

PROTOCOLO 2018

Tratamiento basado en Trastuzumab para el Cáncer de Mama que Sobreexpresan el Gen HER2

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20.850

Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN	5
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN.....	8
POBLACIÓN OBJETIVO.....	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	9
MANEJO CLÍNICO.....	9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO	17
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	17
ANEXO Nº 1. RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA	18
ANEXO Nº 2. RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA EN QUIMIOTERAPIA ...	19
ANEXO Nº 3. MONITOREO Y ORIENTACIONES PARA ONCÓLOGO TRATANTE.....	20
GRUPO ELABORADOR	21
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN

PROBLEMA DE SALUD Tratamiento basado en Trastuzumab para el Cáncer de Mama que sobreexpresan el gen Her2+

		Red Única Aprobada de Prestadores		
Etapa clínica	Etapa de Solicitud del Medicamento	Etapa de Confirmación	Etapa de Tratamiento	Etapa de Seguimiento
Prestador	Especialista Oncólogo	Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado	Prestador Aprobado para Tratamiento	Prestador Aprobado para Seguimiento
Acción Clínica	Evaluación Médica	Examen Diagnóstico Inmunohistoquímica y FISH Validación de los criterios de inclusión	Administración Trastuzumab	Control y seguimiento según protocolo
	Exámenes Requeridos: Ecocardiograma, Inmunohistoquímica, FISH, cintigrama óseo o Escáner			Exámenes de control según Protocolo
Acción Administrativa	Ingreso al Sistema de Solicitud del Medicamento	Confirmación en Sistema	Registro Fármaco	Registro Seguimiento
	Post Confirmación		Registro de Administración	Receta de Continuidad
	Notificación			
	Primera Receta			
Paso de confirmación del caso a tratamiento y seguimiento en plataforma web de FONASA*		3		

Garantía Financiera:

Tratamiento: Trastuzumab.

Para pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mamas que sobreexpresen el gen Her2.

Garantía de Oportunidad:

1. Con confirmación diagnóstica de cáncer de mamas HER2+, tendrá el beneficio específico de inicio de tratamiento con Trastuzumab en un plazo de 20 días.
2. Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.
3. La solicitud del tratamiento por parte del prestador será validada por el comité de expertos clínicos del prestador aprobado, de acuerdo a lo establecido en el protocolo.

Seguimiento:

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud para tratamiento con Trastuzumab para el cáncer de mamas que sobreexpresen el gen HER2.

**Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la ley desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por FONASA, una vez que el caso haya sido confirmado por el comité de expertos clínicos.*

PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley se encuentra establecido en protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Decreto vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, deben pasar por un Comité de Expertos Clínicos que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en los protocolos respectivos de cada patología.

La red de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- i. Solicitud del Medicamento**
- ii. Confirmación Diagnóstica**
- iii. Tratamiento**
- iv. Seguimiento**

Solicitud del Medicamento

En personas con Cáncer de Mama *HER2+* que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, y deseen voluntariamente acceder a los beneficios de la Ley N° 20.850, será el médico oncólogo quien deberá realizar la solicitud del medicamento, al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado¹, para esta condición de salud específica, mediante el formulario de solicitud correspondiente, comité que podrá aprobar o rechazar las solicitudes de acuerdo a los antecedentes clínicos presentados y criterios de inclusión establecidos en este protocolo.

El médico que genera la solicitud (Oncólogo) será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud del fármaco Trastuzumab como tratamiento para el Cáncer de Mamas *HER2+* por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, de acuerdo a los criterios establecidos en este protocolo. Este Comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

¹ Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley.

Una vez confirmado, el médico que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y asignar un establecimiento dentro de la red de prestadores aprobado² para tratamiento y seguimiento, donde se emitirá la receta para el inicio de la terapia.

Tratamiento:

Esta etapa consiste en la entrega o administración del fármaco Trastuzumab por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio.

Seguimiento

Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas por lo que deberá ser cubierta por los seguros de salud correspondiente. Sin embargo son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de pacientes beneficiarios de la ley que se encuentran en establecimientos no aprobados para las etapas de tratamiento y seguimiento a la Red de Prestadores Aprobados.

² Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad en su mayoría hormono dependiente (65%), debido al crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse. Los tipos histológicos de mayor frecuencia son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar, con menor frecuencia puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama. Entre sus múltiples agentes causales se reconocen factores genéticos, familiares y conductuales. Así, cerca del 5 al 10% obedece a causas genéticas y sobre un 80 % son esporádicos (1).

Según estimaciones de GLOBOCAN 2012, durante el año 2012 se diagnosticaron poco más de un millón y medio de nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial, con una tasa de 43,3 por 100.000 mujeres. Se estima que anualmente, fallecen 521.817 mujeres por esta causa, alcanzando una tasa estandarizada por edad de 12,9 por 100.000 mujeres. Según género y edad, el cáncer de mama puede afectar tanto a mujeres como hombres, preferentemente mayores de 15 años (1). Para Sudamérica, la misma fuente calcula una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 15,1 por 100.000 mujeres y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 46,0 por 100.000, lo que se traduciría en que anualmente fallecerían 24.681 mujeres y se diagnosticarían 75.907 casos nuevos en este continente (1).

En Chile, el cáncer de mama en 2014 alcanzó una tasa de mortalidad observada de 15,8 por 100.000 mujeres, con 1.422 defunciones en mujeres y 14 en hombres. En relación a la incidencia según el Primer Informe de registros poblacionales de cáncer quinquenio 2003-2007, la incidencia en Chile se estima en 43,2 por 100.000 mujeres y hombres aproximadamente 0,052 por 100.000 hombres (1,2).

Aproximadamente el 25% de los cánceres de mama son tipo *HER2 positivo*³. Estos tumores producen una sobreexpresión de la proteína HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2, por sus siglas en inglés). Este tipo de cáncer tiende a ser más agresivo, con peor pronóstico y con mayores tasas de recaída. El medicamento aprobado para el cáncer de mama HER2 positivo en estadios localizados es el Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea a la proteína HER2. Los tumores de “alto riesgo” son RE/RP negativos, de > 2 cm, de grado 2 ó 3; o que se presentan en una persona menor de 35 años de edad (1,2).

Este protocolo de manejo clínico considera a personas con cáncer de mama localizado, localmente avanzado y metastásica *HER2 positivo*.

³ En Chile el porcentaje fluctúa entre 14 y 16%

OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico farmacológico para el tratamiento con Trastuzumab como terapia para Cáncer de Mama que sobreexpresa el gen *HER2*.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el diagnóstico en personas con cáncer de mama que sobreexpresen el gen *HER2* y que requieran terapia con Trastuzumab.
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el tratamiento y seguimiento de personas con cáncer de mama que sobre expresen el gen *HER2* y que requieran terapia con Trastuzumab.

ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con Cáncer de Mama que sobreexpresen del gen *HER2*.

POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con diagnóstico de Cáncer de Mama que sobreexpresan el gen *HER2*, de acuerdo a los siguientes subgrupos:

- Subgrupo 1: Personas con Cáncer de Mama *HER2* positivo. Etapas I, II y III. Adyuvancia.
- Subgrupo 2: Personas con Cáncer de Mama *HER2* positivo. Etapa IV Metastásica.

DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Una de las terapias farmacológicas, de segunda línea para personas con Cáncer de Mama que sobreexpresen el gen *HER2*, corresponde al uso de Trastuzumab. Este protocolo aborda la terapia con este fármaco.

Trastuzumab:

Anticuerpo monoclonal recombinante obtenido por ingeniería genética que actúa frente la proteína HER2 y se utiliza en el tratamiento de los carcinomas de mama que expresan esta proteína. Este fármaco es una inmunoglobulina IgG1 kappa que contiene una región idéntica a la inmunoglobulina humana unida a una porción de una proteína murina susceptible de actuar como ligando del receptor para HER2 (3).

MANEJO CLÍNICO

Garantía de protección financiera:

En personas con Cáncer de Mamas que sobre exprese el gen *HER2*, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, se garantizará el tratamiento farmacológico de segunda línea con Trastuzumab.

Garantía de Oportunidad

Personas con confirmación diagnóstica de Cáncer de Mama *HER2+*, harán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento farmacológico con Trastuzumab en un plazo no mayor a 20 días.

Confirmación Diagnóstica:

El HER2 es un receptor con actividad tirosin-kinasa, producto de la síntesis del protooncogen *ERBB2*, que se encuentra en la superficie de las células mamarias y que controla su crecimiento, por lo que su expresión anormal (sobreexpresión) se asocia a procesos tumorales, generalmente de peor pronóstico, y que pueden responder de manera diferente a determinados tratamientos (4).

La determinación de la expresión de HER2 se realiza mediante inmunohistoquímica que permite cuantificar la proteína producto de la expresión del oncogén en la superficie de la célula, y mediante la prueba de hibridación in situ fluorescente (técnica FISH), en la que se determina el número de copias del gen que poseen las células del tumor (4).

Tratamiento:

El esquema de tratamiento con Trastuzumab para personas con Cáncer de Mamas que sobre exprese el gen HER2, es el siguiente:

- Presentación y vía de administración:
 - Subcutánea: 600 mg/en 5 ml. Solución inyectable.
 - Endovenosa: 440 mg. Polvo para solución inyectable por perfusión.

- Dosis:
 - Subcutánea: 600 mg cada 3 semanas (21 días), por 18 ciclos o hasta progresión visceral de enfermedad metastásica. Si se atrasa la administración de Trastuzumab por más de una semana, debe reiniciarse su administración. No requiere dosis de carga.
 - Endovenosa: Se debe administrar una dosis de carga de 8 mg/kg, cada 3 semanas (21 días), asociada o no a quimioterapia oncológica con paclitaxel (semanal o trisemanal), gemcitabina, docetaxel, capecitabina o vinorelbina u hormonoterapia con inhibidores de aromataasa o tamoxifeno. Las dosis siguientes corresponden a 6mg/kg, cada 3 semanas (21 días). Si se atrasa la administración del Trastuzumab por más de una semana, el tratamiento debe reiniciarse utilizando la dosis carga.

Se sugiere priorizar la administración subcutánea del medicamento, a menos que tenga indicación médica de administración endovenosa.

En el tratamiento con Trastuzumab, deben tenerse en cuenta los riesgos de cardiotoxicidad que conlleva esta terapia, particularmente en mujeres con bajo riesgo de recurrencia o con riesgo cardiovascular aumentado. Además en aquellas personas que reciben quimioterapia con antraciclinas concurrente con Trastuzumab, el riesgo de cardiotoxicidad es mayor. Dado lo anterior, se aconseja evaluación cardiológica previa y durante todo el tratamiento (5).

Las personas con alto riesgo de cardiotoxicidad corresponden a (6) :

- Mujeres mayores de 75 años.
- Presencia de uno más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: Cardiopatía coronaria con infarto o cirugía de revascularización previa, hipertensión arterial no controlada, fibrilación auricular, valvulopatía asociada (moderada a severa), diabetes mellitus con daño asociado e insuficiencia renal.
- Historia de uso previo de antraciclinas o la necesidad de recibir quimioterapia con antraciclinas concurrente con Trastuzumab.

En general, la quimioterapia no debe usarse en concomitancia con la terapia hormonal, sin embargo, Trastuzumab puede usarse combinado con quimioterapia (exceptuando antraciclinas) y terapia hormonal (7).

Debido a los riesgos de cardiotoxicidad del fármaco, durante el periodo de administración de Trastuzumab, si hay caída de la fracción de eyección (FEVI) a menos de 50% se procederá según lo siguiente (5):

- Primera disminución de la FEVI: Detener la administración de la droga por 1 mes.
- Evaluación cardiológica para inicio de terapia.
- Repetir Ecocardiograma a las 3 semanas.

Esquema de Tratamiento. Quimioterapia Adyuvante:

- a) Quimioterapia 4AC⁴+4T⁵, seguida por Trastuzumab cada 21 días hasta completar 18 ciclos (o administraciones). Cada 4 ciclos (o administraciones) de Trastuzumab, se debe evaluar con ecocardiograma posibles efectos adversos del medicamento y con ello solicitar continuidad.
- b) Quimioterapia 4AC⁶, seguida por 4T⁷, cada 21 días o semanal por 12 semanas, concomitante con Trastuzumab, cada 21 días hasta completar 18 ciclos (o administraciones) previa evaluación cada 4 meses ó 5 ciclos.

Esquema de Tratamiento Quimioterapia Neoadyuvante:

- a) Quimioterapia 4AC⁸+4T⁹, cada 21 días o semanal por 12 semanas, concomitante con Trastuzumab, cada 21 días hasta completar 18 ciclos (o administraciones). Con 4 ciclos (o administraciones) de Trastuzumab, se debe realizar evaluación, luego cirugía y radioterapia. Posteriormente, para continuar con Trastuzumab cada 21 días hasta completar un total de 18 ciclos (o administraciones), se debe realizar evaluación cada 4 meses o 5 ciclos.
- b) En personas con cáncer metastásico la administración de Trastuzumab se prolongará más allá de 18 ciclos (o administraciones) sin límites de ciclos hasta que la paciente presente cardiotoxicidad, progresión de la enfermedad o fallezca.

⁴ AC: antraciclinas.

⁵ T: taxano.

⁶ AC: antraciclinas.

⁷ T: taxano.

⁸ AC: antraciclinas.

⁹ T: taxano.

Criterios de Inclusión

Trastuzumab está indicado como tratamiento de segunda línea para personas con Cáncer de Mama *HER2 Positivo*, según los siguientes criterios de inclusión:

Subgrupo 1: Personas con Cáncer de Mama HER2 Positivo. Etapas I, II y III. Adyuvancia

Deben estar presentes todos y cada uno de los siguientes criterios:

- Estado general /performance estatus < 2, (PS = 0 - 1), (IK = 90 –100%)
- Sobreexpresen gen *HER2+* determinado por inmunohistoquímica (IHQ), con resultado positivo con intensidad 2+ y 3+ (>10% de células en componente invasor), confirmado mediante FISH positivo (8).
- Tamaño tumoral mayor de 1 cm.
- Evaluación ecocardiográfica previa con estudio de función sistólica del ventrículo izquierdo por método bi o tridimensional. También puede ser con estudio MUGA con fracción de eyección (FEVi) > 50% (9). (*Ver Anexo 1: Recomendaciones de Evaluación Cardiológica Inicial*)
- En mujeres en edad fértil, utilización de método anticonceptivo, esterilización quirúrgica o histerectomía, informado por profesional responsable.
- Con independencia del estado ganglionar.
- Con independencia del estado receptores hormonales.
- Evaluación clínica actual con resultados de biopsia, IHQ, HER2, FISH, (fecha reciente, previo al inicio de Trastuzumab).
- Consentimiento informado.
- Estudio con radiografía de tórax o tomografía computada (TC), ecografía abdominal o TC y cintigrama óseo.

Subgrupo 2: Personas con Cáncer de Mama HER2 positivo. Etapa IV Metastásica

Deben estar presentes todos los criterios requeridos para el subgrupo 1, más cada uno de los siguientes criterios:

- Que sobreexpresen gen *HER2* determinado en la biopsia de la(s) metástasis (*HER2*, 2+, 3+) y validada por FISH (+)*.
- Disponer de una tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis de los últimos 6 meses. En caso de sospecha de metástasis del sistema nervioso central (SNC), deberá adjuntarse una tomografía de encéfalo.
- Las personas que estén recibiendo quimioterapia u hormonoterapia y sus metástasis estén controladas (regresión o al menos estabilización tumoral) continuarán con su terapia actual. En caso de progresión, se considerará su inclusión en el protocolo de Trastuzumab.
- Las personas que estén recibiendo Trastuzumab en protocolo de adyuvancia al momento de darse inicio al presente esquema, deberán reevaluarse por su equipo tratante para decidir la continuación de dicha terapia, adjuntando resolución de comité en plataforma.

*De tener estos exámenes realizados no es necesario repetirlos. En el caso de que exista la imposibilidad o una gran dificultad para tomar biopsia de las metástasis, se aceptara la biopsia del tumor primario, siempre que sea FISH +.

Criterios de Exclusión

Subgrupo 1: Personas con Cáncer de Mama HER2 positivo. Etapas I, II y III. Adyuvancia

No podrán recibir el tratamiento con Trastuzumab las personas que presenten las siguientes condiciones:

- Ecocardiograma o MUGA con FEVi de ventrículo izquierdo menor a 50%.
- Ecocardiograma o MUGA con FEVI entre 40 y 49%, requieren autorización cardiológica, ya que, pacientes estables con terapia cardiológica óptima, pueden ser considerados para terapia con supervisión cardiológica más frecuente. En estos casos se puede complementar el control médico con medición de Troponina ultrasensible 24-48 hrs de finalizado cada ciclo de quimioterapia.
- Retiro del consentimiento informado.
- Patología cardiovascular no controlada. Requiere evaluación cardiológica para optimizar manejo y terapia con lo que se puede controlar la morbilidad y luego iniciar quimioterapia.
- Embarazo.

- Lactancia.
- Proceso infeccioso activo.
- Patología psiquiátrica no controlada o que carezca de redes de apoyo que asegure la adherencia al tratamiento. Esta circunstancia debe estar respaldada por médico.

Subgrupo 2: Personas con Cáncer de Mama HER2 positivo. Etapa IV Metastásica

No podrán recibir el tratamiento con Trastuzumab las personas que presenten las siguientes condiciones:

- Personas que no cumplan requisitos de inclusión.
- Mujeres embarazadas.
- Mujeres en edad fértil que rechacen tratamiento anticonceptivo eficaz.
- Que tengan performance status bajo, igual o menos de 50% en la escala de Karnofsky.
- Que tengan una capacidad respiratoria disminuida con disnea de reposo o usuarias de oxígeno a permanencia.
- Pacientes con Alto riesgo cardiovascular
- Antecedentes de insuficiencia cardiaca
- Cardiopatía coronaria (Infarto o cirugía by pass previo)
- Hipertensión arterial no controlada
- Enfermedad valvular clínicamente significativa
- Arritmia por fibrilación auricular u otra arritmia no controlada
- Fracción de eyección <50%

En todas estas indicaciones la paciente debe ser evaluada por cardiólogo para optimizar tratamientos y definir riesgo beneficio de inicio quimioterapia. Es el que debe dar el pase de inicio de terapia.

Criterios de Suspensión del Tratamiento

Estos criterios son aplicables a ambos subgrupos:

- Progresión durante el tratamiento.
- Intolerancia a tratamiento.
- Problemas cardiovasculares no resueltos.
- Suspensión voluntaria de consentimiento por el paciente.
- Incumplimiento en las indicaciones médicas de la quimioterapia o exámenes de control.
- Suspender quimioterapia si la Fracción de eyección del VI cae bajo 50%. Es necesario repetir eco cardiograma a las 3 semanas para evaluar reinicio de quimioterapia. Se SUGIERE puede complementar con estudio de Troponina ultrasensible.
- En casos de caída de la FEVI de más de 10 puntos porcentuales, pero sin descender a < 50%, requiere nuevo control ecocardiográfico antes del próximo ciclo.

Terminado el tratamiento adyuvante, y luego de 30 días se deberá evaluar respuesta con ecocardiograma, control médico e imágenes según indicación médica cada 6 meses el 1º y 2º año, luego 1 vez por año. Para facilitar el seguimiento se sugiere llevar registro de las personas en tratamiento y seguimiento. Cuya información debe ser reportada a nivel central durante el tratamiento.

La solicitud de suspensión del tratamiento debe ser validada por el Comité de Expertos Clínicos del prestador aprobado.

Cambio de Modalidad de Trastuzumab

Si se requiere cambiar modalidad (de adyuvancia a metastásica) se debe adjuntar la resolución del Comité Oncológico describiendo situación clínica. Ésto será evaluado por el Comité de Expertos Clínicos aprobado para esta condición y la respuesta será adjunta por vía plataforma.

Seguimiento

El seguimiento debe ser realizado por un equipo multidisciplinario. A los 30 días de finalizado el tratamiento se debe evaluar la respuesta. Además se sugiere hacer evaluaciones de función ventricular cada 3 ciclos (3, 6, 9 y 12 meses) y luego anualmente. Después del año el control se realiza una vez al año. De acuerdo a lo anterior el seguimiento sugerido es el siguiente:

Subgrupo 1. Personas con Cáncer de Mama HER2 positivo. Etapas I, II y III. Adyuvancia

1. Control mensual (oncólogo médico y exámenes de laboratorio).
2. Evaluación con imágenes cada 6 meses, que indique NO progresión.
3. Repetir Ecocardiograma cada 4 ciclos o 3 meses durante el tratamiento. Si la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo cae bajo 50%, o se determina progresión de enfermedad, se debe suspender la terapia.

Subgrupo 2. Personas con Cáncer de Mama HER2 positivo. Etapa IV Metastásica

1. Se sugiere hacer evaluaciones de función ventricular cada 4 ciclos o administraciones de Trastuzumab.
 2. La medicación se administrará hasta que la enfermedad local, regional o metastásica presenten progresión o hasta que se produzcan efectos colaterales atribuibles a la droga y que no cedan a un manejo terapéutico que permita la reinstalación del Trastuzumab.
 3. A los 30 días de finalizado el tratamiento se debe realizar un control a la paciente para evaluar su estado clínico y respuesta al tratamiento.
 4. En terapia adyuvante, durante el primer año se debe realizar control a los 30 días, 6 meses y 12 meses de finalizado tratamiento. Después del año, el control se realiza una vez al año.
 5. El seguimiento para la continuación de tratamiento se requiere evaluación cardiológica de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo al finalizar 3 ciclos (cada tres ciclos) lo más cercano al 4to. Esta debe encontrarse sobre 50%. En este caso se debe suspender 2 a 3 semanas hasta recuperar FE o bien solicitar evaluación con cardiólogo que entregue informe donde autorice su administración el cual se debe adjuntar.
-

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La validación de la indicación del tratamiento por parte del Comité de Expertos Clínicos del prestador aprobado, se hará en base a la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de “solicitud de medicamentos”, requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Solicitud de medicamentos.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que genera la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de terapias biológicas bajo este protocolo es exclusiva para la persona autorizada.

Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios al sistema de protección financiera de la ley 20.850, se encuentran disponibles en el sistema informático dispuesto por Fonasa, <http://www.fonasa.cl>, cuya información solicitada para cada condición específica de salud, está acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

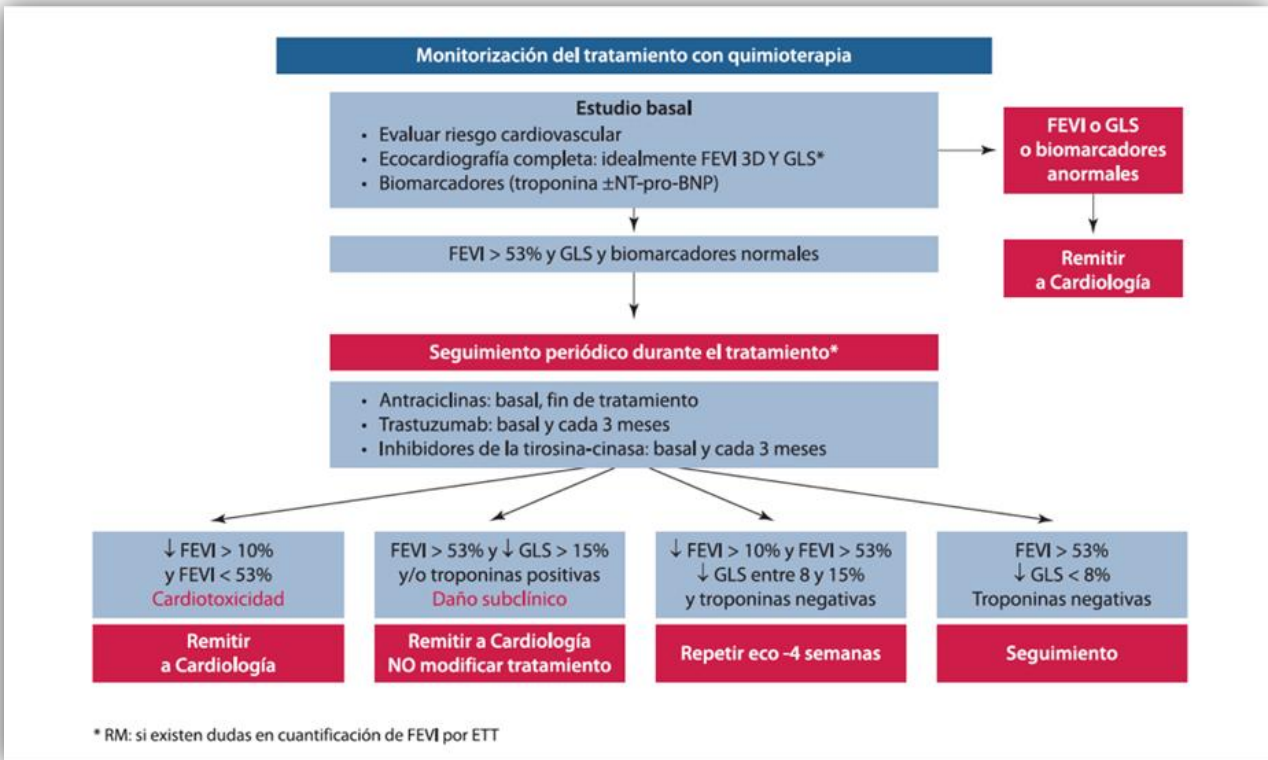
ANEXO N° 1. Recomendaciones de evaluación ecocardiográfica

Recomendaciones de evaluación eco cardiográfica	
Al inicio	Seguimiento o Controles ecocardiográficos
1. Consignar condición clínica basal al momento de realizar examen: (estabilidad hemodinámica, fiebre, sepsis, anemia, etc.) y calidad de la ventana acústica (definir presencia de prótesis, expansores, radioterapia, etc.)	- Se aconseja examen abreviado y dirigido.
2. Medir volumen indexado de aurícula izquierda, Fracción de eyección por método bi o tridimensional, llene mitral y doppler tisular.	- Siempre comparar con estudio previos y definir cambios relevantes.
3. Idealmente Strain sistólico longitudinal promedio.	- Consignar dimensión diastólica de ventrículo izquierdo. - Evaluar función sistólica por método bi o tridimensional. - Consignar relación E/e'. - Medir Strain sistólico longitudinal promedio (comparar variación en relación a estudio previo).

ANEXO Nº 2. Recomendaciones para la evaluación cardiológica en quimioterapia

Recomendaciones para la evaluación cardiológica en quimioterapia	
Previo al inicio de quimioterapia	En seguimiento en quimioterapia
1. Consignar factores de riesgo cardiovascular.	- Si la Función sistólica disminuye a < 50% se recomienda inicio de terapia con IECA (Enalapril) o ARA II (Losartan) y / o beta-bloqueador (Carvedilol). Repetir ecocardiograma a las 3 semanas para definir reinicio de terapia.
2. Optimizar terapia cardiológica específica.	- Si en sucesivos controles la FEVI se mantiene entre 40 y 49% considerar reinicio de terapia oncológica bajo full terapia médica y control estricto cardiológico. Se sugiere en lo posible utilizar troponina ultrasensible a las 24-48 hrs. luego de cada ciclo de quimioterapia para optimizar seguimiento.
3. Definir riesgo / beneficio de terapia oncológica.	- En caso de FEVI normales pero con caída porcentual del Strain sistólico longitudinal promedio de más de 15% se aconseja iniciar terapia de cardioprotección (IECA/ARA II; Carvedilol) y continuar controles standard.

ANEXO Nº 3. Monitoreo y orientaciones para oncólogo tratante



GRUPO ELABORADOR

Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Elaborador

César del Castillo	Oncólogo Médico Hospital San Borja Arriarán
Pamela Rojo	Cardióloga Presidente Departamento Ecografía. Sociedad Chilena de Cardiología
María Cristina Ramírez	Cardióloga Hospital San Juan de Dios. Sociedad Chilena de Cardiología
Mario Alfaro	Cardiólogo Hospital San Borja Arriarán. Sociedad Chilena de Cardiología
Carolina Neira	Enfermera-Matrona Departamento del Manejo Integral del Cáncer y otros tumores Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Pamela Burdiles	Matrona Departamento Salud Basada en la Evidencia y Garantías Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal

Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Minsal.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Minsal.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal

Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Elisa Llach	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal.
M. Consuelo Celedón	Químico Farmacéutico. Jefa Sección Unidad Tratamiento de Alto Costo. Departamento de Comercialización. FONASA.
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico, PhD. Jefa (s) Sección Unidad Tratamiento de Alto Costo. Departamento de Comercialización. FONASA.

Primera Edición. Noviembre. 2015

Grupo Elaborador

César del Castillo	Oncólogo Médico Hospital San Borja Arriarán
Patricia Kraemer	Documentalista. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.

Grupo Revisor

Dolores Tohá	Médico. Jefa. Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaria de Salud Pública. Minsal.
--------------	---

Lorena Báez	Médico Cirujano. Jefa Departamento del Manejo Integral del Cáncer y otros tumores Subsecretaría de Salud Pública. Minsal
Pamela Burdiles	Matrona Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Minsal.
Lea Derio	Enfermera Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal.
Elisa Llach	Médico. Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Minsal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Chile. Resultados tratamiento en mujeres con cáncer de mama región metropolitana 2000-2010. Congreso Chileno de Mastología. 2015.
2. Ministerio de Salud Chile. Resultados sobrevida en mujeres con cáncer de mama HER+ tratadas con trastuzumab adyuvante y metatásico 2010-2014. Congreso Chileno de Mastología. 2015.
3. Trastuzumab [Internet]. [cited 2015 Dec 11]. Available from: <http://www.vademecum.es/principios-activos-trastuzumab-l01xc03>
4. Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama. Para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico (GPC). 2015.
5. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Treatment [Internet]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009 [cited 2015 Jul 22]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11643/>
6. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc.* 2014 Feb 28;3(1):e000472.
7. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, Farrar WB, Burton GV, Ketchel SJ, et al. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2009 Dec 19;374(9707):2055–63.
8. Dako. Dako Herceptest. A manual for interpretation. [Internet]. 2002. Available from: <http://www.pri.dako.com/herceptestmanual.pdf>
9. C. Vicente*, N. Serrano, M.J. Agustín, V. Alonso, P. Palomo y R. Huarte. Cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica asistencial, 15 de abril de 2009. *Farm Hosp.* 2009;4(33):202–7.
10. Bottinor, W. J., Migliore, C. K., Lenneman, C. A., & Stoddard, M. F. (2016). Echocardiographic Assessment of Cardiotoxic Effects of Cancer Therapy. *Current cardiology reports*, 18(10), 99.
11. Hamo, C. E., Bloom, M. W., Cardinale, D., Ky, B., Nohria, A., Baer, L., & Butler, J. (2016). Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circulation: Heart Failure*, 9(2), e002843.
12. Plana, J. C., Galderisi, M., Barac, A., Ewer, M. S., Ky, B., Scherrer-Crosbie, M & Banchs, J. (2014). Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(9), 911-939.