



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad



# **Documento de Consenso sobre el Uso de Nuevos Fármacos en el Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico.**

Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos

Validado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica  
Consejería de Sanidad – Región de Murcia  
10 de julio de 2015

**Código: CRFT/DOC/CMA/2.1/072015**

# Índice

---

<b>1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS (CÁNCER DE MAMA)</b> .....	<b>3</b>
<b>2. ABREVIATURAS</b> .....	<b>5</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1. GRUPO DE TRABAJO DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS (GTMO)</b> .....	<b>6</b>
<b>3.2. CÁNCER DE MAMA</b> .....	<b>8</b>
<b>4. FÁRMACOS DE ALTO ÍNDICE DE IMPACTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1. BEVACIZUMAB (AVASTIN®)</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2. DOXORUBICINA LIPOSOMAL (MYOCET®)</b> .....	<b>12</b>
<b>4.3. ERIBULINA (HALAVEN®)</b> .....	<b>13</b>
<b>4.4. EVEROLIMUS (AFINITOR®)</b> .....	<b>14</b>
<b>4.5. LAPATINIB (TYVERB®)</b> .....	<b>15</b>
<b>4.6 NAB-PACLITAXEL (ABRAXANE®)</b> .....	<b>16</b>
<b>4.7 TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)</b> .....	<b>17</b>
<b>4.8 TRASTUZUMAB + EMTANSINA (KADCYLA®)</b> .....	<b>19</b>
<b>4.9 PERTUZUMAB (PERJETA®)</b> .....	<b>20</b>
<b>5. MARCO LEGAL</b> .....	<b>21</b>
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>22</b>
<b>ANEXO 1</b> .....	<b>26</b>
<b>ANEXO 2</b> .....	<b>29</b>

# 1. Integrantes del Grupo de Trabajo de Medicamentos Oncológicos (Cáncer de Mama)

---

## Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

---

### **D. Arturo Giménez Ruiz**

Director General de la Dirección General de Planificación Sociosanitaria, Farmacia y Atención al Ciudadano.  
Consejería de Sanidad y Política Social (Región de Murcia).

## Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

---

### **Dña. Rosa M<sup>a</sup> Ramos Guevara**

Directora General de la Dirección General de Asistencia Sanitaria.  
Servicio Murciano de Salud.

### **D. Casimiro Jiménez Guillén**

Jefe del Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica.  
Dirección General de Planificación Sociosanitaria, Farmacia y Atención al Ciudadano.  
Consejería de Sanidad y Política Social (Región de Murcia).

## Coordinadoras del Grupo de Trabajo

---

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

Farmacéutica. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos.  
Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica.  
Consejería de Sanidad y Política Social (Región de Murcia).

### **Dña. Elvira Navarro Pino**

Médico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos.  
Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica.  
Consejería de Sanidad y Política Social (Región de Murcia).

## Miembros del Grupo de Trabajo (por orden alfabético)

---

### **D. José Luí́s Alonso Romero**

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

### **Dña. Ana Aranda García**

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

**D. Raúl Carrillo Vicente**

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

**Dña. Josefa León Villar**

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

**D. Francisco José Martínez Cánovas**

Farmacéutico. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos.  
Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.  
Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica.  
Consejería de Sanidad y Política Social (Región de Murcia).

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

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

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

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

## 2. Abreviaturas

---

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

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

**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*)

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

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

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

**HER2:** Receptor para el factor de crecimiento de tipo epidérmico humano (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*).

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

**HGUMM:** Hospital General Universitario Morales Meseguer

**HGUSL:** Hospital General Universitario Santa Lucía

**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:** Tumor Ganglio Metástasis (Clasificación) (*Tumour Nodes Metastases*)

## 3. Introducción

---

### 3.1. Grupo de trabajo de medicamentos oncológicos (GTMO)

Según lo establecido en el artículo 3.2 de la Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica [en adelante, la Comisión (CRFT)], dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- Definir los procesos sobre los que es necesario aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración, priorizando aquellas patologías que, por su impacto sanitario, social, económico o por la variabilidad en la utilización de medicamentos hacen necesario su especial supervisión y seguimiento.
- Consensuar y proponer el proceso de selección de medicamentos a incluir en las diferentes guías farmacoterapéuticas del Servicio Murciano de Salud, en especial, las referidas a aquellas patologías que necesitan tratamientos coordinados entre los distintos niveles asistenciales y/o las distintas áreas de salud.
- 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 5.1 de la mencionada Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social, 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 medicamentos oncológicos utilizados en los hospitales de la Región de Murcia así como de elaborar documentos de consenso sobre el uso de determinados medicamentos oncológicos en dichos hospitales.

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 metastásico con medicamentos de alto índice de impacto socio-económico y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances. En su elaboración han participado expertos de los Servicios de Farmacia y de Oncología Médica de los tres hospitales con servicio de Oncología Médica de la Región de Murcia: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital General Universitario Santa Lucía y Hospital General Universitario Morales Meseguer; así como técnicos de la Dirección General Sociosanitaria, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Sanidad y Política Social) y personal del Servicio Murciano de Salud (SMS).

La actualización de este documento está previsto que se realice cada año, excepto que la aparición de conocimientos científicos relevantes obliguen a realizarla previamente a esta fecha, fundamentalmente en aquellos aspectos concretos en que las recomendaciones se modifiquen sustancialmente.

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 sobre el uso consensuado de determinados medicamentos oncológicos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

## 3.2. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en mujeres, registrándose en España 27.182 casos nuevos en el año 2012, con una mortalidad estimada de 6.231 fallecimientos para el mismo año (Sánchez *et al*, 2010). Esto supone el 18,2% de las muertes por cáncer en la mujer; siendo la primera causa de muerte en mujeres entre 40 y 55 años. El cáncer de mama, en nuestro país, tiene una supervivencia del 81% a los 5 años, ligeramente superior a la mediana europea, en el mismo periodo observado, es del 79% (Chirlaque *et al*, 2010). Aproximadamente, entre el 5-10% de los casos se diagnostican en estadio metastásico (CMM) y la mayor parte (30%) se diagnostica como recaída después de una enfermedad inicialmente limitada.

En la Región de Murcia, aproximadamente cada año, 560 mujeres son diagnosticadas de un cáncer de mama invasivo y cerca de 180 mueren por esta causa, lo que supone un 4% de los fallecimientos totales en mujeres (Chirlaque *et al*, 2012). En relación a los casos nuevos diagnosticados de cáncer de mama en mujeres de la región de Murcia, la tasa de incidencia del periodo 2003-2007 fue de 79,9/100.000 casos y la estimación para el período 2008-2012 es de 79,2/100.000, estimándose que para el año 2013, dicha tasa será muy parecida a la del periodo anterior.

La enfermedad avanzada continúa sin tener cura y, por lo tanto, los objetivos terapéuticos siguen siendo, principalmente: el manejo de los síntomas; el retraso de la progresión de la enfermedad y la prolongación de la supervivencia global, sin que la calidad de vida se vea afectada.

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 *et al*, 2011)

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 y 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 1-3% de los cánceres de mama (NCCN Guidelines, 2014; Ferlay *et al*, 2013).

A nivel molecular, el cáncer de mama puede ser clasificado en: tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos +/- progesterona (hormono-dependiente) y HER2 negativo (HER2-), tumores HER2 positivo (HER2+) (sobrexpresan la proteína HER2), y tumores triple negativo (con receptores hormonales y HER2 negativos).

Entre un 18-20% de los cánceres de mama invasivos son HER2+, 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 [1-4]; 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, etc...

Casi todos los cánceres de mama metastáticos 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 *et al*, 2012).

En pacientes con tumores con receptor hormonal positivo, el tratamiento hormonal es una opción, siempre y cuando la agresividad del tumor, la afectación visceral 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+, se deben añadir al tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia), medicamentos anti-HER2.
- Para las pacientes con tumores triple-negativo, y para aquellos con receptor hormonal positivo no subsidiarios de hormonoterapia, la quimioterapia es el tratamiento de elección.

Gracias al desarrollo terapéutico de los últimos años, en torno a un 20-30% de las mujeres con tumores en estadios avanzados tiene una supervivencia superior a los 5 años (Martin *et al*, 2006; Sant *et al*, 2004).

## 4. Fármacos de Alto Índice de Impacto en el Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico

### 4.1. Bevacizumab (Avastin®)

#### A) Indicaciones según ficha técnica:

- Avastin® está indicado, en combinación con paclitaxel, para el tratamiento, en 1ª línea, de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM).
- También está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento, en 1ª línea, de pacientes adultos con CMM en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Avastin® en combinación con capecitabina.

#### B) Indicaciones fuera de ficha técnica\*:

Tratamiento en 2ª línea en pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, HER2 negativo y receptores hormonales negativos que no hubieran tenido acceso al fármaco en primera línea.

### Recomendación del GTMO

- Tratamiento en 1ª línea en cáncer de mama metastásico en pacientes menores de 65 años y receptores HER2 negativo con las siguientes características:
  - Receptores hormonales negativos, o
  - Receptores hormonales positivos con enfermedad visceral agresiva.

---

\* En estos casos, el médico responsable del tratamiento realizará la correspondiente **solicitud** de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica. Dicha solicitud irá acompañada de un informe que justifique convenientemente la necesidad del uso del medicamento y de la hoja de consentimiento informado del paciente. En cualquier caso, se ajustará a lo establecido en el Anexo I del Reglamento de Funcionamiento Interno de la CRFT.

## 4.2. Doxorubicina liposomal (Myocet®)

### A) Indicaciones según ficha técnica:

Myocet®, en combinación con ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento, en 1ª línea, del CMM en mujeres adultas.

### B) Indicaciones fuera de ficha técnica\*:

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+, en combinación con taxanos y trastuzumab.

### Recomendación del GTMO

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

---

\* En estos casos, el médico responsable del tratamiento realizará la correspondiente **solicitud** de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica. Dicha solicitud irá acompañada de un informe que justifique convenientemente la necesidad del uso del medicamento y de la hoja de consentimiento informado del paciente. En cualquier caso, se ajustará a lo establecido en el Anexo I del Reglamento de Funcionamiento Interno de la CRFT.

### 4.3. Eribulina (Halaven®)

#### Indicaciones según ficha técnica:

Halaven® está 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.

#### **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.

(\*) Se asumirá la próxima versión del IPT de la AEMPS sobre eribulina en el cáncer de mama metastásico cuando sea publicada (versión 3).

## 4.4. Everolimus (Afinitor®)

### Indicaciones según ficha técnica:

Afinitor® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2-, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

Debido a que no existe IPT de la AEMPS sobre la indicación de everolimus en cáncer de mama y que su balance coste-beneficio está en el límite de lo aceptable, se establecen las siguientes recomendaciones de utilización por parte del GTMO:

### **Recomendación del GTMO**

Paciente con cáncer de mama avanzado (metastásico o irresecable) hormono-dependiente HER2-, que cumple las siguientes condiciones:

- Postmenopausia.
- 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 aromatasa 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 aromatasa, 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.
- 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.

## 4.5. Lapatinib (Tyverb®)

### A) Indicaciones según ficha técnica:

Tyverb® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 y se administra:

- 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 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 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.

### B) Indicaciones fuera de ficha técnica\*:

CMM en 1ª ó 2ª línea en combinación con taxanos (*Anexo 1*).

### **Recomendación del GTMO**

- Utilización en pacientes con cáncer de mama avanzado Her2+ y con receptores hormonales negativos, que han progresado durante tratamiento(s) previo(s) de trastuzumab en combinación con quimioterapia.

---

\* En estos casos, el médico responsable del tratamiento realizará la correspondiente **solicitud** de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica. Dicha solicitud irá acompañada de un informe que justifique convenientemente la necesidad del uso del medicamento y de la hoja de consentimiento informado del paciente. En cualquier caso, se ajustará a lo establecido en el Anexo I del Reglamento de Funcionamiento Interno de la CRFT.

## 4.6 Nab-Paclitaxel (Abraxane®)

Indicaciones según ficha técnica:

Abraxane® 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.

### Recomendación 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 (la mayoría de las cuales no llevaron ningún tipo de quimioterapia en la adyuvancia), enfermedad visceral grave cuando es importante obtener una buena respuesta.
- 3ª o posteriores líneas en pacientes tratados con antraciclinas previamente (o con contraindicación para su uso), con taxanos previos (preferiblemente docetaxel o paclitaxel trisemanal, y en caso de paclitaxel semanal, preferiblemente sin evidencia de progresión intratratamiento) si las toxicidades acumuladas hacen imposible la administración de paclitaxel.
- 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 (Herceptin®)

### A) Indicaciones según ficha técnica:

#### Cáncer de mama

##### Cáncer de mama metastásico:

Herceptin® 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:

Herceptin® 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) (ver sección 5.1 de la ficha técnica).
- 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 Herceptin® para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver sección 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

Herceptin® 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 (Ver secciones 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

B) Indicaciones fuera de ficha técnica\*:

- En CMM HER2+ en combinación con aquellos medicamentos que no incluyan taxanos y/o carboplatino (*Anexo 2*).
- Herceptin® intratecal en pacientes con metástasis en el SNC (*Anexo 2*).

### Recomendación del GTMO

- Se utilizará trastuzumab por vía subcutánea en los pacientes con peso >51 kg.
- Se valorará clínicamente el uso trastuzumab por vía intravenosa en pacientes con peso <51 kg ya que sólo se dispone de datos farmacocinéticos de trastuzumab por vía subcutánea, y no de datos de eficacia y seguridad en la práctica clínica.
- Se valorará clínicamente el uso de trastuzumab por vía intravenosa en aquellos pacientes en los que, según criterio médico, sus circunstancias clínicas hagan preferible esta vía (p.e: pacientes con peso > 100 kg).

---

\* En estos casos, el médico responsable del tratamiento realizará la correspondiente **solicitud** de utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica. Dicha solicitud irá acompañada de un informe que justifique convenientemente la necesidad del uso del medicamento y de la hoja de consentimiento informado del paciente. En cualquier caso, se ajustará a lo establecido en el Anexo I del Reglamento de Funcionamiento Interno de la CRFT.

## **4.8 Trastuzumab + Emtansina (Kadcyla®)**

Indicaciones según ficha técnica:

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.

### **Recomendación del GTMO**

- Se asumirá el IPT de la AEMPS sobre Kadcyla® hasta que no se evalúe dicho medicamento por el GTMO.

## 4.9 Pertuzumab (Perjeta®)

Indicaciones según ficha técnica:

Tratamiento del cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recurrente no resecable, en combinación con trastuzumab y docetaxel, en pacientes que no hayan recibido tratamiento anti HER2 ó quimioterapia previa para su enfermedad metastásica.

### Recomendación del GTMO

- Se asumirá el IPT de la AEMPS sobre Perjeta® hasta que no se evalúe dicho medicamento por el GTMO-MA.
- Los pacientes deberán cumplir las siguientes condiciones:
  - Función cardiaca normal (FEVI $\geq$ 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.

## 5. Marco Legal

---

- Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.
- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
- 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.
- Reglamento de Funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Versión 2.2 de Febrero de 2014 (CRFT/REG/2.2/022014). Disponible en: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/311736-reglamento.pdf>

## 6. 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 2014.
- 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, 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.
- EUROCARE. European Cancer Registry. Disponible en: <http://www.eurocare.it>
- Ferlay J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- Ficha técnica autorizada de Abraxane®. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Ficha técnica autorizada de Afinitor®: Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Ficha técnica autorizada de Avastin® Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

- Ficha técnica autorizada de Halaven®: Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Ficha técnica autorizada de Herceptin®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Ficha técnica autorizada de Kadcyła®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Ficha técnica autorizada de Myocet®: Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Ficha técnica autorizada de Perjeta®. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Ficha técnica autorizada de Tyverb®: Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de eribulina (Halaven®) en el cáncer de mama. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#cancer-mama>
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de pertuzumab (Perjeta®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#cancer-mama>
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab emtansina (Kadcyła®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#cancer-mama>
- 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 *et al.* "El Álamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(7):508-18.

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer 2014. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- 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.
- Resumen del EPAR de la EMA sobre Abraxane<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000778/WC500020431.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000778/WC500020431.pdf). [Consultado: 21/06/2013].
- Resumen del EPAR de la EMA sobre Afinitor<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001038/WC500089454.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001038/WC500089454.pdf). [Consultado: 24/06/2013]
- Resumen del EPAR de la EMA sobre Avastin<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000582/WC500029260.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000582/WC500029260.pdf). [Consultado: 24/06/2013].
- Resumen del EPAR de la EMA sobre Halaven<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002084/WC500105114.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002084/WC500105114.pdf). [Consultado: 24/06/2013].
- Resumen del EPAR de la EMA sobre Herceptin<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000278/WC500049819.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000278/WC500049819.pdf) [Consultado: 21/06/2013].
- Resumen del EPAR de la EMA sobre Kadcyła<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002389/WC500158596.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002389/WC500158596.pdf)
- Resumen del EPAR de la EMA sobre Myocet<sup>®</sup>. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000297/WC500031806.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000297/WC500031806.pdf). [Consultado: 24/06/2013].



- Resumen del EPAR de la EMA sobre Perjeta®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002547/WC500141071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002547/WC500141071.pdf). [Consultado: 21/06/2013].
- Resumen del EPAR de la EMA sobre Tyverb®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000795/WC500044958.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000795/WC500044958.pdf). [Consultado: 24/06/2013]
- 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, Martínez C. CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl. 3: 30-36.
- Sant M, *et al.* Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2004 Feb 15;100 (4):715-22).
- SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en España 2014. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014>
- 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: 870-884.

## Anexo 1

<b>Elaborado por:</b>	<b>GTMO</b>	<b>RECOMENDACIÓN DE USO DE LAPATINIB EN COMBINACIÓN CON PACLITAXEL SEMANAL EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2+</b>
<b>Fecha:</b>	<b>11/02/2014</b>	
<b>Aprobado por:</b>	<b>CRFT</b>	
<b>Fecha:</b>	<b>28/02/2014</b>	
<b>Código:</b>		<b>CRFT/DOC/CMA/1.1/022014/A1</b>

## Índice

1. Autores y servicio hospitalario .....	27
2. Patología .....	27
3. Objetivo .....	27
4. Justificación .....	27
5. Criterios de inclusión de pacientes .....	27
6. Tratamiento farmacológico.....	28
7. Seguimiento clínico .....	28
8. Bibliografía .....	28

## 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+.

## 3. Objetivo

---

Utilización de lapatinib en combinación con paclitaxel semanal en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+.

## 4. Justificación

---

La combinación de paclitaxel semanal con lapatinib, en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2+, en 1ª línea de tratamiento, mejora la supervivencia en 7.3 meses con respecto a la monoterapia con paclitaxel.

Este tratamiento puede ser una alternativa para pacientes con contraindicación para el uso de trastuzumab en esta situación.

## 5. Criterios de inclusión de pacientes\*

---

Pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que requieren tratamiento con taxanos en 1ª ó 2ª línea y presentan contraindicación para la utilización de trastuzumab.

---

\* 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.

## 6. Tratamiento farmacológico

---

Dosis recomendada: **paclitaxel** 80 mg/m<sup>2</sup>/semanal (3 semanas cada 4) y **lapatinib** 1500 mg/día.

## 7. Seguimiento clínico

---

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

## 8. Bibliografía

---

Guan ZZ, Xu BH, DeSilvio ML *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; 31 (16): 1947-1953.

## Anexo 2

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

## Índice

1. Autores y servicio hospitalario .....	30
2. Patología .....	30
3. Objetivos .....	30
4. Justificación .....	30
5. Criterios de inclusión de pacientes .....	31
6. Tratamiento farmacológico.....	31
7. Seguimiento clínico .....	32
8. Bibliografía .....	32

## 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+.

## 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+, 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.<sup>1,2</sup>

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 seguridad<sup>3</sup> como en cuanto a su eficacia, en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.<sup>4,5</sup> 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.<sup>6</sup>

El beneficio del tratamiento con trastuzumab en 1ª o posteriores líneas en el cáncer de mama metastásico HER2+ 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),<sup>7</sup> capecitabina,<sup>1</sup> derivados de platino e incluso con antraciclinas liposomales.<sup>8,9</sup> 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+.

En los casos de carcinomatosis meníngea por cáncer de mama HER2+, 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.<sup>10</sup>

## 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 metastásico HER2+ 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 metastásico HER2+ 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

---

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.



- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.