



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Brentuximab vedotina para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin recaído o refractario

**Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin's
lymphoma**

Informe de Respuesta Rápida N°401

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida N°
312. Agosto de 2013

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Abril de 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Lucas Gonzalez

Dr. Agustín Ciapponi

Dr. Andrés Pichon-Riviere

Dr. Federico Augustovski

Dr. Sebastián García Martí

Dra. Andrea Alcaraz

Dr. Ariel Bardach

Dra. Analía López

Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 401

Brentuximab vedotina para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin recaído o refractario.

Fecha de realización: Abril de 2015

ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dra. María Calderón
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey-Ares
Dra. Anastasia Secco
Dr. Jorge Lombardo

Para Citar este informe:

Gonzalez L, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. ***Brentuximab vedotina para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin recaído o refractario.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 401, Buenos Aires, Argentina. Abril 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

BRENTUXIMAB VEDOTINA PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN RECAÍDO O REFRACTARIO

CONCLUSIONES

La evidencia encontrada que respalda el uso de brentuximab vedotina en pacientes con linfoma de Hodgkin como consolidación luego del trasplante de células madres es escasa y de moderada calidad. La falta de mejoría en la sobrevida global limita su recomendación, siendo aún no recomendado como estándar de tratamiento o financiado bajo esta indicación.

La evidencia encontrada que respalda su uso en pacientes recaídos o refractarios al trasplante de células madres es escasa y de baja calidad. Si bien su uso ha demostrado una alta tasa de respuestas logrando en algunos casos respuestas prolongadas, la falta de estudios comparativos y su impacto en sobrevida es la principal limitación. Ante las limitadas opciones terapéuticas y el mal pronóstico de estos pacientes la mayoría de las sociedades internacionales y financiadores de salud lo consideran una alternativa válida.

BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR THE TREATMENT OF RELAPSED OR REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA

CONCLUSIONS

The evidence supporting the use of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin's lymphoma as consolidation therapy after stem cell transplant is limited and of moderate quality. The lack of improvement in overall survival limits its recommendation, not being recommended as standard treatment or covered for this indication yet.

The evidence supporting its use in relapsed or refractory to stem cell transplant patients is limited and of low quality. Although its use has shown a high rate of response, sometimes achieving long-term duration, the lack of comparative studies and their impact on survival is its main limitation. In view of the limited therapeutic options and the poor prognosis in these patients, most international societies and health sponsors consider it a valid alternative.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El Linfoma Hodgkin (LH) es una neoplasia monoclonal de linfocitos B. Su incidencia a nivel mundial es de 2,3/100.000 casos por año en países desarrollados y de 0,8/100.000 en aquellos en vías de desarrollo.¹ En Argentina la incidencia aproximada es de 540 casos, siendo la prevalencia calculada 5,7/100.000.² La mayoría de los casos ocurren en pacientes jóvenes con un pico de incidencia entre los 20 y 40 años y otro a edades más avanzadas (55-65 años);^{3,4}

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud divide al LH en LH Clásico (LHC) y LH Nodular a Predominio Linfocitario (LHNPL). El 95% de los casos corresponden al LHC y sólo el 5% al LHNPL.^{3,4} Suele presentarse con una adenopatía indolora, generalmente localizada en la región cervical, y el diagnóstico se realiza con la biopsia y mediante inmunohistoquímica se realiza el diagnóstico diferencial entre LHC y LHNPL.^{3,4}

El tratamiento inicial suele ser quimioterapia, sola o asociada a radioterapia, logrando en 80-90% de los casos una alta tasa de remisión completa (RC). El 5 a 10% de los pacientes progresan durante el tratamiento de inducción o recaen dentro de los 90 días luego de completada la primera línea de tratamiento, mientras que el 3 al 10% recaerán luego de alcanzar la primera RC.³⁻⁵

A los pacientes con mala respuesta o recaída se los trata con poli-quimioterapia. En caso de respuesta, se administra quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante de células madre (ASCT, de sus siglas en inglés *autologous stem cell transplantation*) alcanzando una RC del 50%. Este esquema es considerado el tratamiento de estándar, reportándose a cinco años un periodo libre de progresión (PLP) y una supervivencia global (SG) de 31 y 43%.

Existen escasas alternativas de tratamiento para los pacientes que recaen post ASCT quienes tras la siguiente línea de quimioterapia alcanzan un PLP promedio de 3,8 meses y una mediana de SG de 27 meses.³⁻⁶ Actualmente no existe tratamiento estándar que haya demostrado mejor tasa de respuestas.

Se postula el uso de brentuximab vedotina (BV) para el tratamiento en pacientes con LH refractario o recidivante.

2. TECNOLOGÍA

El BV es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD30.⁵ El esquema recomendado es de 1,8 mg/kg de peso cada 21 días por vía endovenosa. El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.^{7,8}

Se encuentra autorizado de manera condicional por la agencia Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *European Medicine Agency*) para su uso en individuos con LH sin respuesta al ASCT o a dos líneas de quimioterapia (en pacientes con contraindicaciones para ASCT).^{7,8}

En la actualidad el BV no cuenta con la aprobación de la Agencia Argentina de Administración de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su comercialización en Argentina. El mismo debe ser importado a través Servicio de Comercio Exterior de la ANMAT según disposición n° 840/95 (programa de medicamentos de uso compasivo).⁹

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso brentuximab vedotina para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin recaído o refractario.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (cAC10-vcMMAE [Supplementary Concept] OR brentuximab[tiab] OR SGN-35[tiab] OR Adcetris[tiab] OR cAC10*[tiab]) AND (Hodgkin Disease[Mesh] OR HodgkinLymphoma [tiab] OR Hodgkin's Lymphoma[tiab] OR Hodgkin Granuloma[tiab] OR Hodgkin's Disease[tiab] OR Hodgkins Lymphoma[tiab] OR Malignant Lymphogranuloma*[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron un ECA, una serie de casos, tres documentos de ETS, cinco guías de práctica clínica y nueve políticas de cobertura.

Eficacia del BV como tratamiento de consolidación luego del trasplante autólogo de células madres.

Un ECA publicado en 2015 evaluó la eficacia del BV como tratamiento de consolidación luego del ASCT. Un total de 327 pacientes fueron aleatorizados para recibir BV (n=165) o placebo (n=164) durante un año (16 ciclos) luego del ASCT. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo de progresión luego de ASCT (linfoma primario refractario, recaída antes de los 12 meses post tratamiento primario, compromiso extranodal al inicio de la quimioterapia pre-trasplante). Luego de 30 meses de seguimiento se evidenció una menor SG en el grupo tratamiento con una diferencia no significativa (HR: 1,15; IC 95%: 0,67-1,97; p=NS). La mediana de PLP fue de 42,9 (IC95%: 30,4–42,9) con BV, y de 24,1 meses (11,5–no alcanzado) en el grupo placebo (HR: 0,57; IC 95%: 0,4–0,81; p<0,01). Los eventos adversos (EA) más frecuentes en el grupo BV fueron la neuropatía periférica (56% versus 16%) y la neutropenia (35% versus 12%). La neuropatía requirió la interrupción del tratamiento en el 23% de los pacientes y modificación de la dosis requerida (reducción de la dosis o retraso) en 31%.

Eficacia del BV en individuos con LH recaído o refractario luego del trasplante autólogo de células madres.

No se encontraron estudios aleatorizados que evaluaran el BV en la situación clínica planteada.

Una serie de casos prospectiva publicada en 2015 evaluó la eficacia y la seguridad del BV en 102 pacientes con diagnóstico de LH recaído o refractario.¹⁰ El 100% de los pacientes había recaído luego del ASCT. Luego de un seguimiento promedio de tres años la mediana de SG y del PLP fueron de 40,5 meses (IC 95%: 28,7-no alcanzado) y 9,3 meses (IC95%: 7,1-12,2) respectivamente. La tasa de respuesta objetiva fue del 72%. El 33% (34/102) de los pacientes lograron una respuesta completa (RC). En este subgrupo la mediana de SG (IC 95%: 48,1-no alcanzado), del PLP (IC 95%: 21,7-no alcanzado) y el tiempo de duración de la respuesta (IC 95%: 20,5 - no alcanzada) no había sido alcanzada al momento de la publicación de los resultados. El 55,9% (57/102) de los pacientes habían recibido un tratamiento de quimioterapia después de la recaída pero previo al uso de BV. Un análisis pre planificado calculó el PLP en este subgrupo de pacientes siendo el mismo de 6,1 meses (IC95%: 4,4- 7,2). Los EA más frecuentes fueron la neuropatía periférica (42%), náuseas (35%), fatiga (34%) y la neutropenia (19%).¹¹

5.1 Guías de Práctica Clínica

La Sociedad Europea de Oncología Clínica (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) y la Red Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) consideran al BV como opción de tratamiento en pacientes con recaída/refractariedad al ASCT o luego de múltiples esquemas de quimioterapia.³ La NCCN menciona su utilización como consolidación post ASCT en pacientes con enfermedad refractaria primaria, o con recaída dentro de los primeros 12 meses post tratamiento primario.⁴

La Sociedad Británica de Hematología (BSH, *British Society for Haematology*), menciona el uso de BV como alternativa de tratamiento en pacientes recaídos.¹²

La guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Hematología mencionan el trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida como opción terapéutica en pacientes jóvenes recaído tras el ASCT (recomendación grado C: basada en estudios no aleatorizados o RS de alta calidad de los mismos). Menciona al BV también como una opción asignándole un grado de menor de recomendación (grado D: basada en estudios no analíticos, casos y series de casos, u opinión de expertos).¹³

La guía del Plan de Acceso Universal de Garantías Explícitas (AUGE) del Ministerio de Salud de Chile menciona al BV como una droga aún en etapa de investigación.¹⁴

5.2 Evaluación de tecnologías sanitarias

En 2014 el Comité Asesor de Prescripción Medicamentos (ACPM, *Advisory Committee on Prescription Medicines*) del Departamento de Salud de Australia concluyó que el BV posee un perfil global de riesgo-beneficio positivo.¹⁵

Un documento publicado en 2013 por la Agencia Canadiense de Tecnología Sanitaria (CADTH, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), recomendó a las provincias de Canadá el financiamiento del BV en individuos con LH refractarios al tratamiento o recaídos posterior al ASCT.¹⁶

En Argentina una ETS publicada por el Instituto Nacional del Cáncer en 2013, concluye que no existe evidencia que fundamente el empleo de BV más allá de estudios de investigación.¹⁷

5.3 Políticas de Cobertura

Las aseguradoras de salud norteamericanas consultadas (Aetna, BlueCross BlueShield, Cigna, HealthPartners, Anthem, CapitalBLUE) prestan cobertura al uso de BV en adultos con diagnóstico de LH recaído/refractarios a ASCT, o cuando el mismo ha progresado a un mínimo de dos líneas de poliquimioterapia y no es candidato a ASCT.¹⁸⁻²³

En Inglaterra y Escocia su uso se encuentra financiado por el Sistema Nacional de Salud. En Inglaterra la autorización inicial es por seis ciclos, luego del cual sólo se autorizará para quienes presenten respuesta parcial o total.^{24,25} Seis provincias canadienses financian el BV, no contemplando su uso en pacientes no candidatos trasplante, recaída después de al menos dos quimioterapias, o con un valor en la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) mayor o igual a 2.^{26 27}

En Uruguay el uso de BV no es financiado por el Fondo Nacional de Recursos, ni tampoco se encuentra incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social.²⁸

En Argentina el BV no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio, ni es posible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR).^{29,30} El costo de una ampolla de 50mg de BV es aproximadamente AR\$71.500 (pesos argentinos Abril/2015), equivalentes a U\$S8.050 (dólares estadounidenses Abril/2015).

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
2. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *Hodgkin lymphoma - Estimated incidence and prevalence, adult population: both sexes*: International Agency for Research on Cancer (IARC): <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed 21.04.2015.
3. Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014;25(suppl 3):iii70-iii75.
4. Hodgkin Lymphoma. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2015*: National Comprehensive Cancer Network (NCCN); 2015: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Accessed 20.04.2015.
5. Shanley C, Fantl D. Brentuximab Vedotin. *Hematología*. 2013;17(2):169-175.
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Brentuximab (Adcetris®) España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2014: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brentuximab-adcetris.pdf>. Accessed 21.04.2015.
7. ADCETRIS®(brentuximab vedotin). *FDA Application No.(BLA)125388*: U.S. Food and Drug Administration; 2011: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory. Accessed 10.04.2015.
8. Adcetris: brentuximab vedotin *European public assessment report (EPAR)*: European Medicines Agency; 2012: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002455/human_med_001588.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed 10.04.2015.
9. Disposición 840/1995. Reglamentación del uso compasivo de medicamentos. Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_840-1995.pdf.
10. Gopal AK, Chen R, Smith SE, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(8):1236-1243.
11. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2183-2189.
12. Collins GP, Parker AN, Pocock C, et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2014;164(1):39-52.
13. Guía de práctica clínica para el tratamiento de pacientes con linfoma de hodgkin - Versión 2. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y el Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO). 2014: <http://www.geltamo.com/images/stories/recursos/2015/guias/Guia-LH-GELTAMO-2014.pdf>. Accessed 20.04.2015.
14. Guía Clínica AUGÉ: Linfoma en personas de 15 años o mas. *Series de Guías Clínicas*: Chile. Ministerio de Salud; 2013: http://web.minsal.cl/sites/default/files/Guia_Linfoma_adulto.pdf.
15. Australian Public Assessment Report for brentuximab vedotin. Australia. Therapeutic Goods Administration (TGA). Department of Health. Australian Government 2014: <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-brentuximab-vedotin>. Accessed 20.04.2015.
16. Brentuxima (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma. *pan-Canadian Oncology Drug Review*: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2013: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-adcetris-h-fn-rec.pdf>.
17. Recomendaciones para la utilización de BRENTUXIMAB VEDOTIN. *Guía de revisión rápida*: Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer (INC); 2013: <http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/bretuximab.pdf>. Accessed 21.04.2015.

18. Clinical Policy Bulletin: Brentuximab (Adcetris). *Policy Number: 0823* Aetna Inc; 2015: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0823.html.
19. Medical Policy Manual. BlueCross BlueShield of Tennessee 2014: https://www.bcbst.com/mpmanual/Brentuximab_Vedotin.htm. Accessed 19.04.2015.
20. Brentuximab Vedotin (Adcetris™). *Coverage Policy Number:1203*: Cigna 2013: http://srm3.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/coverage_positions/ph_1203_coveragepositioncriteria_adcetris.pdf. Accessed 19.04.2015.
21. Brentuximab vedotin (Adcetris®). *Coverage criteria policies*: HealthPartners Inc: <https://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/brentuximab-vedotin/>. Accessed 19.04.2015.
22. Brentuximab Vedotin (Adcetris®). *Policy number: MP-2.168* 2015: https://www.capbluecross.com/wps/wcm/connect/bffe591b-b979-4bdc-8203-aea3f9c0a81a/Brentuximab_Vedotin_Adcetris_4-1-15.pdf?MOD=AJPERES. Accessed 19.04.2015.
23. Brentuximab vedotin (Adcetris™). *Policy#:DRUG.00047*: Anthem Insurance Companies Inc; 2014: http://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c145621.htm.
24. National Cancer Drugs Fund List - Ver4.0. England. National Health Service (NHS); 2015: <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/03/ncdf-list-mar-15.pdf>. Accessed 20.04.2015.
25. Brentuximab vedotin (Adcetris®) *SMC No. (989/14)*: Scotland. National healthcare system. Scottish Medicines Consortium; 2014: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_brentuximab_vedotin__Adcetris__FIN_AL_Sept_2014_for_website.pdf.
26. Brentuximab for Hodgkin's Lymphoma. *New Drug Funding Program (NDFP)*: Canada. Ontario Public Drug Programs. Cancer Care Ontario (CCO); 2015: <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/drugs/ndfp/>. Accessed 20.04.2015.
27. Brentuximab vedotin (Adcetris) for Hodgkin Lymphoma. *Provincial funding summary*: Pan-canadian oncology drug review (pCDOR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund_adcetris-hl.pdf. Accessed 21.04.2015.
28. Cuadro Básico de Medicamentos Mexico. Instituto Mexicano del Seguro Social; 2015: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/CBM.pdf>. Accessed 20.04.2015.
29. Programa Médico Obligatorio (PMO). Argentina. Ministerio de Salud de la Nacion. Superintendencia de Servicios de Salud; 2004: <http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=pmoprincipal>.
30. Resolución 1200/2012. *Boletín Oficial N° 32.493*: Argentina. Ministerio de Salud de la Nacion. Superintendencia de Servicios de Salud; 2012: http://www.sssalud.gov.ar/novedades/archivos/documentos/Res1200_12.pdf.