadios iniciales el objetivo del tratamiento es eliminar el tumor quirúrgicamente (siempre que sea posible), precedido o no de tratamiento neoadyuvante, y, posteriormente administrar el tratamiento adyuvante con radioterapia y/o tratamiento sistémico (quimioterapia-hormonoterapia-terapia dirigida).

En pacientes con recaída a distancia o local inoperable, el tratamiento sistémico es la principal opción. La elección del mismo puede depender de varios factores como la biología del tumor, los tratamientos previos, la duración del intervalo libre de enfermedad, comorbilidades, etcétera.

Casi todos los cánceres de mama metastásicos son incurables por lo que el tratamiento está encaminado a mantener o incrementar la calidad de vida y, en la medida de lo posible, aumentar la supervivencia. Para pacientes con una expectativa de vida relativamente alta y sin sintomatología grave, el tratamiento secuencial con monofármacos es preferible a las combinaciones de quimioterapia (*Cardoso F et al, 2012*).

En pacientes con tumores con receptor hormonal positivo, el tratamiento hormonal combinado o no con fármacos dirigidos a nuevas dianas es una opción, siempre y cuando la agresividad del tumor y la sintomatología no indiquen el uso de quimioterapia. El uso de uno u otro viene marcado por diferentes factores, como el estado menopáusico de la paciente, el uso previo de alguno de ellos y/o el perfil de seguridad. Cuando la resistencia a estos tratamientos, ya sea tras una primera o sucesivas líneas, es evidente, el siguiente paso es el uso de quimioterapia.

En los tumores Her2 positivo, se deben añadir al tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia), medicamentos anti-HER2.

Para las pacientes con tumores triple-negativo, y para aquellas con receptor hormonal positivo no subsidiarias de hormonoterapia, se considera de elección la quimioterapia, combinada o no con otros tratamientos.

4. Tratamiento del Cáncer de Mama

4.1. Bevacizumab

4.1.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Avastin® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 4 ml	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta
Avastin® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16 ml	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta
Aybintio® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 4 ml	SAMSUNG BIOEPIS NL B.V.	Uso hospitalario Con receta
Aybintio® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16 ml	SAMSUNG BIOEPIS NL B.V.	Uso hospitalario Con receta
Mvasi® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 4 ml	Amgen Technology	Uso hospitalario Con receta
Mvasi® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16 ml	Amgen Technology	Uso hospitalario Con receta
Zirabev® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 4 ml	Pfizer Europe	Uso hospitalario Con receta
Zirabev® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 16 ml	Pfizer Europe	Uso hospitalario Con receta

4.1.2. Indicaciones según ficha técnica:

- Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.
- 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 bevacizumab en combinación con capecitabina.

4.1.3. Recomendación del GTMO:

- *Tratamiento en 1ª línea del cáncer de mama metastásico en pacientes con ECOG 0-2 y sin sobreexpresión de Her2 con las siguientes características:*
 - *Receptores hormonales negativos, o*
 - *Receptores hormonales positivos con enfermedad visceral agresiva*
- *Se respetarán, en su caso, las instrucciones que la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano emita respecto al uso de fármacos biosimilares.*

4.2. Doxorubicina liposomal

4.2.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Caelyx® 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión, 1 vial 10 ml	Janssen-Cilag International NV	Uso hospitalario Con receta
Myocet® 50 mg polvo, dispersión y disolvente para concentrado para dispersión para perfusión	Teva BV	Uso hospitalario Con receta

4.2.2. Indicaciones según ficha técnica:

- Caelyx® está indicado, en monoterapia, para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.
- Myocet®, en combinación con ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento, en 1ª línea, del CMM en mujeres adultas.

4.2.3. Recomendación del GTMO:

- *Utilización en pacientes que han recibido previamente antraciclinas u otros fármacos cardiotóxicos o con patología cardíaca establecida o con riesgo alto de desarrollar cardiotoxicidad.*

4.3. Eribulina

4.3.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Halaven® 0.44 mg/ml solución inyectable 1 vial de 2 ml	Eisai LTD	Uso hospitalario Con receta

4.3.2. Indicaciones según ficha técnica:

- Indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.

4.3.3. Recomendación del GTMO:

- *Utilización en pacientes con ECOG 0-2.*
- *Utilización en pacientes que previamente hayan recibido capecitabina, a menos que este tratamiento no fuera adecuado.*
- *Expectativa de vida de, al menos, 3 meses.*

4.4. Everolimus

4.4.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Afinitor® 5 mg 30 comprimidos	Novartis Europharm Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta
Afinitor® 10 mg 30 comprimidos	Novartis Europharm Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta
Everolimus 5 mg 30 comprimidos	Diferentes EFG	Diagnóstico hospitalario Con receta
Everolimus 10 mg 30 comprimidos	Diferentes EFG	Diagnóstico hospitalario Con receta

4.4.2. Indicaciones según ficha técnica:

- Everolimus está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, Her2 negativo, en combinación con

exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasas no esteroideo.

4.4.3. Recomendaciones del GTMO:

- *Paciente con cáncer de mama avanzado (metastásico o irresecable) con sobreexpresión de receptores hormonales Her2 negativo, que cumple las siguientes condiciones:*
 - *Edad menor de 70 años (el uso por encima de 70 años se valorará de forma cuidadosa dado el peor balance riesgo-beneficio del fármaco en ese grupo de edad).*
 - *ECOG 0-1.*
 - *Ausencia de enfermedad visceral sintomática.*
 - *Ausencia de metástasis cerebrales.*
 - *Progresión neoplásica documentada en el momento actual (no debe utilizarse como consolidación o mantenimiento tras quimioterapia).*
 - *Tratamiento previo con un inhibidor de aromatasas no esteroideo (adyuvante o para la enfermedad avanzada).*
 - *Máximo de una línea previa de quimioterapia para enfermedad avanzada.*
 - *Máximo de dos líneas de tratamiento hormonal previo para enfermedad metastásica.*
 - *En pacientes tratados de forma adyuvante con un inhibidor de aromatasas, la recaída debe haberse producido después de la finalización del tratamiento (en pacientes con recaída durante la adyuvancia, everolimus se podrá utilizar como segunda línea tras progresión a fulvestrant).*
 - *Ausencia de contraindicaciones para everolimus (neumopatía grave, infección activa).*
 - *En pacientes con HTA o/y diabetes mellitus, optimización del control antes de iniciar el tratamiento con everolimus.*

4.5. Lapatinib

4.5.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Tyverb® 250 mg comprimidos recubiertos con película	Novartis Europharm Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta

4.5.2. Indicaciones según ficha técnica:

- Tyverb® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 (ErbB2):
 - En combinación con capecitabina, en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica con progresión tras haber recibido tratamiento previo, que debe haber incluido antraciclinas y taxanos y tratamiento con trastuzumab en enfermedad metastásica.
 - En combinación con trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica y receptor hormonal negativo que han progresado durante tratamiento(s) previo(s) de trastuzumab en combinación con quimioterapia.
 - En combinación con un inhibidor de aromatasa en mujeres posmenopáusicas que padecen enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, para las cuales la quimioterapia no es adecuada. Las pacientes incluidas en el estudio de registro no fueron tratadas previamente con trastuzumab o un inhibidor de aromatasa. No se dispone de datos sobre la eficacia de esta combinación frente a trastuzumab en combinación con un inhibidor de aromatasa, para esta población de pacientes.

4.5.3. Recomendación del GTMO:

- *Utilización en pacientes con cáncer de mama avanzado Her2 positivo que hayan progresado durante tratamiento(s) previo(s) con trastuzumab en combinación con quimioterapia, y hayan recibido previamente trastuzumab emtansina (o tengan contraindicado su uso).*

4.6. Nab-Paclitaxel

4.6.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Abraxane® 5 mg/ml polvo para suspensión para perfusión 1 vial	Celgene Europe LTD	Uso hospitalario Con receta
Pazenir® 5 mg/ml polvo para suspensión para perfusión 1 vial	RATIOPHARM GMBH	Uso hospitalario Con receta

4.6.2. Indicaciones según ficha técnica:

- Nab-paclitaxel en monoterapia está indicado en el tratamiento del CMM en pacientes adultos en los que haya fracasado el tratamiento en 1ª línea de la enfermedad metastásica y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas.

4.6.3. Recomendaciones del GTMO:

- *Uso en monoterapia del cáncer de mama avanzado en mujeres con ECOG 0-2, de cualquier edad, que cumplan las siguientes condiciones:*
 - *Enfermedad Her2 negativa*
 - *Tratamiento previo con antraciclinas o no indicación de su uso por las características del paciente.*
 - *No metástasis cerebrales.*
- *Se matiza el posicionamiento terapéutico como sigue:*
 - *2ª línea en pacientes que han recibido antraciclinas en 1ª línea de enfermedad metastásica y presenten enfermedad visceral grave, cuando es importante obtener una buena respuesta.*
 - *Pacientes en 2ª o posteriores líneas que presentan problemas para el uso de paclitaxel convencional:*
 - *Reacciones previas de hipersensibilidad.*
 - *Contraindicación para la utilización de corticoides.*

4.7. Trastuzumab

4.7.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Administración en perfusión intravenosa		
Herceptin® 150 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta
Herzuma® 150 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT.	Uso hospitalario Con receta
Herzuma® 420 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	CELLTRION HEALTHCARE HUNGARY KFT.	Uso hospitalario Con receta
Kanjinti® 150 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	AMGEN EUROPE B.V	Uso hospitalario Con receta
Kanjinti® 420 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	AMGEN EUROPE B.V	Uso hospitalario Con receta
Trazimera® 150 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	PFIZER EUROPE MA EEIG	Uso hospitalario Con receta
Trazimera® 420 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	PFIZER EUROPE MA EEIG	Uso hospitalario Con receta
Ogivri® 150 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	MYLAN	Uso hospitalario Con receta
Ogivri® 420 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	MYLAN	Uso hospitalario Con receta
Ontruzant® 150 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	SAMSUNG BIOEPIS NL B.V.	Uso hospitalario Con receta
Ontruzant® 420 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	SAMSUNG BIOEPIS NL B.V.	Uso hospitalario Con receta
Zerzepak® 150 mg polvo para concentrado para perfusión 1 vial	ACCORD HEALTHCARE, S.L.U	Uso hospitalario Con receta
Administración subcutánea		
Herceptin® 600 mg/5 ml solución inyectable 1 vial de 5 ml	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta

4.7.2. Indicaciones según ficha técnica:

Cáncer de mama metastásico

- Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) Her2 positivo:
 - En monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
 - En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
 - En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
 - En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

- Trastuzumab está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con Her2 positivo:
 - Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede)
 - Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
 - En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino

- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con trastuzumab para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Trastuzumab debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen Her2 o tengan amplificación del gen Her2 determinados mediante un método exacto y validado.

4.7.3. Indicaciones fuera ficha técnica:

- En CMM Her2+ en combinación con aquellos medicamentos que no incluyan taxanos y/o carboplatino (*Anexo 1*).
- Trastuzumab® intratecal en pacientes con metástasis en el SNC (*Anexo 1*).

4.7.4. Recomendaciones del GTMO:

- *Para contribuir a un uso eficiente de los recursos, los inicios de tratamiento con trastuzumab intravenoso se realizarán con biosimilares en sus indicaciones autorizadas.*
- *No se utilizará trastuzumab por vía subcutánea en pacientes con peso <51 kg.*
- *No se utilizará la vía subcutánea en pacientes que lleven otros tratamientos intravenosos asociados*
- *Cuando sea posible, se priorizará la administración a domicilio de trastuzumab para facilitar el tratamiento y evitar los desplazamientos de los pacientes, evitando la asistencia al hospital de día.*

4.8. Trastuzumab-Emtansina

4.8.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Kadcyla® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión 1 vial de 5 ml	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta

Kadcyla® 160 mg polvo para concentrado para solución para perfusión 1 vial de 8 ml	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta
---	----------------------------	--------------------------------

4.8.2. Indicaciones según ficha técnica:

Cáncer de Mama Precoz

- Kadcyla, como agente único, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz Her2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a Her2 (Indicación no financiada).

Cáncer de Mama Metastásico

- Kadcyla®, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes:
 - Haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
 - Haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

4.8.3. Recomendación del GTMO:

- *Los pacientes deben cumplir uno de los requisitos siguientes:*
 - *Haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o*
 - *Haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.*

4.9. Pertuzumab

4.9.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Perjeta® 420 mg concentrado para solución para perfusión 1 vial de 14 ml	Roche Registration Limited	Uso hospitalario Con receta

4.9.2. Indicaciones según ficha técnica:

Cáncer de mama metastásico:

- Perjeta® está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama Her2 positivo localmente recidivante irreseccable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-Her2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Cáncer de Mama Precoz

- Perjeta® está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama Her2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída.
- Perjeta® está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz Her2-positivo con alto riesgo de recaída (Indicación no financiada).

4.9.3. Recomendaciones del GTMO:

▪ Cáncer de mama metastásico:

Los pacientes deberán cumplir las siguientes condiciones:

- *Función cardíaca normal (FEVI>50%)*
- *ECOG 0-1*
- *En pacientes que hayan recibido trastuzumab durante la adyuvancia o la neoadyuvancia, la recaída debe haberse producido al menos, 6 meses después de su finalización.*
- *En caso de contraindicación para la utilización de docetaxel, se podrá utilizar pertuzumab en combinación con trastuzumab y paclitaxel semanal.*

▪ Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama:

Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios:

- *Cáncer de mama HER2 positivo de alto riesgo, definido como: tamaño tumoral mayor de 2 cm, con o sin afectación ganglionar, o bien tumor localmente avanzado o inflamatorio, sin enfermedad metastásica.*
- *ECOG 0-1*
- *FEVI > 55%*
- *Deberían administrarse entre 3 y 6 ciclos con pertuzumab, junto con trastuzumab y quimioterapia. Con el esquema TCH: 6 ciclos. Con los esquemas secuenciales con antraciclinas, pertuzumab se administraría junto con taxanos y trastuzumab durante 3-4 ciclos.*
- *En caso de contraindicación para la utilización de docetaxel, sería razonable la utilización de paclitaxel.*

4.10. Inhibidores de CDK4/6: palbociclib, ribociclib y abemaciclib.

4.10.1. Presentaciones comercializadas:

Medicamento	Laboratorio titular	Condiciones de prescripción y uso
Palbociclib		
Ibrance® 75 mg 21 cápsulas duras	Pfizer Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta
Ibrance® 100 mg 21 cápsulas duras	Pfizer Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta
Ibrance® 125 mg 21 cápsulas duras	Pfizer Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta
Ribociclib		
Kisqali® 200 mg 21 comprimidos recubiertos	Novartis Europharm Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta
Kisqali® 200 mg 42 comprimidos recubiertos	Novartis Europharm Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta
Kisqali® 200 mg 63 comprimidos recubiertos	Novartis Europharm Limited	Diagnóstico hospitalario Con receta
Abemaciclib		
Verzenio 50 mg 56 comprimidos recubiertos	Eli Lilly Nederland B.V.	Diagnóstico hospitalario Con receta

Verzenios 100 mg 56 comprimidos recubiertos	Eli Lilly Nederland B.V.	Diagnóstico hospitalario Con receta
Verzenios 150 mg 56 comprimidos recubiertos	Eli Lilly Nederland B.V.	Diagnóstico hospitalario Con receta

4.10.2. Indicaciones según ficha técnica:

- Ibrance® (palbociclib) está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2):
 - en combinación con un inhibidor de la aromatasa;
 - en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa.
- Kisqali® (ribociclib) y Verzenios® (abemaciclib) están indicados para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) negativo, en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como tratamiento hormonal inicial, o en mujeres que han recibido tratamiento hormonal previo.

En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

4.10.3. Recomendaciones del GTMO:

*Palbociclib, ribociclib y abemaciclib, **combinados con un inhibidor de la aromatasa**, muestran un beneficio importante de supervivencia libre de progresión (SLP) y en supervivencia global (SG) en comparación con las alternativas existentes, con un perfil de seguridad asumible.*

*Palbociclib, ribociclib y abemaciclib, **combinados con fulvestrant**, han demostrado un beneficio importante en SLP y en SG comparado con fulvestrant en monoterapia.*

Ninguno de los tres fármacos ha sido comparado con everolimus.

*Por lo tanto, se decide incluir palbociclib, ribociclib y abemaciclib (y everolimus en pacientes con tratamiento hormonal previo) como **alternativas***

terapéuticas. La selección de uno u otro se deberá realizar en base a criterios de eficiencia y de toxicidad.

Condiciones de uso:

- Combinado con un inhibidor de aromatasa o fulvestrant.
- Mujeres postmenopáusicas de forma natural o por ablación ovárica o por supresión química.
- ECOG 0-2 (0-1 si han recibido ya tratamiento hormonal previo)
- No tratadas previamente con everolimus ni inhibidores de CDK4/6
- Sin metástasis en SNC.
- Sin diseminación visceral que amenace la vida.
- Máximo de una línea previa de quimioterapia para enfermedad avanzada.

Situaciones en las que se valorará individualmente alguno de los tres inhibidores de CDK4/6 independientemente de la eficiencia:

Situación	Fármacos con mayor riesgo	Fármaco con menor riesgo
<i>Riesgo de enfermedad tromboembólica</i>	<i>Abemaciclib</i>	<i>Palbociclib o ribociclib</i>
<i>Neutropenia previa</i>	<i>Palbociclib y ribociclib</i>	<i>Abemaciclib</i>
<i>Alteraciones ECG</i>	<i>Ribociclib</i>	<i>Palbociclib o abemaciclib</i>
<i>Insuficiencia renal previa</i>	<i>Abemaciclib</i>	<i>Palbociclib o ribociclib</i>
<i>Cáncer de mama inflamatorio</i>	<i>Ribociclib o abemaciclib</i>	<i>Palbociclib</i>
<i>Hepatopatías</i>	<i>Ribociclib o abemaciclib</i>	<i>Palbociclib</i>
<i>Interacciones (estudio individualizado)</i>	<i>Ribociclib o abemaciclib</i>	<i>Palbociclib</i>
<i>Comorbilidades cardiovasculares</i>	<i>Ribociclib o abemaciclib</i>	<i>Palbociclib</i>
<i>Comorbilidades gastrointestinales</i>	<i>Abemaciclib</i>	<i>Palbociclib o ribociclib</i>

El uso de un fármaco menos eficiente deberá justificarse y registrarse individualmente.

5. Fármacos e indicaciones no financiadas

A fecha de elaboración de este documento (9 de febrero de 2021) los siguientes fármacos/indicaciones se encontraban aprobados por la EMA pero pendientes de financiación. Por lo tanto, no se incluyen en las recomendaciones. Los tratamientos e indicaciones que reciban la autorización de financiación con posterioridad a la publicación del presente documento se podrán utilizar según las recomendaciones del Informe de Posicionamiento Terapéutico hasta que se produzca la actualización del presente documento de consenso.

Fármaco	Indicación aprobada por la EMA pendiente de financiación
Alpelisib	Alpelisib está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y hombres, con receptor hormonal (HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, con una mutación PIK3CA , tras progresión de la enfermedad después de terapia endocrina en monoterapia
Entrectinib	Entrectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos expresando una fusión del gen receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK), quienes tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que una resección quirúrgica provoque una morbilidad severa, y que no han recibido previamente un inhibidor de NTRK, quienes no tienen opciones terapéuticas satisfactorias
Larotectinib	Larotectinib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]), con una enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias
Neratinib	Neratinib está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año.
Olaparib	Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que tiene mutaciones germinales en BRCA 1/2 . Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo) adyuvancia o para la enfermedad metastásica, a menos que no fuesen aptos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor

	hormonal (HR) positivo también deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa o ser considerados no aptos para la terapia endocrina.
Talazoparib	Talazoparib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico Her-2 negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.
Tucatinib	Tucatinib está indicado en combinación con trastuzumab y capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico Her-2 positivo que hayan recibido al menos 2 regímenes de tratamiento anti-Her-2 previos.
trastuzumab deruxtecan	Trastuzumab deruxtecan, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad irreseccable o cáncer de mama metastásico Her-2 positivo que han recibido dos o más regímenes
Trastuzumab-emtansina	Trastuzumab-emtansina, como agente único, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz Her-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a Her-2.

Fármaco	Indicación aprobada por la EMA con decisión de no financiación
Atezolizumab	Atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente avanzado irreseccable o metastásico cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ y que no hayan recibido quimioterapia previa frente a la metástasis.
Pertuzumab	Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz Her-2 positivo con alto riesgo de recaída

6. Resumen de las recomendaciones del GTMO.

Cáncer de mama precoz: neoadyuvancia

Trastuzumab

- Her-2+ y
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante, seguido de tratamiento en adyuvancia con trastuzumab para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Pertuzumab

- Her-2+ de alto riesgo, definido como: tamaño tumoral mayor de 2 cm, con o sin afectación ganglionar, o bien tumor localmente avanzado o inflamatorio, sin enfermedad metastásica.
- ECOG 0-1
- FEVI > 55%
- Deberían administrarse entre 3 y 6 ciclos con pertuzumab, junto con trastuzumab y quimioterapia. Con el esquema TCH: 6 ciclos. Con los esquemas secuenciales con antraciclinas, pertuzumab se administraría junto con taxanos y trastuzumab durante 3-4 ciclos.
- En caso de contraindicación para la utilización de docetaxel, sería razonable la utilización de paclitaxel.

Cáncer de mama precoz: adyuvancia

Trastuzumab

- Her-2+
- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede)
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino

Enfermedad localmente avanzada o metastásica

Caelyx (monoterapia) o Myocet (+ ciclofosfamida)

- Tratamiento previo con antraciclinas, o
- patología cardíaca, o
- riesgo de cardiotoxicidad

Eribulina

- ECOG 0-2 y
- utilización previa de capecitabina (o tratamiento con capecitabina no adecuado) y
- expectativa de vida \geq 3 meses

Trastuzumab

- Her-2+

Trastuzumab-emtansina

- Her-2+ y
- haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
- haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación

Pertuzumab

- Her2+ y
- función cardíaca normal (FEVI $>$ 50%) y
- ECOG 0-1 y
- en pacientes que hayan recibido trastuzumab durante la adyuvancia o la neoadyuvancia, la recaída debe haberse producido al menos, 6 meses después de su finalización.
- En caso de contraindicación para la utilización de docetaxel, se podrá utilizar pertuzumab en combinación con trastuzumab y paclitaxel semanal

Lapatinib

- Her-2+ y
- progresión durante tratamiento previo con trastuzumab + QT y
- utilización previa de trastuzumab emtansina (o tener contraindicado su uso)

Bevacizumab biosimilar

- ECOG 0-2 y
- Her2- y
- RH- o RH+ y enfermedad visceral grave.

Nab-paclitaxel

- ECOG 0-2 y
- Her-2 – y
- tratamiento previo con antraciclinas o no indicación de su uso por las características del paciente y
- no metástasis cerebrales y
- 2ª línea en pacientes con enfermedad visceral grave cuando es importante obtener una buena respuesta o
- pacientes en 2ª o posteriores líneas que presentan problemas para el uso de paclitaxel convencional:
 - Reacciones previas de hipersensibilidad.
 - Contraindicación para la utilización de corticoides.

Everolimus

- Her-2 negativo y
- <70 años y
- ECOG 0-1 y
- Ausencia de enfermedad visceral sintomática y
- Ausencia de metástasis cerebrales y
- Progresión neoplásica documentada en el momento actual y
- Tratamiento previo con un inhibidor de aromatasa no esteroideo (adyuvante o para la enfermedad avanzada) y
- Máximo de una línea previa de quimioterapia para enfermedad avanzada y
- Máximo de dos líneas de tratamiento hormonal previo para enfermedad metastásica y
- Ausencia de contraindicaciones para everolimus (neumopatía grave, infección activa) y
- Preferencia del paciente, tras discutir las distintas opciones, por la prolongación del tratamiento hormonal combinado con everolimus frente al uso de quimioterapia sistémica o frente a una nueva línea hormonal.

Palbociclib, ribociclib o abemaciclib (elegir en función de eficiencia y toxicidad)

- Combinado con IA o fulvestrant y
- Mujeres postmenopáusicas (de forma natural o por ablación ovárica o supresión química) y
- ECOG 0-2 (0-1 si tratamiento hormonal previo) y
- No tratadas previamente con everolimus ni con inhibidores de CDK4/6 y
- Sin metástasis en SNC y
- Sin diseminación visceral que amenace la vida y
- Máximo una línea previa de quimioterapia para enfermedad avanzada

7. 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).*

8. Referencias bibliográficas

- Arocas Casañ V; de la Rubia Nieto MA; Mateo Carmona J; García Molina O. *Bevacizumab: tratamiento de primera línea de cáncer de mama metastásico. Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Enero de 2014. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm*
- Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii11–vii19, 2012.*
- Castro Rodríguez I, Pérez Riquelme F, Gutiérrez García JJ. *Indicadores de Proceso y Rendimiento del cribado mamográfico en la Región de Murcia. Bienio 2009-10. Consejería de Sanidad y Política Social. D. G. de Salud Pública, 2011. ISBN: 978-84-96994-55-3.*
- Chirlaque MD, Expósito M, Valera I, Tortosa J, Garrido S, Sánchez MJ, Salmerón D, Navarro C. *Incidencia de cáncer en la Región de Murcia. Año 2010. Boletín Epidemiológico de Murcia 2017; 37-809. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/389096-Febrero_2017.pdf (Consultado: marzo, 2018).*
- Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galcerán J, Martínez R et al. *Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 3: 21-29.*
- Chirlaque MD, Salmerón D, Cirera L, Valera I, Tortosa J, Párraga E, Navarro C. *Cáncer de mama: situación en la Región de Murcia. Murcia. Consejería de Sanidad y Política Social. D. G. de Salud Pública, 2012.*
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.*
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr; 49(6):1374-403.*

- *Ficha técnica autorizada de Abraxane®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Afinitor®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Avastin®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Caelyx®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Halaven®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Herceptin®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Ibrance®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Kadcylla®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Kisqali®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Myocet®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*

- *Ficha técnica autorizada de Perjeta®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Tyverb®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Ficha técnica autorizada de Verzenios®. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> (Consultado: noviembre, 2020).*
- *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (Consultado: marzo, 2018).*
- *González Lozano, E; Arocas Casañ; V. Palbociclib/Ribociclib en cáncer de mama metastásico. Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Febrero 2018.*
- *Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM). Cáncer de mama. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/> (Consultado: noviembre 2020).*
- *INEbase. Defunciones según la causa de muerte para el año 2016. Resultados nacionales. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de eribulina (Halaven®) en el cáncer de mama. PT-eribulina/V3/10072015. Fecha de publicación: 24 de julio de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/eribulina-Halaven.pdf> (Consultado: marzo, 2018).*
- *Informe de Posicionamiento Terapéutico de palbociclib (Ibrance®) en cáncer de mama. IPT, 3/2018. Fecha de publicación: 9 de enero de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-palbociclib-Ibrance-cancer-mama.pdf> (Consultado: marzo, 2018).*

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de pertuzumab (Perjeta®). PT/V1/17062014.1. Fecha de publicación: 17 de junio de 2014. Fecha de corrección: 8 de julio de 2014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Pertuzumab-perjeta-aprobado-GCPT.pdf> (Consultado: marzo, 2018).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab emtansina (Kadcyla®). PT/V1/10072015. Fecha de publicación: 27 de julio de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/transtuzumab-emtansina-kadcyla.pdf> (Consultado: marzo, 2018).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. IPT, 32/2019. V2. Fecha de publicación: 31 de enero de 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_32-2019-abemaciclib-Verzenios.pdf?x53593 (Consultado: noviembre, 2020).
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de ribociclib (Kisqali®) en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico IPT, 24/2018. V2 Fecha de publicación: 10 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ribociclib-Kisqali-cancer-mama-ERH-v2.pdf?x53593> (Consultado: noviembre, 2020).
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones 2016. Disponible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf (Consultado: marzo, 2018).
- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, La Vecchi C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Ann Oncol* 2013; 00: 1-9.
- Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "El Álamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006; 8 (7):508-1812.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 6.2020. Disponible en:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

(consultado: enero, 2021)

- Rabell Íñigo S, Mira Sirvent MC. Lapatinib en cáncer de mama avanzado o metastásico. Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica de Murcia. Septiembre de 2009.
- Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019. Disponible en: https://www.redecan.es/redecan.org/es/Estimaciones_Incidencia_Cancer_en_Espana_2019058c.pdf?file=833&news=448 (Consultado: noviembre, 2020).
- Sánchez Catalicio, MM. Everolimus. Cáncer de mama avanzado. Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Noviembre de 2013.
- Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R. CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl. 3: 30-6.
- Sant M, et al. Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004; 100 (4):715-22.
- Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2020). Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama> (Consultado: noviembre, 2020)
- SEOM 2018. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2018. Disponible en: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las Cifras del cancer en Espana2018.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf) (Consultado: marzo, 2018).
- Ventura López M, Iranzo Fernández MD, Pastor Cano J; León Villar J. Paclitaxel albúmina en cáncer de mama metastásico. Informe para la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Noviembre de 2013.
- Wolff AC, 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; 31 (31):3997-4013.

- *Yardley DA et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther. 2013; 30: 870-84.*

ANEXO 1

Elaborado por:	GTMO	RECOMENDACIÓN DE USO DE: A) TRASTUZUMAB EN SEGUNDA Y POSTERIORES LÍNEAS EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2 POSITIVO Y/O EN COMBINACIÓN CON FÁRMACOS DISTINTOS A LOS TAXANOS. B) TRASTUZUMAB POR VÍA INTRATECAL.
Fecha:	11/02/2014	
Aprobado por:	CRFT	
Fecha:	28/02/2014	
Código:		CRFT/DOC/CMA/1.1/022014/A3

Índice

1. Autores y servicio hospitalario	37
2. Patología	37
3. Objetivos	37
4. Justificación	37
5. Criterios de inclusión de pacientes	38
6. Tratamiento farmacológico.....	38
7. Seguimiento clínico	39
8. Bibliografía	39

1. Autores

- **D. José Luís Alonso Romero.** Médico Especialista en Oncología Médica. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (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).
- **D. Raúl Carrillo Vicente.** Médico Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).

2. Patología

Cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

3. Objetivos

A) Utilización de trastuzumab en 2ª y posteriores líneas en cáncer de mama metastásico HER2+ o/y en combinación con fármacos distintos a los taxanos.

B) Utilización de trastuzumab por vía intratecal.

4. Justificación

En un estudio aleatorizado (capecitabina frente a capecitabina+trastuzumab) el re-tratamiento con trastuzumab, tras la progresión a trastuzumab+taxanos en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, mostró beneficio significativo en la tasa de respuestas (48% *versus* 27%) y en la supervivencia libre de progresión (8.2 *versus* 5.6 meses). No se observaron diferencias significativas en supervivencia global, pero sí en la supervivencia post-progresión.^{1,2}

Otros datos procedentes de estudios observacionales y retrospectivos apoyan la continuación del bloqueo HER2 con trastuzumab más allá de la progresión al tratamiento con trastuzumab en 1ª línea, tanto en cuanto a su seguridad³ como en cuanto a su eficacia, en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.^{4,5} El beneficio clínico se observa incluso cuando se reintroduce trastuzumab en combinación con otra línea de quimioterapia tras la progresión a una 2ª ó 3ª línea con capecitabina-lapatinib.⁶

El beneficio del tratamiento con trastuzumab en 1ª o posteriores líneas en el cáncer de mama metastático HER2 positivo se ha demostrado no solamente en combinación con taxanos, como figura en las condiciones autorizadas, sino con otros fármacos: vinorelbina (con resultados similares a los taxanos en primera línea),⁷ capecitabina,¹ derivados de platino e incluso con antraciclinas liposomales.^{8,9} Por tanto, su utilización no debería estar restringida a la combinación con taxanos, sino con cualquier quimioterapia apropiada en una paciente con enfermedad metastásica HER2 positivo.

En los casos de carcinomatosis meníngea por cáncer de mama HER2 positivo, de pronóstico infausto con el tratamiento convencional, la administración de trastuzumab por vía intratecal en combinación con quimioterapia intratecal muestra resultados significativamente superiores a los esperables para el tratamiento convencional. En una revisión sistemática su uso fue seguro y ofreció tasas de respuesta del 68%, con un 31% de estabilizaciones y una supervivencia global de 13.5 meses.¹⁰

5. Criterios de inclusión de pacientes*

El tratamiento con trastuzumab en combinación con quimioterapia distinta a taxanos puede ser valorado en pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivo en alguna de las siguientes situaciones:

- En combinación con vinorelbina en 1ª línea en pacientes que presenten contraindicaciones para la utilización de taxanos o en los que el perfil de toxicidad de vinorelbina sea preferible.
- En combinación con vinorelbina, capecitabina, antraciclinas liposomales u otra quimioterapia en 2ª o posteriores líneas de tratamiento en pacientes con estado general adecuado (ECOG 0-2) y sin contraindicaciones para el uso de trastuzumab.

6. Tratamiento farmacológico

A) Dosis recomendada: **Trastuzumab** trisemanal 6 mg/kg/21 días (tras dosis de carga de 8 mg/kg). Alternativamente, dosis semanal (4 mg/kg como primera dosis de carga, seguida de 2 mg/kg/semana).

* Estas recomendaciones de uso son orientativas. Las indicaciones aquí reflejadas no son ni excluyentes ni obligadas y deben ser consideradas siempre en el contexto clínico del paciente.

B) El tratamiento con **trastuzumab intratecal** puede ser valorado en pacientes con cáncer de mama metastático HER2 positivo que presenten carcinomatosis meníngea y un estado general que permita el tratamiento intratecal.

Dosis y pauta recomendadas: **Trastuzumab** 25 mg vía intratecal, junto con la **quimioterapia intratecal convencional** (habitualmente metotrexate 12 mg y dexametasona 8 mg) dos veces por semana hasta negativización del LCR o/y desaparición de las manifestaciones clínicas; posteriormente, una vez a la semana durante un mes y luego cada 2 semanas como mantenimiento hasta progresión.

7. Seguimiento clínico

Según práctica clínica habitual y según la Guía de Buenas Prácticas Clínicas en Oncología.

8. Bibliografía

- *Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. J Clin Oncol 2009; 27 (12): 1999-2006.*
- *Von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG26/BIG 03-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. Eur J Cancer 2011; 47 (15): 2273-81.*
- *Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. J Clin Oncol 2004; 22: 1063-1070.*
- *Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomon A et al. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational HERMINE study. The Oncologist 2010; 5 (8): 799-809.*

- *Petrelli F, Barni S. A pooled analysis of 2618 patients treated with trastuzumab beyond progression for advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 2013; 13 (2): 81-87.*
- *Gori S, Montemurro F, Spazzapan S et al. Retreatment with trastuzumab-based therapy after disease progression following lapatinib in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol 2012; 23 (6): 1436-41.*
- *Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol. 2011 2010; 29 (3):264-71.*
- *Stickeler E, Klar M, Watermann D et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab as 1st and 2nd line therapy in her2/neu positive metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. Breast Cancer Res Treat 2009; 117 (3):591-8.*
- *Martín M, Sánchez-Rovira P, Muñoz M et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 study. Ann Oncol 2011; 22(12): 2591-6.*
- *Zagouri F, Sergentanis TN, Bartsch R et al. Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis. Breast Cancer Res Treat 2013; 139: 13-22.*