

## PROTOCOLO 2019

Tratamiento basado en Trastuzumab para personas con  
Cáncer de Mama que sobreexpresan el gen HER2 positivo

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

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

La ley N° 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.

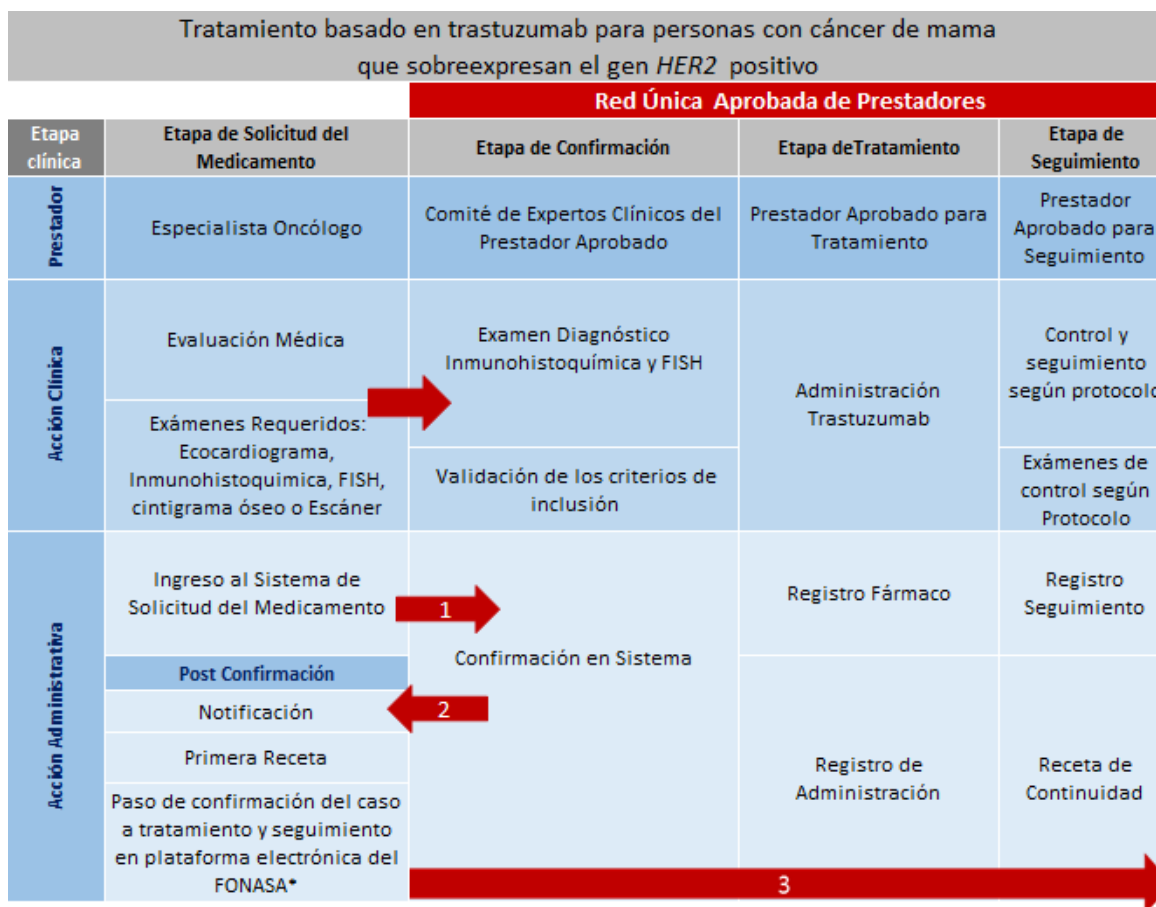
Versión del documento: Tercera edición. Junio de 2019

Diseño y Diagramación Protocolos 2019: Lilian Madariaga S. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud

## ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN.....	4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN.....	5
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD.....	7
OBJETIVO GENERAL.....	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN.....	7
POBLACIÓN OBJETIVO.....	8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA.....	8
MANEJO CLÍNICO.....	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO.....	17
REQUISITOS DE INFORMACIÓN.....	17
ANEXO 1. RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA.....	18
ANEXO 2. RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA EN QUIMIOTERAPIA.....	19
ANEXO 3. TRATAMIENTO BASADO EN TRASTUZUMAB PARA EL CÁNCER DE MAMA QUE SOBREENPRESAN EL GEN HER2.....	20
GRUPO ELABORADOR.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

## DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN



**Prestaciones Garantizadas:**

**Tratamiento: trastuzumab.**

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

**Garantía de Oportunidad:**

- Con confirmación diagnóstica de cáncer de mamas Her2+, hará uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con trastuzumab en un plazo de 20 días.
- Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.
- 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 este protocolo.

**Seguimiento:**

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en este protocolo.

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

## PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

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

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo vigentes, pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. Existiendo así, un grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas a través de algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico, cuyos potenciales beneficiarios solicitan una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica. Dichas solicitudes deben pasar por un Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado<sup>1</sup> que validará este requerimiento.

El flujo de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

- 1. Solicitud del medicamento**
- 2. Confirmación diagnóstica**
- 3. Tratamiento**
- 4. Seguimiento**

### 1. Solicitud del Medicamento

En personas con diagnóstico confirmado de cáncer de mamas que sobreexpresen el gen Her2, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la ley N°20.850, será el médico tratante oncólogo, quien deberá generar la solicitud del medicamento al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado. Esta solicitud la realizará mediante el formulario correspondiente para este fin. El comité antes citado será quien podrá aprobar o rechazar las solicitudes de acuerdo a los antecedentes clínicos presentados, criterios de inclusión y de exclusión establecidos en este protocolo.

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

<sup>1</sup> 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.

## 2. Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de terapia farmacológica con trastuzumab como tratamiento de cáncer de mama que sobreexpresan el Gen *HER 2*, 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.

Una vez confirmada la persona como beneficiario(a) de la Ley, el médico que genera la solicitud deberá notificarlo(a), emitir la receta para el inicio de la terapia y en conjunto asignarán un establecimiento dentro de la Red de Prestadores Aprobados<sup>2</sup> para el tratamiento y seguimiento.

## 3. Tratamiento:

Esta etapa consiste en la administración del fármaco trastuzumab al beneficiario(a), como tratamiento para el cáncer de mama que sobreexpresa el Gen *HER2*, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del beneficiario(a). Las prestaciones asociadas a la administración del medicamento no se encuentran cubiertas por la ley N°20.850, por lo que deberán ser cubiertas por los seguros de salud correspondientes, acorde al plan de salud del beneficiario(a).

## 4. Seguimiento

**Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas** por lo que deberán ser cubiertas por los seguros de salud correspondientes, acorde al plan de salud del beneficiario(a). Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado e ingresado a la plataforma electrónica del FONASA, dispuesta para este fin, por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de los beneficiarios(as) de la Ley, que se encuentran en establecimientos que no pertenezcan a la Red de Prestadores Aprobados, para las etapas de tratamiento y seguimiento.

---

<sup>2</sup> 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.

## **ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD**

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres alrededor del mundo, y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas (1).

Basados en estudios de inmuno-histoquímica y moleculares se han descrito varios tipos de cáncer de mama, la mayoría de ellos hormono-dependientes (75-80%). Mientras el estrógeno es el principal factor de crecimiento, y el bloqueo de su receptor es la terapia dirigida más relevante en cáncer de mama, algunos tumores dependen de la actividad de otros receptores de factores de crecimiento. Uno de ellos es el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Este se encuentra sobreexpresado en hasta el 25% de los cánceres de mamas, asociándose a mal pronóstico y evolución agresiva. La terapia anti HER2, principalmente en base a anticuerpos monoclonales, ha cambiado favorablemente la historia natural de este subtipo de cáncer de mama.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la actividad de HER2, y ha demostrado su utilidad en el manejo de pacientes con cáncer de mama HER2+.

El protocolo de manejo clínico descrito a continuación considera a personas con cáncer de mama localizado, localmente avanzado y metastásico HER2+ candidatos al uso de trastuzumab.

## **OBJETIVO GENERAL**

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el diagnóstico, manejo clínico, tratamiento farmacológico con trastuzumab y seguimiento en beneficiarios(as) de la ley N° 20.850 con cáncer de mama que sobreexpresa el Gen *HER2*.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estandarizar los criterios de inicio y la población objetivo de la terapia con trastuzumab para personas con cáncer de mama que sobreexpresa el Gen *HER2*.
- Estandarizar el tratamiento y seguimiento de los beneficiarios(as) de la ley N° 20.850 con cáncer de mama que sobreexpresa el Gen *HER2* que requieren terapia con trastuzumab.

## **ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN**

Dirigido a profesionales del equipo de salud que otorgan prestaciones a beneficiarios(as) de la ley N° 20.850 para este problema de salud.

## POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con diagnóstico confirmado de cáncer de mama que sobreexpresa el gen *HER2*, de acuerdo a los siguientes subgrupos:

- Subgrupo 1: Personas con cáncer de mama *HER2* +. Etapas I, II y III. Adyuvancia y neoadyuvancia.
- Subgrupo 2: Personas con cáncer de mama *HER2* + Etapa IV metastásica.

## DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

### Trastuzumab:

Anticuerpo monoclonal recombinante obtenido por ingeniería genética que actúa frente a la proteína *HER2* y se utiliza en el tratamiento de los carcinomas de mamas 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:

#### Prestaciones Garantizadas:

Tratamiento: Trastuzumab.

- Para personas con diagnóstico confirmado de cáncer de mama que sobreexpresa el gen *Her2*.

#### Garantía de Oportunidad:

- Con confirmación diagnóstica de cáncer de mama *Her2+*, hará uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con trastuzumab en un plazo de 20 días.
- Continuidad en la atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.
- 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 este protocolo.

#### Confirmación Diagnóstica:

El diagnóstico de cáncer de mama *HER2+* se fundamenta en que 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 o amplificación) 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).

### **Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión para el tratamiento con trastuzumab para personas con cáncer de mama que sobreexpresa el gen *HER2*, son los siguientes, debiendo cumplirlos todos:

#### **Subgrupo 1: Personas con cáncer de mama *HER2*. Etapas I, II y III. Adyuvancia y neoadyuvancia**

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

- Estado general/performance status < 2, (PS = 0 - 1), (IK = 90 –100%).
- Sobreexpresen gen *HER2* determinado por inmunohistoquímica (IHQ) confirmado por FISH positivo.
- En relación al tamaño tumoral cumplir uno de los siguientes criterios:
  - a. Tamaño tumoral mayor de 1 cm.
  - b. Tamaño tumoral entre 5 y 10 mm en *HER2*+ con receptores hormonales negativos determinados por inmunohistoquímica (IHQ).
  - c. persona con linfonodos positivos independientes del tamaño tumoral.
- Evaluación ecocardiográfica de hasta 6 meses previo a la postulación con estudio de función sistólica del ventrículo izquierdo con fracción de eyección por método volumétrico bidimensional o tridimensional. En los casos que el ecocardiograma no pueda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se deberá complementar con resonancia magnética cardiaca. En casos de ecocardiograma no diagnóstico y en que la resonancia magnética cardiaca no esté disponible o técnicamente esté contraindicada (ej. presencia de expansor de piel), se puede evaluar la FEVI con ventriculografía isotópica (MUGA).
- Evaluación clínica actual con resultados de biopsia, IHQ, *HER2*, FISH, de hasta 1 año previo al inicio de trastuzumab.
- Consentimiento informado para inicio de quimioterapia.
- Deseable acta de comité oncológico multidisciplinario del prestador institucional público o privado.
- Deseable en mujeres en edad fértil, utilización de método anticonceptivo debido a los riesgos teratogénicos de la terapia.

#### **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:

- 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 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 oncológico del establecimiento en plataforma electrónica del FONASA.

\*En caso de contar con 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 aceptará la biopsia del tumor primario, siempre que sea FISH +.

#### **Criterios de exclusión:**

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

- Ecocardiograma, resonancia magnética cardiaca o MUGA con FEVI menor a 53% hasta la autorización por cardiólogo o médico internista, para optimización de la terapia cardiovascular específica y planificación de seguimiento.
- Patología cardiovascular no controlada. Requiere evaluación cardiológica o por medicina interna para optimizar manejo y terapia controlando la morbilidad y luego iniciar quimioterapia.
- Revocación del consentimiento informado.

#### **Tratamiento:**

Para el tratamiento con trastuzumab en personas con cáncer de mama que sobreexpresa el gen *HER2*, el esquema es el siguiente:

- **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.
  - Endovenosa: Se debe administrar una dosis de carga de 8 mg/kg, cada 21 días, asociada o no a quimioterapia oncológica con paclitaxel (semanal o cada 3 semanas) gemcitabina, docetaxel, capecitabina o vinorelbina u hormonoterapia con inhibidores de aromatasa o

tamoxifeno. Las dosis siguientes corresponden a 6mg/kg, cada 21 días. Si se atrasa la administración del trastuzumab por más de una semana, el tratamiento debe reiniciarse utilizando la dosis carga.

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 o más de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: antecedentes de insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria con infarto o cirugía de revascularización previa, hipertensión arterial no controlada, fibrilación auricular, valvulopatía asociada (moderada a severa), enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica, diabetes mellitus 2 con daño asociado, índice de masa corporal (IMC) >30 e insuficiencia renal.
- Historia de uso previo de antraciclinas o la necesidad de recibir quimioterapia con antraciclinas concurrente con trastuzumab.
- Antecedentes de radioterapia torácica (especialmente mama izquierda y mediastino).

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).

#### **Esquema de tratamiento quimioterapia adyuvante:**

- a) Quimioterapia 4AC<sup>3</sup>, seguida por 4T<sup>4</sup>, cada 21 días o semanal por 12 semanas, concomitante con trastuzumab, cada 21 días hasta completar 18 ciclos (o administraciones). Ver esquema de monitoreo cardiológico.
- b) Quimioterapia 4AC+4T, seguida por trastuzumab cada 21 días hasta completar 18 ciclos (o administraciones). Ver esquema de monitoreo cardiológico.

#### **Esquema de tratamiento quimioterapia neoadyuvante:**

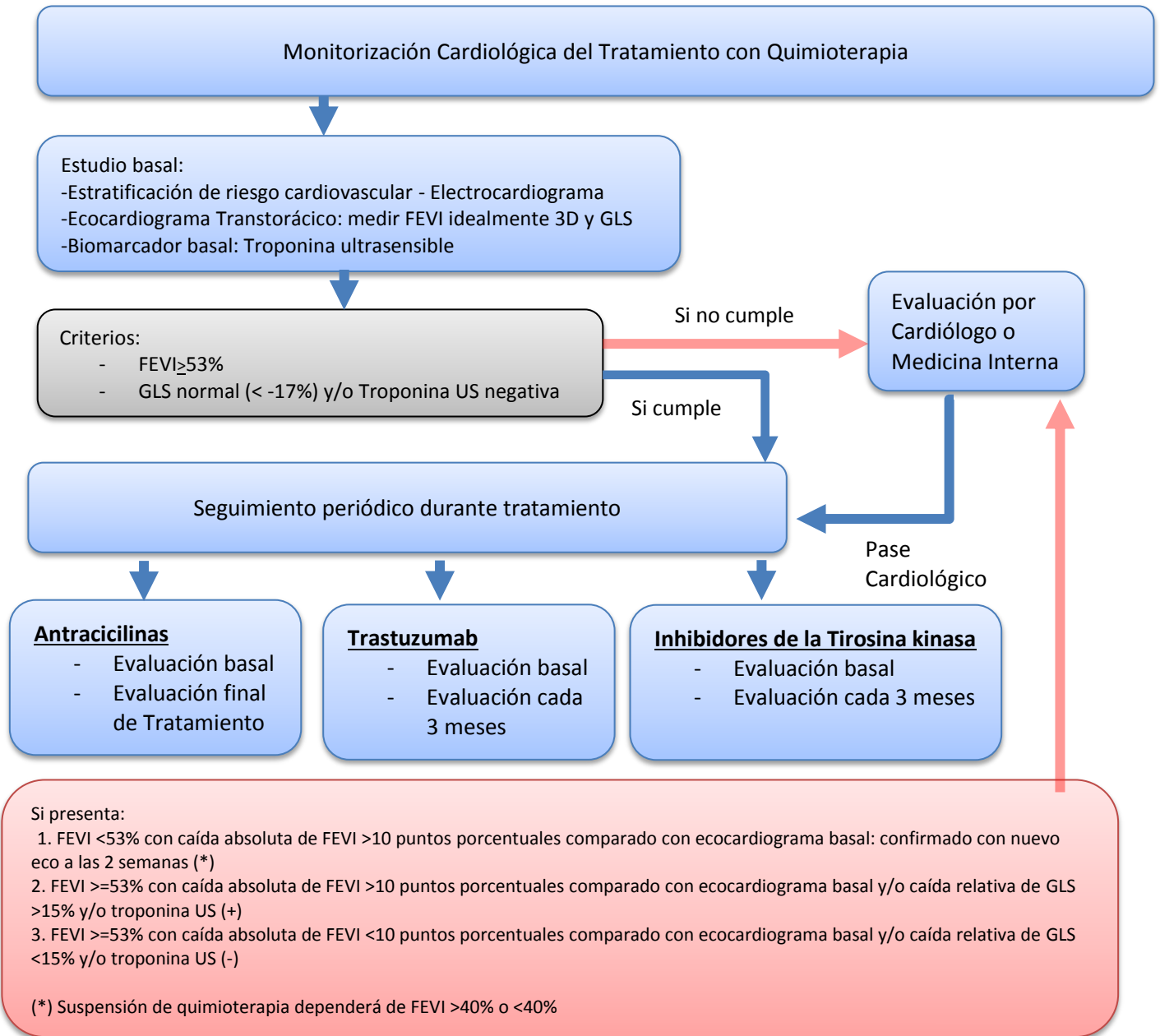
- a) Quimioterapia 4AC+4T, cada 21 días o semanal por 12 semanas, concomitante con trastuzumab, cada 21 días hasta completar 18 ciclos o administraciones. Con 4 ciclos o administraciones de trastuzumab, se debe realizar evaluación, luego cirugía y radioterapia. Ver esquema de seguimiento.
- b) En personas con cáncer metastásico la administración de trastuzumab se prolongará más

<sup>3</sup>AC: Antraciclina  
<sup>4</sup>T: Taxano

allá de 18 ciclos o administraciones, sin límites de ciclos hasta que la persona presente cardiotoxicidad, progresión de la enfermedad o fallezca.

#### Monitoreo Cardiológico

El monitoreo cardiológico tiene como objeto la evaluación por parte del médico cardiólogo del beneficiario a fin de identificar potenciales situaciones de riesgo cardiovascular que deben ser abordadas y controladas tanto en forma previa como durante el tratamiento. En este monitoreo se realizará una evaluación basal mediante aplicación de score de riesgo (tabla de monitoreo de tratamiento con quimioterapia) y exámenes, que determinará la necesidad de evaluación por cardiólogo o no. Posteriormente se indica la periodicidad y tipo de exámenes que deben ser controlados, describiendo las condiciones que deben generar una interconsulta al cardiólogo y suspensión transitoria del tratamiento hasta obtener el pase cardiológico.



**NOTA:** Para efectos de como calcular el porcentual del Strain se detalla un ejemplo a continuación:

Si,

GLS basal -20%

GLS control -17%

Entonces el % es:

$$\frac{20 - 17}{20} = \text{caída } 15\%$$

Debido a los riesgos de cardiotoxicidad del fármaco, durante el periodo de administración de trastuzumab, si hay caída de la FEVI a menos de 53% se procederá según lo siguiente (5):

- Primera disminución de la FEVI: se debe confirmar caída de la FEVI con nuevo ecocardiograma a las 2 semanas.
  - Si valor de la FEVI es < 40%: **suspender quimioterapia**; iniciar terapia cardiovascular (IECA, ARA II, betabloqueadores) evaluación por cardiología o medicina interna para ratificar o modificar terapia, reevaluar la FEVI a las 3-4 semanas bajo tratamiento cardiológico.
  - Si valor de la FEVI es > 40%: **continuar quimioterapia**; iniciar terapia cardiovascular (IECA, ARA II, betabloqueadores), evaluación por cardiología o medicina interna para ratificar o modificar terapia, reevaluar la FEVI a las 3-4 semanas bajo tratamiento cardiológico.
  - Si evaluación cardiológica o por medicina interna define disfunción ventricular asociada a tratamientos cardiotoxicos (CTOX) y se suspendió quimioterapia, su reinicio dependerá de evolución clínica y recuperación de la FEVI a >40% en ecocardiograma.
- Si existe caída de la FEVI >10 puntos porcentuales en relación al ecocardiograma basal pero con valor >53% evaluar cambio relativo de global longitudinal strain (GLS) o troponina ultrasensible (troponina US):
  - Si hay caída relativa de GLS >15% en relación al ecocardiograma basal del persona (si SGL fue cuantificado en estudio basal) y/o valor troponina US positiva, define disfunción ventricular subclínica asociada a terapia cardiotoxica (sub-cotx). Continuar la quimioterapia pero derivar a cardiología o medicina interna para definir la necesidad de terapia cardiovascular. Control de la FEVI y GLS o troponina US a las 3 – 4 semanas.
- Si existe caída absoluta de la FEVI <10 puntos porcentuales con valor final de la FEVI >= 53% y/o caída relativa de GLS< 15% y/o valor de troponina US(-), continuar quimioterapia. Mantener seguimiento según estratificación de riesgo de cardiotoxicidad.

### **Criterio de continuidad de tratamiento**

Para todas aquellas personas con diagnóstico de cáncer de mama que sobreexpresa el gen HER2 positivo, que al momento de solicitar el ingreso al Sistema de Protección Financiera creado por la ley Nº 20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento con trastuzumab y que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, será el médico tratante quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento a través de la plataforma electrónica del FONASA para que sea revisado por el Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado.

Este comité validará o no las solicitudes de acuerdo a los antecedentes presentados.

### **Criterios de Suspensión del Tratamiento**

Estos criterios son aplicables a ambos subgrupos:

- Intolerancia a tratamiento.
- Progresión tumoral durante el tratamiento que no se beneficie de trastuzumab.
- Suspensión voluntaria de consentimiento por la persona.
- Incumplimiento en las indicaciones médicas de la quimioterapia o exámenes de control.
- FEVI cae bajo 40% hasta mejoría de la función ventricular izquierda y la autorización por cardiólogo o médico internista.

### **Seguimiento**

El seguimiento del tratamiento con trastuzumab en personas con cáncer de mama que sobrepresan el Gen HER2+, requiere de la evaluación periódica por parte del médico tratante oncólogo con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y la presencia de reacciones adversas al medicamento (RAM).

En estos controles se aplicarán mediciones de actividad clínica y registro de reacciones adversas notificables de la terapia con trastuzumab, en función de los criterios, procedimiento y plazos establecidos por el Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP)<sup>5</sup>. El médico tratante será el encargado de enviar el Formulario de Notificación de Reacciones Adversas al ISP y, paralelamente, deberá enviar copia de dicho formulario al Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, a través de la plataforma electrónica del FONASA para la ley N°20.850.

---

<sup>5</sup> Sistema de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública. Disponible en:  
[http://www.ispch.cl/anamed/subdeptodispositivos\\_medicos/seccion\\_tecnovigilancia\\_rol\\_profesional](http://www.ispch.cl/anamed/subdeptodispositivos_medicos/seccion_tecnovigilancia_rol_profesional)

El seguimiento sugerido se encuentra descrito en la siguiente tabla:

**Subgrupo 1. Personas con cáncer de mama HER2 +. Etapas I, II y III. Adyuvancia y neoadyuvancia**

1. Control mensual (médico oncólogo y exámenes de laboratorio).
2. Evaluación con imágenes cada 6 meses, que indique NO progresión.
3. Repetir ecocardiograma cada 4 ciclos ó 3 meses durante el tratamiento.
4. a) Si la FEVI cae bajo 40% o se determina progresión de enfermedad, se debe suspender la terapia.  
 b) Si la FEVI cae entre 40 y 53% puede mantenerse la quimioterapia. Requiere control por cardiólogo o médico internista para inicio de terapia cardiovascular específica. Se debe supervisar periódicamente la FEVI cada 3 – 4 semanas.  
 c) Si la FEVI es >53% pero se observa caída de GLS > 15% y/o troponina US(+) se debe continuar con la quimioterapia y debe ser evaluado por cardiólogo o médico internista para inicio de terapia preventiva.

**Subgrupo 2. Personas con cáncer de mama HER2+. 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 persona 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 el tratamiento. Después del año, el control se realiza una vez al año.
5. El seguimiento para la continuación de tratamiento requiere evaluación cardiológica de la FEVI al finalizar 3 ciclos (cada tres ciclos) lo más cercano al 4to. Esta debe encontrarse sobre 53%.  
 a) Si la FEVI cae bajo 40%, se debe suspender quimioterapia.  
 b) Si la FEVI cae entre 40 y 53% se puede mantener quimioterapia. Requiere control por cardiólogo o médico internista para inicio de terapia cardiovascular específica. Requiere supervisión periódica de la FEVI cada 3 – 4 semanas.  
 c) Si la FEVI es >53% pero se observa caída de GLS > 15% o troponina US(+) se puede continuar con quimioterapia y requiere evaluación por cardiólogo o médico internista para iniciar terapia preventiva.  
 c) Si la FEVI es >53% sin caída de GLS >15% y con troponina US(-) se puede continuar con quimioterapia con seguimiento habitual.



## **AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO**

La validación de la indicación del tratamiento por parte del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado, se hará sobre la base de 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 hace la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de la terapia establecida en este protocolo es de uso exclusivo para el beneficiario(a). 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(as) al Sistema de Protección Financiera de la ley Nº 20.850, se encuentran disponible en la plataforma electrónica dispuesta por el FONASA para este fin en: <http://www.fonasa.cl>. La información solicitada para cada condición específica de salud, se encuentra acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

## ANEXO 1. Recomendaciones de evaluación ecocardiográfica

Recomendaciones de evaluación ecocardiografía transtorácica	
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 sisto-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 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 <53% se recomienda inicio de terapia con IECA (enalapril) o ARA II (losartan) o beta-bloqueador (carvedilol). Repetir ecocardiograma a las 3 -4 semanas. Sólo suspender quimioterapia si la FEVI cae a <40%.
2. Optimizar terapia cardiológica específica.	- Si en sucesivos controles la FEVI se mantiene entre 40 y 53% mantener quimioterapia bajo terapia médica y control estricto cardiológico. Se sugiere en lo posible utilizar troponina (US) 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 normal (>53%) pero con caída porcentual del strain sistólico longitudinal promedio de más de 15% se aconseja iniciar terapia de cardioprotección (IECA, ARA II o beta-bloqueador) y continuar controles estándar.

### **ANEXO 3. TRATAMIENTO BASADO EN TRASTUZUMAB PARA EL CÁNCER DE MAMA QUE SOBREENPRESAN EL GEN HER2**

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del beneficiario(a): \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Domicilio: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Nombre del Médico: \_\_\_\_\_ C.I.: \_\_\_\_\_

#### **¿QUÉ ES EL CÁNCER DE MAMA QUE SOBREENPRESA EL GEN HER2?**

El cáncer de mama es una enfermedad caracterizada por el crecimiento anormal y desordenado de células de los conductos o lobulillos mamarios y que tiene la capacidad de diseminarse a otros órganos. Entre sus múltiples agentes causales se reconocen factores genéticos, familiares y conductuales. Aproximadamente el 25% de los cánceres de mama son tipo HER2 positivo. Este tipo de cáncer tiende a ser más agresivo dado que favorece el crecimiento de las células cancerosas., por ello puede presentar peor pronóstico y mayores tasas de recaída. El medicamento aprobado para tratar el cáncer de mama HER2 positivo es el trastuzumab, un medicamento que ha demostrado ser efectivo en este tipo de cáncer.

Todo beneficiario(a) con cáncer de mama que sobreexpresa el Gen *HER2* podrá hacer uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con trastuzumab.

#### **COBERTURA FINANCIERA DEL “TRATAMIENTO BASADO EN TRASTUZUMAB PARA EL CÁNCER DE MAMA QUE SOBREENPRESAN EL GEN *HER2*”**

Tomo conocimiento que el acto médico tratamiento basado en trastuzumab para el cáncer de mama que sobreexpresan el gen *HER2* se realiza con cobertura financiera de la ley N° 20.850 (en adelante Ley Ricarte Soto).

La Ley Ricarte Soto es un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo, creado por el decreto ley N° 20.850 del 01 de Junio de 2015, cuya misión es otorgar cobertura financiera a todos los usuarios de las Instituciones Previsionales de Salud, el Fondo Nacional de Salud y las instituciones de salud previsional de las Fuerzas Armadas y las de Orden y Seguridad Pública.

#### **RIESGOS DEL TRATAMIENTO**

##### **Riesgos y efectos secundarios del tratamiento propuesto.**

Entre las reacciones adversas más graves o frecuentes descritas por la literatura médica, a la fecha con el

uso de trastuzumab (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran: problemas del corazón, reacciones relacionadas con la administración del medicamento, hematotoxicidad (alteraciones en los componentes de la sangre), conjuntivitis, nasofaringitis, neutropenia (disminución de los glóbulos blancos), fiebre, herpes zoster, gripe, sinusitis, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infecciones de la piel, faringitis, reacciones adversas pulmonares, falta de apetito, insomnio, temblor, vértigo, dolor de cabeza, sensación de cosquilleo, alteración del sentido del gusto, dificultad para respirar, tos, sangramiento de nariz, diarrea, vómitos, náuseas, hinchazón labial, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, inflamación o presencia de úlceras en la boca, enrojecimiento de la piel, erupción, hinchazón de cara, pérdida del cabello, dolor de articulaciones, tensión muscular, dolor muscular, fatiga, dolor torácico, escalofríos e hinchazón de extremidades.

**Riesgos personalizados.**

Asimismo pueden existir riesgos que estén relacionados con las circunstancias personales del beneficiario(a), estado previo de salud, edad, o cualquier otra situación particular y que en su caso pueden ser los siguientes:

**LEY RICARTE SOTO**

He sido informado que la Ley Ricarte Soto tiene como única obligación respecto a mí el financiamiento del medicamento referido y cumplirá con ello de acuerdo a lo establecido en el protocolo de atención correspondiente al Decreto vigente.

La selección del medicamento que será financiado para dar cumplimiento a la solicitud de cobertura es de responsabilidad del Ministerio de Salud, de acuerdo a lo registrado y autorizado por el ISP.

**¿DÓNDE PUEDO CONSEGUIR MÁS INFORMACIÓN?**

En caso de requerir mayor información sobre el procedimiento financiado, puede consultar la página Web del Ministerio de Salud <https://www.minsal.cl/leyricarte/>.

**DERECHO A NO CONSENTIR O RETIRAR EL CONSENTIMIENTO**

Usted puede no consentir la realización del referido tratamiento y además, en cualquier momento y sin expresión de causa o explicación, puede revocar este consentimiento, lo que de ninguna manera provocará un trato discriminatorio por parte del personal clínico.



## GRUPO ELABORADOR

### Tercera Edición Junio 2019

Jorge Gamboa	Médico Ginecólogo Mastólogo Hospital Clínico San Borja Arriarán CONAC Clínica Tabancura
Cesar Sánchez	Médico Oncólogo Pontificia Universidad Católica de Chile
Rodrigo Carrasco	Médico Cardiólogo Clínica Alemana Hospital del Salvador
Pamela Rojo	Cardióloga- Fellow Ecosiac Clínica Dávila Past Presidente Departamento Ecografía. Sociedad Chilena de Cardiología
Andres Schuster	Cardiólogo Clínica Alemana. Sociedad Chilena de Cardiología
Patricia Kraemer	Profesional Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud basada en evidencia Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

### Grupo Revisor

Pamela Burdiles	Matrona Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Francisco Araya	Cirujano Dentista Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Eduardo Quiñelen	Kinesiólogo Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
Natalia Celedón	Fonoaudióloga Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud
Joan Cornejo	Matrona Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud

Esteban Vergara	Enfermero Departamento GES, Redes Complejas y Líneas programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Mauricio Bizama	Enfermero Departamento GES, Redes Complejas y Líneas programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Patricia Gamboa	Químico Farmacéutico Departamento GES, Redes Complejas y Líneas programáticas. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud
Sebastián Jorquera	Ingeniero Civil Industrial Departamento de Proyectos Tecnológicos Fondo Nacional de Salud
Ximena Paredes	Químico Farmacéutico Subdepartamento tratamientos de alto costo División Comercialización Fondo Nacional de Salud

#### Revisión, redacción y consolidación

José Ignacio Marmolejo	Kinesiólogo. Consultor Externo Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud
------------------------	---

#### Segunda Edición. Marzo 2018

##### Grupo Revisor

Dino Sepúlveda	Médico Jefe Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Paloma Herrera	Kinesióloga Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia. Subsecretaría Salud Pública. Ministerio de Salud.
Caroline Labbé	Enfermera Coordinación ley N°20.850, Ley Ricarte Soto Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.
Elisa Llach	Médico Jefe. Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Carolina Leiva	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
Lisset Slaibe	Enfermera Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaria de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.



Matías Libuy	Médico Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud.
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	Médico Oncólogo Hospital San Borja Arriarán
Patricia Kraemer	Documentalista. Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

**Grupo Revisor**

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

## 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. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37:2768–2801.