

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - O13.1 - FAR - 03	Página 1 de 11

Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica:

Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía

REGISTRO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO		
EDITADO	REVISADO	APROBADO
Raquel Álvarez Sánchez Alicia Caso González Lucía Ordóñez Fernández UGC Farmacia Paula García Teijido Servicio de Oncología Médica Fecha: 25/09/2025	Luis Caminal Montero FEA Medicina Interna CFT Área IV Lucía Velasco Rocas FEA Farmacia CFT Área IV Fecha: 08/01/2026	M ^a José Villanueva Ordóñez Dirección de Hospital HUCA Fecha: 08/01/2026
REGISTRO DE CAMBIOS		
Ed. 01	08/01/2026	Primera Edición

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - O13.1 - FAR - 03	Página 2 de 11

Tabla de contenido

1	Introducción	3
2	Objeto.....	3
3	Selección de pacientes	4
4	Fármaco	4
5	Pauta posológica	4
6	Contraindicaciones de la utilización de capecitabina y pembrolizumab FFT	5
6.1	Absolutas.....	5
6.2	Extrema precaución.....	5
6.3	Valoración individualizada función del balance (riesgo/beneficio).....	6
7	Seguimiento del paciente.....	6
7.1	Determinaciones analíticas	6
7.2	Seguimiento clínico	6
7.3	Información al paciente y consentimiento informado	6
8	Bibliografía.....	7
	Anexo I. Hoja de información del paciente y consentimiento informado	8

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - O13.1 - FAR - 03	Página 3 de 11

I Introducción

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa entre el 10 y 15% de todos los cánceres de mama y se asocia con un curso clínico más agresivo y peores tasas de supervivencia que otros subtipos. En el contexto de enfermedad localmente avanzada, la quimioterapia neoadyuvante es el estándar de tratamiento, permitiendo evaluar la respuesta patológica tras la cirugía.

El estudio KEYNOTE-522 marcó un cambio de paradigma al demostrar que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante, seguido de su continuación en el entorno adyuvante, mejora significativamente la tasa de respuesta patológica completa (pCR) y la supervivencia libre de eventos en pacientes con CMTN en estadios II y III. Como resultado, pembrolizumab está aprobado para el tratamiento perioperatorio de esta población.

Sin embargo, los pacientes que presentan enfermedad residual tras la neoadyuvancia con quimio-inmunoterapia continúan teniendo un pronóstico adverso. Previamente, el beneficio de capecitabina como tratamiento adyuvante en este grupo fue establecido por el estudio CREATE-X, aunque en ausencia de inmunoterapia.

Actualmente, no existen datos concluyentes que guíen la combinación de capecitabina con pembrolizumab en el entorno adyuvante, por lo que su uso en combinación se considera fuera de ficha técnica.

Diversas revisiones y consensos de expertos consideran razonable la posibilidad de administrar capecitabina en pacientes con enfermedad residual, incluso si han recibido inmunoterapia, basándose en su seguridad y potencial beneficio adicional, especialmente en aquellos con factores de mal pronóstico.

La presente solicitud propone el uso fuera de indicación de pembrolizumab en combinación concomitante o secuencial con capecitabina como tratamiento adyuvante para pacientes con CMTN que presentan enfermedad residual tras neoadyuvancia con quimio-inmunoterapia, con el objetivo de mejorar el pronóstico en un escenario clínico de alto riesgo y sin alternativas terapéuticas.

2 Objeto

Establecer el procedimiento en el Hospital Universitario Central de Asturias de la utilización de pembrolizumab en combinación o de manera secuencial con capecitabina como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo que tras cirugía presentan enfermedad residual.

Se trata de una utilización fuera de ficha técnica del fármaco: (RD 1019/2009 “Disponibilidad de medicamentos en situaciones Especiales”)¹. En este RD se establece este uso con carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - 013.1 - FAR - 03	Página 4 de 11

asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre¹ⁱⁱ.

3 Selección de pacientes

Pacientes que han recibido pembrolizumab en neoadyuvancia con cáncer de mama triple negativo que tras cirugía presentan enfermedad residual.

4 Fármaco

Pembrolizumab es un fármaco autorizado para las siguientes indicaciones (entre otras):

1. Tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de la cirugía, está indicado para el tratamiento en adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en estadio temprano con riesgo alto de recidiva.
2. En combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo localmente recurrente irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

Solicitamos la utilización de pembrolizumab en adyuvancia en combinación o de manera secuencial con capecitabina fuera de ficha técnica para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo que tras cirugía presentan enfermedad residual.

5 Pauta posológica

Pembrolizumab: 200mg cada 21 días durante 9 ciclos tras cirugía.

Capecitabina: 1000 mg/m² por vía oral cada 12 horas (mañana y noche), durante 14 días seguidos de 7 días de descanso (ciclo de 21 días), con duración de 6 a 8 ciclos tras cirugía.

¹ BOE. España. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Num 274:

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - O13.1 - FAR - 03	Página 5 de 11

6 Contraindicaciones de la utilización de capecitabina y pembrolizumab FFT

6.1 Absolutas

Las siguientes situaciones son consideradas como contraindicación absoluta para el uso de capecitabina:

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo.
- Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.

6.2 Extrema precaución

En pacientes que reciben pembrolizumab, se han producido reacciones adversas inmunomediadas, incluidos casos graves y mortales.. Se pueden producir reacciones adversas inmunomediadas en más de un sistema/órgano simultáneamente.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o descartar otras causas. De acuerdo con la gravedad de la reacción adversa, pembrolizumab se debe suspender temporalmente y se deben administrar corticosteroides. Tras la mejoría a Grado $\leq$ I, se debe iniciar la reducción progresiva de los corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. De acuerdo a los datos limitados de ensayos clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, se puede evaluar la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Pembrolizumab se podría reiniciar en el plazo de 12 semanas después de la última dosis, si la reacción adversa se recupera a Grado $\leq$ I y la dosis de corticosteroide se ha reducido a $\leq$ 10 mg de prednisona o equivalente al día.

Pembrolizumab se debe suspender definitivamente por cualquier reacción adversa inmunomediada recurrente de Grado 3 y por toxicidad de la reacción adversa inmunomediada de Grado 4, excepto por endocrinopatías que estén controladas con terapia hormonal sustitutiva.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - O13.1 - FAR - 03	Página 6 de 11

6.3 Valoración individualizada función del balance (riesgo/beneficio)

La indicación y la continuidad del tratamiento deberán basarse en una valoración individualizada del balance riesgo/beneficio en cada paciente, teniendo en cuenta la respuesta clínica, la tolerancia al tratamiento y la existencia de alternativas terapéuticas.

7 Seguimiento del paciente

7.1 Determinaciones analíticas

El seguimiento debe incluir hemograma y bioquímica con función renal y hepática antes de cada ciclo, para detectar toxicidades hematológicas o viscerales. Se recomienda monitorizar enzimas hepáticas, bilirrubina y creatinina de forma periódica, dado el riesgo de hepatotoxicidad e insuficiencia renal asociado a ambos fármacos. Deben solicitarse hormonas tiroideas (TSH, T4 libre) y cortisol para la detección precoz de endocrinopatías inmunomediadas por pembrolizumab. Los hallazgos guiarán la necesidad de retrasar, suspender o ajustar el tratamiento según la toxicidad presentada.

7.2 Seguimiento clínico

El seguimiento clínico debe consistir en una valoración periódica del estado general de la paciente, incluyendo exploración física básica y recogida de síntomas. Se prestará especial atención a la detección de efectos adversos relacionados con pembrolizumab (inmunomediados) y capecitabina (toxicidad digestiva, cutánea o síndrome mano-pie). Se recomienda monitorizar peso, constantes vitales y tolerancia global al tratamiento en cada visita. Cualquier alteración relevante deberá ser registrada y considerada en la toma de decisiones clínicas.

7.3 Información al paciente y consentimiento informado

Previo a la administración del tratamiento con capecitabina y pembrolizumab se ha de informar al paciente o representante legal, de que éste es un uso fuera de ficha técnica y recoger el Consentimiento Informado en los términos de la Ley Básica del Paciente 41/2002.

El paciente/representante legal ha de leer la hoja de información al paciente y firmar el consentimiento informado, que será digitalizado e incluido en la Historia Clínica Electrónica.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - 013.1 - FAR - 03	Página 7 de 11

8 Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Keytruda®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
2. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810-21.
3. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by pembrolizumab vs placebo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). *ESMO Virtual Plenary VP7*; 2021.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Versión 4.2025. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
5. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016
6. Bonadio RC, Tarantino P, Testa L, et al. Management of patients with early-stage triple-negative breast cancer following pembrolizumab-based neoadjuvant therapy: What are the evidences?. *Cancer Treat Rev.* 2022;110:102459. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102459

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - O13.1 - FAR - 03	Página 8 de 11

Anexo I. Hoja de información del paciente y consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON CAPECITABINA EN COMBINACIÓN CON PEMBROLIZUMAB

Paciente:de..... años

Nº de historia clínica: DNI:

DECLARO

Que el doctor/a.....

me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a recibir tratamiento con

.....

En mi caso particular, se ha considerado que éste es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico. También he sido informado de las posibles consecuencias de no realizar el tratamiento que se me propone.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Y en tales condiciones

CONSIENTO iniciar el TRATAMIENTO CON CAPECITABINA EN COMBINACIÓN CON PEMBROLIZUMAB

En Oviedo, a ____ de _____ de 2____

Firma del paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc.).

Nombre del representante legal

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha revoco el consentimiento prestado para la realización del tratamiento.

Firma del paciente

Firma del médico

Nombre del representante legal en caso de incapacidad de la paciente, con indicación del carácter con el que interviene (padre, madre, tutor, etc)

Nombre del representante legal

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - 013.1 - FAR - 03	Página 9 de 11

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

1. ¿EN QUÉ CONSISTE EL PROCEDIMIENTO?

Se le va a administrar el medicamento pembrolizumab en combinación con capecitabina. Pembrolizumab es un fármaco que actúa potenciando el sistema inmunitario, ayudando a las células de defensa a reconocer y destruir las células cancerosas mediante el bloqueo de una proteína llamada PD-I, presente en las células tumorales y en el microambiente tumoral. Capecitabina, por su parte, es un antineoplásico (análogo de 5-fluoruracilo), que impide el crecimiento y división de las células cancerosas.

El tratamiento consiste en la administración de pembrolizumab por vía intravenosa en el hospital, durante 9 ciclos de 21 días, y capecitabina por vía oral, en forma de comprimidos, durante varios ciclos (habitualmente 6 a 8 ciclos de 21 días, constante de 14 días de tratamiento y seguido de 7 días de descanso). Puede ser necesario recibir premedicación para reducir el riesgo de náuseas u otras molestias habituales asociadas a la quimioterapia; además, se realizarán análisis periódicos para controlar su estado y detectar efectos adversos precoces. Su oncólogo le explicará si es necesario algún tratamiento complementario específico según su caso y las posibles reacciones adversas.

2. OBJETIVOS DEL PROCEDIMIENTO Y BENEFICIOS QUE SE ESPERAN

El objetivo principal del tratamiento es reducir el riesgo de que el cáncer reaparezca (recurrencia) y mejorar el pronóstico en pacientes con cáncer de mama triple negativo que, tras haber recibido quimioterapia e inmunoterapia previa a la cirugía, presentan enfermedad residual (es decir, queda cierta cantidad de tumor tras la operación). El protocolo se basa en la experiencia y resultados de estudios recientes (KEYNOTE-522 y CREATE-X), que han demostrado que el uso secuencial o conjunto de estos medicamentos puede mejorar la supervivencia y reducir la probabilidad de recaída, combinando mecanismos de acción complementarios.

3. CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN

La no realización de este tratamiento puede implicar mantener la evolución natural de la enfermedad, con los consiguientes daños en los órganos afectados.

4. RIESGOS FRECUENTES

- Riesgos durante la administración del medicamento: Puede experimentar reacciones como náuseas, fatiga, dolor en el lugar de la inyección, fiebre, erupciones cutáneas o síntomas similares a los de la gripe.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - O13.1 - FAR - 03	Página 10 de 11

- Riesgos tras la administración del medicamento: Son frecuentes molestias digestivas (dolor abdominal, diarrea, vómitos), lesiones en manos y pies, alteraciones en los niveles sanguíneos (defensas bajas, anemia), fatiga, alteraciones de la función tiroidea, erupciones y picores cutáneos.
- Instrucciones en caso de presentar algún síntoma. Si siente síntomas como dificultad para respirar, dolor torácico, fiebre alta persistente, diarrea intensa, vómitos repetidos, confusión, ictericia (color amarillo en piel/ojos), comuníquelo inmediatamente a su equipo médico.

5. **RIESGOS POCO FRECUENTES ASOCIADOS AL PROCEDIMIENTO**

Entre los riesgos poco comunes están reacciones inmunológicas graves como inflamación de órganos internos (neumonitis, hepatitis, colitis, nefritis, hipofisitis), alteraciones endocrinas severas como insuficiencia adrenal, alergias graves, reacciones cutáneas extensas y otras complicaciones sistémicas que requieren atención médica y pueden precisar suspender el tratamiento

6. **RIESGOS Y CONSECUENCIAS EN FUNCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE Y DE SUS CIRCUNSTANCIAS**

Además de los efectos ya mencionados, dependiendo de sus antecedentes médicos y de la enfermedad que padece, pueden presentarse complicaciones específicas, agravamiento de condiciones previas o sensibilidad especial a estos tratamientos. Es fundamental informar de cualquier síntoma nuevo y seguir todas las indicaciones del equipo médico.

7. **CONTRAINDICACIONES**

Las siguientes situaciones son consideradas como contraindicación absoluta para el uso de capecitabina:

- Antecedentes de reacciones graves e inesperadas al tratamiento con fluoropirimidinas.
- Hipersensibilidad a capecitabina, a alguno de los excipientes o a fluorouracilo.
- Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- Durante el embarazo y la lactancia.
- En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves
- En pacientes con insuficiencia hepática grave.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min).
- Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS		Protocolo de utilización de fuera de ficha técnica: Pembrolizumab en combinación con capecitabina concomitante o secuencial en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual tras cirugía	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed.: 01	Fecha: 08/01/2026	Código: IT - 013.1 - FAR - 03	Página 11 de 11

8. OTRAS CONSIDERACIONES

- Es fundamental informar al equipo médico si se presentan antecedentes de reacciones adversas a quimioterapias previas, problemas de función renal o hepática, o si está tomando algún medicamento simultáneamente.
- Antes de iniciar el tratamiento, se realizarán análisis de sangre y pruebas específicas para descartar las contraindicaciones anteriores.
- Durante el tratamiento con capecitabina y pembrolizumab, debe evitar el embarazo y avisar en caso de lactancia.
- Es importante seguir las pautas de administración indicadas por el médico y no suspender el tratamiento ni modificar la dosis sin consultar previamente.
- Para la detección y manejo precoz de efectos adversos, siga las instrucciones de su equipo sanitario y acuda a las revisiones programadas.

