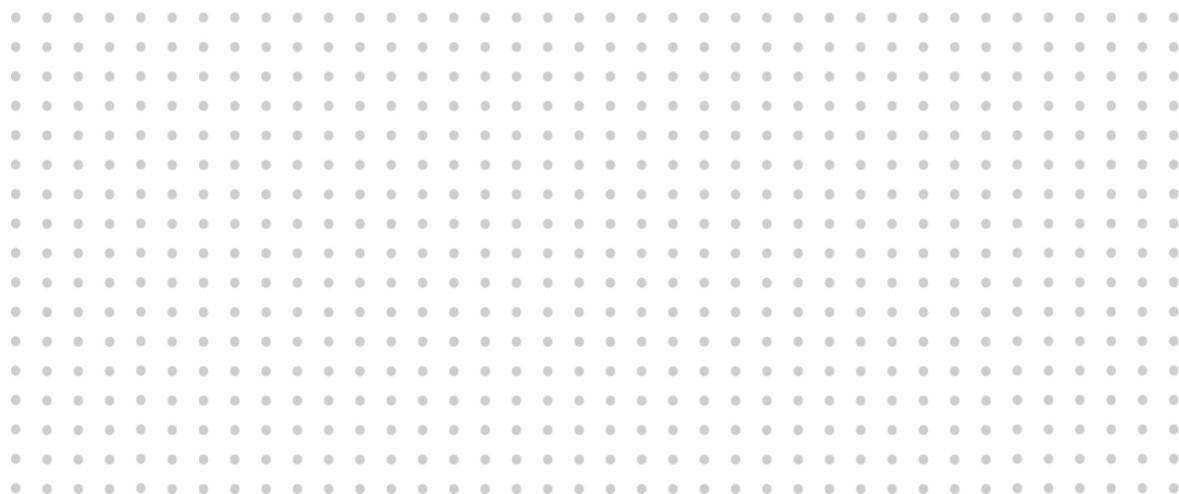


## **INFORME DE INTERVENCIONES NO FAVORABLES 2018**

Condición de Salud: Cáncer de Mama

Tecnología Sanitaria Evaluada: fulvestrant, pertuzumab y  
palbociclib.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley Nº 20.850.  
“Ley Ricarte Soto”.



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

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Mama. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017

Fecha 2ª Edición: Agosto 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN .....	4
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	4
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	4
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	4
Eficacia de los tratamientos .....	5
Análisis Económico .....	5
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	6
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	7
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	8
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	10
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	14
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS .....	15
10.a. Efectividad de los tratamientos .....	15
10.b. Seguridad de los tratamientos .....	25
11. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	29
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	36
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	36
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	36
15. CONCLUSIÓN .....	36
16. REFERENCIAS .....	37

## CÁNCER DE MAMA

### **1. INTRODUCCIÓN**

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

### **2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN**

Fulvestrant, pertuzumab y palbociclib para cáncer de mama.

### **3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Cáncer de mama metastásico.

### **4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Fulvestrant, pertuzumab y palbociclib.

### **5. RESUMEN EJECUTIVO**

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. Cerca de 5-10% obedece a causas genéticas y sobre un 80% son esporádicos (1). En relación a la incidencia y según lo reportado en el Primer Informe de los Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, ubicados en las Regiones de los Ríos, Antofagasta y

Bio-Bío, quinquenio 2003-2007, se han estimado tasas de incidencia de 32,3; 31,9 y 29,6 casos nuevos por 100.000 mujeres respectivamente (1).

### **Eficacia de los tratamientos**

#### Fulvestrant 2da línea

Fulvestrant no disminuye la mortalidad. Fulvestrant probablemente no aumenta los efectos adversos. Dado que fulvestrant no disminuye la mortalidad y la certeza de la evidencia es alta, no se continúa con la evaluación. Por lo tanto, dado el no efecto con grado en la certeza alta en la evidencia y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación en las otras etapas para Fulvestrant 2da línea.

#### Pertuzumab 2da línea

La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y taxano disminuye la mortalidad en el cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico. La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y taxano aumenta los efectos adversos grado 3 y 4.

#### Palbociclib

Palbociclib podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja. Palbociclib aumenta la sobrevida libre de progresión, pero también aumenta de manera importante los efectos adversos (principalmente leucopenia y neutropenia).

### **Análisis Económico**

Existe poca evidencia económica de los tratamientos analizados. En cuanto a las decisiones de cobertura de estos medicamentos, de otros países, es variado. NICE recomienda palbociclib con letrozol y pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel, CADTH recomienda pertuzumab para metastásico, pero no para tratamiento neoadyuvante. Cabe destacar, que ambos países condicionan el ingreso a su sistema de cobertura, a una baja en el precio del tratamiento por parte del laboratorio. Uruguay cubre pertuzumab.

El impacto presupuestario estimado para el primer año de pertuzumab fue de \$7.354 millones de pesos, \$2.919 y \$5.290 para palbociclib en combinación con letrozol y fulvestrant respectivamente, lo que aumenta al segundo año a \$5.678 y \$10.028 respectivamente. Por lo

tanto, dado que supera el fondo disponible en el impacto presupuestario en el análisis económico y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

#### **Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Cáncer de Mama	Fulvestrant	Si	No favorable	Eficacia	Fulvestrant no disminuye la mortalidad
Cáncer de Mama	Pertuzumab	Si	No favorable	Análisis económico	Se excluye por impacto presupuestario
Cáncer de Mama	Palbociclib y letrozol	Si	No favorable	Análisis económico	Se excluye por impacto presupuestario
Cáncer de Mama	Palbociclib y fulvestrant	Si	No favorable	Análisis económico	Se excluye por impacto presupuestario

## **6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

El cáncer de mama es una enfermedad debida al crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios, 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 de 5-10% obedece a causas hereditarias y sobre un 85% son esporádicos (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), lo considera uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, el más frecuente en la mujer en países desarrollados y en vías de desarrollo, que en los últimos 25 años duplicó el número de casos nuevos anuales. En cambio, la mortalidad en los países desarrollados ha disminuido debido a la detección temprana y tratamientos efectivos (1).

Según estimaciones de GLOBOCAN 2012, durante ese año se diagnosticaron poco más de un millón y medio de nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial, con una tasa estandarizada de 43,3 por 100 mil mujeres y fallecieron 521.817 mujeres por esta causa, alcanzando una tasa estandarizada por edad de 12,9 por 100.000 mujeres (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 producirían 75.907 casos nuevos en este continente (1).

En Chile, el cáncer de mama en 2012 alcanzó una tasa de mortalidad observada de 15,69 por 100.000 mujeres, con 1.367 defunciones de mujeres y 4 de varones. Según género y edad, el cáncer de mama afecta preferentemente a mujeres mayores de 15 años.

De acuerdo al Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile, quinquenio 2003-2007 (2), publicado por MINSAL el 2012, la incidencia estimada en las Regiones de los Ríos, Antofagasta y Bio-Bío, varía entre 32,3; 31,9 y 29,6 casos nuevos por 100.000 mujeres respectivamente(2).

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

El diagnóstico de cáncer de mama se confirma con el informe histológico positivo. La biopsia percutánea mamaria es aceptada y utilizada en forma universal como el método para la confirmación diagnóstica (3). Dependiendo de la presentación clínica y/o imagenológica de la enfermedad, las opciones de biopsia son:

- Biopsia core (guiada por US1): en nódulos sólidos, palpables y no palpables, sospechosos, BI-RADS 4 y 5.
- Biopsia estereotáxica digital (BED2): en microcalcificaciones y otras lesiones mamográficas sospechosas, como distorsiones del parénquima o asimetrías de densidad BI-RADS 4 y 5, no visibles en ecografía.
- Biopsia con aguja de Tru-cut: en tumores grandes o localmente avanzados.
- Biopsia radio-quirúrgica (BRQ3): en lesiones sospechosas no palpables, cuando no se dispone de biopsia core ni de BED.
- Biopsia de piel: en casos sospechosos de carcinoma inflamatorio.
- Biopsia de pezón: en casos sospechosos de cáncer de Paget.
- Biopsia incisional: en caso de tumores localmente avanzados y que no se disponga de aguja de Tru-cut.
- Biopsia de localizaciones secundarias: en casos de cáncer metastásico.

---

<sup>1</sup> US: Ultrasonido.

<sup>2</sup> BED: Biopsia estereotáxica digital.

<sup>3</sup> BRQ: Biopsia radioquirúrgica.

Excepcionalmente, en casos de descarga por pezón, podría indicarse citología.

Las pacientes que hayan sido derivadas sin mamografía, se les debe realizar este examen. Una proporción de ellos requerirán además de ecotomografía mamaria y/o proyecciones mamográficas adicionales previo a la biopsia.

Las determinaciones de receptores hormonales de estrógenos, de progesterona y de c-erb- 2 con técnica inmunohistoquímica, pudieran realizarse en la muestra obtenida por punción en los casos cuyo tratamiento primario no sea la cirugía.

Los estudios de extensión con radiografía de tórax y/o TC4 de tórax, ecografía de abdomen y pelvis y/o TC de abdomen y pelvis, cintigrama óseo y resonancia (cuando el TC es dudoso), están recomendados en pacientes con cáncer localmente avanzado y en pacientes con signos o síntomas de sospecha de compromiso sistémico, como dolor óseo, elevación de las fosfatasas alcalinas, alteración de pruebas hepáticas. Estos estudios no están indicados en pacientes en estadio I y II asintomáticos (4), en estos casos la persona debe ser informada por el médico especialista en mama del resultado de su biopsia, estatus RE5, RP6 y HER2, de la solicitud de FISH, de la evaluación del comité oncológico con los tratamientos y secuencia a seguir.

No se recomienda el uso de PET o PET/CT en la estadificación de pacientes en etapa I ó II, por la alta tasa de falsos negativos en la detección de lesiones de menores de 1 centímetro o de bajo grado y la baja sensibilidad en la detección de metástasis axilares; además, estas pacientes tienen una baja probabilidad de tener enfermedad metastásica, con una alta tasa de falsos positivos (5,6). La determinación del examen de FISH se efectúa siempre en caso que el HER-2 se informe positivo (2+ y 3+).

Una vez confirmado el diagnóstico y la estadificación, el paciente debe ser presentado por médico tratante a comité oncológico multidisciplinario, integrado por especialistas, patólogo, oncólogo médico, radioterapeuta y otros especialistas de ser necesario. Este comité debe evaluar antecedentes, confirmar o re definir estadificación, plantear el tratamiento y su secuencia.

---

<sup>4</sup> TC: Tomografía computarizada.

<sup>5</sup> RE: Receptores de estrógeno.

<sup>6</sup> RP: Receptores de progesterona.

## 7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

**Tabla 1. Tratamientos según subtipo para estadios I, II y III\***

Subtipo	Tipo de terapia sistémica	Observaciones
Luminal A HER2 negativo Recepto estrógeno positivo Ki 67 < 20	Sólo terapia hormonal en la mayoría de los casos.	Muy pocas pacientes requieren citotóxicos (estado nodal alto u otros indicadores de riesgo).
Luminal B HER2 negativo Receptor estrógeno positivo RP < 20%	Terapia hormonal o quimioterapia.	La decisión de citotóxicos y el tipo de citotóxico depende de la extensión y agresividad tumoral, y otras características, incluyendo la expresión del receptor hormonal y las preferencias de la paciente.
Luminal B HER2 positivo Receptor estrógeno positivo Cualquier Ki67	Quimioterapia más anti HER2 más terapia hormonal.	No hay datos disponibles que sustenten la omisión de la quimioterapia en este grupo.
Sobreexpresión HER2 HER2 positivo (no luminal) o enriquecido. Recepto estrógeno negativo	Quimioterapia más anti HER2.	Paciente con muy bajo riesgo (T1A, sin compromiso ganglionar) podrían ser observadas sin administrar terapia sistémica adyuvante.
Triple negativo (ductal) HER2 negativo Receptor estrógeno negativo	Quimioterapia en la mayoría en los casos	Algunos subtipos histológicos de bajo riesgo posiblemente no requieran quimioterapia.

\* Obtenido de la Guía de Práctica clínica de cáncer de mama, 2015, Ministerio de Salud, Chile(1).

### Cirugía

1. Cirugía conservadora de la mama: el objetivo es entregar una sobrevida similar a una mastectomía y un seno cosméticamente aceptable, junto con una baja tasa de recurrencia.
2. Disección axilar en personas con ganglios centinelas positivo en estadios I y II, se recomienda realizar la disección axilar en las situaciones siguientes (1):
  - Ganglios centinelas positivos, más de tres.
  - Ganglios centinelas positivos con compromiso extranodal, independiente del número.
  - Ganglios centinelas positivos, que no recibirán radioterapia adyuvante.
  - Tumores >5cm.
  - Cuando no es posible el estudio de ganglio centinela.

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

### FULVESTRANT

Es un antagonista de estrógeno perteneciente a la clase de agentes conocidos como reguladores de receptores selectivos de estrógenos (SERDs su sigla en inglés) (7).

#### Registro e Indicación

Fulvestrant cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada, según lo indicado en Tabla 2.

**Tabla 2. Registro en ISP para fulvestrant.**

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-17316/13	Faslodex solución inyectable 250 mg/5 mL	2008-12-30	Astrazeneca S.A.
F-21754/15	Fulvestrant solución inyectable 250 mg/5 mL	2015-03-17	Laboratorio LKM S.p.A.
F-22622/16	Fulvestrant solución inyectable 250 mg/5 mL	2016-04-28	Laboratorios Euromed Chile S.A.

#### Indicación

En monoterapia para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, local o metastásico, con receptores de estrógenos positivos, que presentan una recidiva, durante o después, del tratamiento antiestrogénico adyuvante o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrógeno.

#### Presentaciones

Solución inyectable 250 mg/5 mL

#### Laboratorio

Fulvestrant de Astrazeneca es innovador y también es producido por Laboratorio LKM y laboratorios Euromed.

### Posología

Mujeres adultas (incluyendo mujeres de edad avanzada), la dosis recomendada es 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial (8).

### **PERTUZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante que ataca los receptores HER2 de los tumores mamarios. Este interrumpe la activación intracelular del HER2, produciendo disminución del crecimiento celular y apoptosis. Es administrado por infusión intravenosa(9).

### Registro e Indicación

Pertuzumab cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada, según lo indicado en Tabla 3.

**Tabla 3. Registro en ISP para pertuzumab**

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
B-2348/13	Perjeta concentrado para solución para perfusión 420 mg/14 mL	2013-10-21	Roche Chile LTDA.

### Indicación

#### **Cáncer de Mama Metastásico:**

Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante irresecable que no hayan recibido previamente terapia anti-HER2 ó quimioterapia para su enfermedad metastásica.

### Presentaciones

Concentrado para solución para infusión 420mg/14mL

### Laboratorio

Pertuzumab de Roche.

### Posología

La dosis de carga inicial recomendada de pertuzumab es de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos.

Pertuzumab y trastuzumab se deben administrar de forma secuencial y no mezclarse en la misma bolsa de perfusión. Pueden ser administrados en cualquier orden. Cuando trastuzumab se administre con pertuzumab la recomendación es seguir una pauta cada 3 semanas para trastuzumab administrado como:

- Una perfusión intravenosa con una dosis de carga inicial de trastuzumab de 8mg/kg de peso corporal, seguido luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6mg/kg de peso corporal, o
- Una dosis fija subcutánea de trastuzumab en inyección (600mg) cada 3 semanas independientemente del peso corporal de la paciente.

Cuando se administre con pertuzumab la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m<sup>2</sup>, y posteriormente, aumentar a 100mg/m<sup>2</sup> dependiendo del régimen elegido y la tolerabilidad de la dosis inicial. De forma alternativa, docetaxel se puede administrar a 100mg/m<sup>2</sup> en una pauta cada 3 semanas desde el inicio, de nuevo dependiendo del régimen elegido. Si se utiliza un régimen basado en carboplatino, la dosis recomendada de docetaxel es 75mg/m<sup>2</sup> (sin aumento de dosis)(10).

### **PALBOCICLIB**

Es una molécula pequeña selectiva inhibidora de las quinasas ciclo dependientes 4 y 6, las cuales previenen la síntesis de ADN, mediante la prohibición de la progresión del ciclo celular de fase G1 a fase S(11).

### Registro e Indicación

Palbociclib cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada, según lo indicado en tabla 6.

**Tabla 4. Registro en ISP para palbociclib.**

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-21926/15	Ibrance cápsulas 100 mg (Palbociclib)	2015-06-23	Pfizer Chile S.A.
F-21927/15	Ibrance cápsulas 125 mg (Palbociclib)	2015-06-23	Pfizer Chile S.A.
F-21925/15	Ibrance cápsulas 75 mg (Palbociclib)	2015-06-23	Pfizer Chile S.A.

#### Indicación

Palbociclib está indicado en combinación con letrozol para tratar a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptor de estrógeno (ER) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo como tratamiento inicial endocrino para su enfermedad metastásica.

Palbociclib está indicado en combinación con la terapia endocrina para tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico con receptor de hormona (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con letrozol como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas.
- con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior.

#### Presentaciones

Cápsulas 75mg, 100mg, 125mg.

#### Laboratorio

Ibrance de Pfizer Chile.

#### Posología

La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1), para completar un ciclo de 28 días. El tratamiento con palbociclib debe continuar mientras el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia o hasta que se presente una toxicidad inaceptable.

Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg por vía oral una vez al día, administrado de forma continua a lo largo de un ciclo de 28 días. Consultar la ficha técnica de letrozol. En mujeres pre/perimenopáusicas el

tratamiento con palbociclib en combinación con letrozol se debe combinar siempre con un agonista de LHRH.

Cuando se administra junto con palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29, y una vez al mes a partir de entonces. Consultar la ficha de fulvestrant.

Las mujeres pre/perimenopáusicas se deben tratar con agonistas de la LHRH antes del inicio y durante el tratamiento con la combinación de palbociclib y fulvestrant, de acuerdo con la práctica clínica local.

Se debe recomendar a los pacientes que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora cada día. Si el paciente vomita u olvida una dosis, ese día no debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual (12).

## **9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO**

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo N° 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Éstos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud

Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.

4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6° de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## **10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS**

### **10.a. Efectividad de los tratamientos**

Esta sección evalúa la eficacia de los tratamientos fulvestrant, pertuzumab y palbociclib en personas con cáncer de mama.

### **FULVESTRANT SEGUNDA LÍNEA**

#### Resultados de la búsqueda de evidencia

La información sobre los efectos de fulvestrant está basada en 3 ensayos (13),(14),(15) para el desenlace mortalidad (1329 pacientes), y 2 ensayos (16),(17) para el desenlace efectos adversos serios (927 pacientes).

**Tabla 5. Características la evidencia para Fulvestrant segunda línea**

¿Cuál es la evidencia?	Se encontraron 8 revisiones sistemáticas (18), (19), (20), (21), (22), (23), (24), (25) que incluyen 5 estudios primarios (16), (13), (14), (15), (17), todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados. Para mayores detalles consultar: Matriz de Evidencia <sup>7</sup>
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama que expresa receptores hormonales (estrógeno, progesterona o ambos) con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, progresando durante el tratamiento con terapia endocrina, en estado funcional 0-2 de la ECOG <sup>8</sup> . Excluyeron pacientes con crisis visceral.
¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?	Intervención: Dos estudios usaron fulvestrant 500 mg intramuscular día 1, 250 mg días 14, 28 y luego cada 28 días (16),(15). Tres estudios usaron 250 mg al mes intramuscular (13),(14),(17). Comparación: Inhibidores de aromatasa. Tres estudios usaron anastrozol 1 mg vía oral (13),(14),(17); Dos estudios usaron exemestano 25 mg vía oral (16), (15).
¿Qué tipo de desenlaces midieron?	Desenlace primario: Tiempo a la progresión (16),(13),(14),(17) y sobrevida libre de progresión (15). Desenlaces secundarios: Sobrevida global, respuesta objetiva, beneficio clínico, calidad de vida, seguridad.
Fuente de financiamiento	Astrazeneca (16),(13),(14), Cancer Research UK y Astrazeneca (15), No reportado (17).

<sup>7</sup> Fulvestrant para el cáncer de mama metastásico <https://www.epistemonikos.org/es/matrixes/59f752597db23a2a53d47910#>

<sup>8</sup> ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Resumen de resultados

**Tabla 6. Resumen de evidencia para fulvestrant versus inhibidor de aromatasa para segunda línea en cáncer de mama avanzado**

Fulvestrant versus inhibidor de aromatasa para segunda línea en cáncer de mama avanzado						
Pacientes	Cáncer de mama avanzado que expresa receptores hormonales progresando con primera línea de tratamiento endocrino.					
Intervención	Fulvestrant					
Comparación	Inhibidor de aromatasa					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Fulvestrant	Con Fulvestrant	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> Mediana seguimiento 27 meses	RR 0,98 (0,91 a 1,05) (3 ensayos/ 1329 pacientes) [10],[11],[12]	599 por 1000	587 Por 1000	12 menos (54 menos a 30 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Fulvestrant no disminuye la mortalidad.
<b>Eventos adversos Serios</b>	RR 1,04 (0,40 a 2,71) (2 ensayos, 927 pacientes) [9],[13]	18 por 1000	18 por 1000	0 (11 menos a 30 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Fulvestrant probablemente no aumenta los efectos adversos.

*IC = Intervalo de confianza del 95%. RR = Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group*  
*\*Los riesgos **CON inhibidores de aromatasa** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON fulvestrant** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).*  
<sup>1</sup> *Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por sesgo de reporte, dado que tres de los cinco estudios no reportaron el desenlace de interés.*

Consideraciones adicionales

Estos resultados se aplican a pacientes postmenopáusicas portadoras de cáncer de mama luminal avanzado, progresando durante el tratamiento con terapia endocrina (inhibidor de aromatasa), en buen estado funcional, sin crisis visceral. No se aplica a pacientes con tumores que no expresen receptores hormonales, ni a pacientes con HER2 amplificado (aunque no fueron explícitamente excluidas en los ensayos aleatorizados identificados) ya que su tratamiento incluye terapias anti HER2. Tampoco se aplica a otros escenarios del tratamiento del cáncer de mama (Ej. neoadyuvancia, adyuvancia).

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones. Fulvestrant no tuvo efecto en mortalidad; cabe destacar que tampoco aumentó el tiempo a la progresión ni la supervivencia libre de progresión, que fueron los desenlaces primarios de los estudios incluidos. Por otro lado, si bien fue un desenlace poco reportado en los estudios, fulvestrant no aumentó los efectos adversos serios y en general se considera una terapia bien tolerada exceptuando la molestia inducida por su vía de administración (intramuscular).

En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, fulvestrant no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento, por lo tanto no continúa su evaluación.

## **PERTUZUMAB**

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Estos resultados se aplican a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, avanzado, independiente del estado de expresión de receptores hormonales de sus tumores, en buen estado funcional, sin metástasis cerebrales, que no han recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica. Pueden haber recibido trastuzumab antes, pero con un intervalo libre de enfermedad de al menos un año. No se aplica para pacientes que progresaron durante el tratamiento adyuvante o neoadyuvante con terapia anti HER2, ni para pacientes con tumores que no sobreexpresan HER2.

**Tabla 7. Características de la evidencia encontrada para pertuzumab.**

¿Cuál es la evidencia?	Se encontraron nueve revisiones sistemáticas (26),(27),(28),(29), (30),(31),(32),(33),(34) que incluyen 1 ensayo aleatorizado (CLEOPATRA) (35). Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia <sup>9</sup> .
¿Qué tipo de pacientes incluyó el estudio?	El estudio CLEOPATRA incluyó pacientes con cáncer de mama HER2 positivo irreseccable o metastásico, sin tratamiento previo para su enfermedad metastásica, ECOG 0 ó 1, con un intervalo de a lo menos 12 meses entre haber completado tratamiento adyuvante o neoadyuvante y el diagnóstico de metástasis (para pacientes en recurrencia). El 48% tenía tumor con receptores hormonales positivos, y 50% eran HER2 enriquecido. Un 10% de las pacientes había recibido trastuzumab previamente. Se excluyeron pacientes con metástasis en sistema nervioso central, con exposición previa a dosis acumulada de doxorrubicina >360 mg/m <sup>2</sup> , y con fracción de eyección menor a 50% previo o durante el tratamiento con trastuzumab.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	Grupo Intervención: Pertuzumab en dosis de carga de 840 mg endovenoso, seguido de 420 mg endovenoso cada 21 días hasta progresión de enfermedad o desarrollo de toxicidad no manejable. Trastuzumab y docetaxel administrados igual que en grupo control. Grupo Control: Trastuzumab en dosis de carga de 8 mg/Kg endovenoso y mantención de 6 mg/kg endovenoso cada 21 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad significativa. Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> endovenoso 21 días; se recomendaron al menos 6 ciclos de tratamiento.
Qué tipo de desenlaces midieron	Primario: Sobrevida libre de progresión Secundarios: Sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, efectos adversos.
Fuente de financiamiento	F. Hoffmann-La Roche/Genetech

### Resumen de resultados pertuzumab

La información sobre los efectos de la adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel está basada en un ensayo aleatorizado que incluyó 808 pacientes (34).

<sup>9</sup> Pertuzumab para el cáncer renal avanzado <http://www.epistemonikos.org/matrixes/59c2e34f7db23a2a6c47816e>

**Tabla 8. Resumen de evidencia para Pertuzumab**

Adición de pertuzumab para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo						
Pacientes	Cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico					
Intervención	Pertuzumab agregado al esquema de trastuzumab más taxano.					
Comparación	Trastuzumab más taxano.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Pertuzumab	CON Pertuzumab	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad 3 años</b>	RR 0,77 (0,66 a 0,89) -- (1 ensayo/ 808 pacientes)	544 por 1000	419 por 1000	125 menos (60 a 185 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y taxano disminuye la mortalidad en el cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico.
<b>Eventos adversos (Grado 3 y 4)</b>	RR 1,62 (1,20 a 2,20) -- (1 ensayo/ 804 pacientes) (referencia)	139 por 1000	225 por 1000	86 más (28 a 167 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y taxano aumenta los efectos adversos grado 3 y 4
<i>IC = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group                      *Los riesgos SIN pertuzumab están basados en los riesgos del grupo control del estudio. El riesgo CON pertuzumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</i>						

Consideraciones adicionales

Estos resultados se aplican a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, avanzado, independiente del estado de expresión de receptores hormonales de sus tumores, en buen estado funcional, sin metástasis cerebrales, que no han recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica. Pueden haber recibido trastuzumab antes, pero con un intervalo libre de enfermedad de al menos un año. No se aplica para pacientes que progresaron durante el tratamiento adyuvante o neoadyuvante con terapia anti HER2, ni para pacientes con tumores que no sobreexpresan HER2.

Los desenlaces seleccionados fueron considerados como críticos para la toma de decisiones. Se eligió sobrevida global en lugar de sobrevida libre de progresión (que fue el

desenlace elegido por los autores del estudio CLEOPATRA) porque este último, si bien es ampliamente utilizado en estudios de pacientes con cáncer avanzado, no tiene una relación consistentemente demostrada con la supervivencia global en cáncer metastásico y no siempre se acompaña de sintomatología (36). Si bien no se incluyó la calidad de vida en la tabla, por considerarla menos importante para la toma de decisión en el contexto de efectos claros sobre mortalidad, el tratamiento con pertuzumab no se asoció a un deterioro en la calidad de vida, sino que más bien aumentó el tiempo que tardaron en aparecer síntomas atribuibles al cáncer de mama (37). Por último, la toxicidad grado 3-4 se vio aumentada por la adición de pertuzumab, lo cual estuvo dado por más incidencia de diarrea y neutropenia febril, principalmente durante el periodo de concomitancia con la quimioterapia (35). Finalmente, es destacable que no se observó un aumento de la toxicidad cardíaca a pesar del doble bloqueo de HER2 (35).

## PALBOCICLIB

**Tabla 9. Resumen de evidencia para Palbociclib**

¿Cuál es la evidencia?	Se encontraron cinco revisiones sistemáticas (38),(39),(28),(40),(41) que incluyen dos estudios primarios (42),(43); ambos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados, uno fase 2 (PALOMA-1) (42) y el otro fase 3 (PALOMA-2) (43). Para mayores detalles consultar Matriz de Evidencia <sup>10</sup>
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	El PALOMA-1 (42) incluyó 165 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, receptores de estrógeno positivo, HER2 negativo, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica, con enfermedad medible por RECIST o metástasis óseas exclusivas, ECOG 0-1, con adecuada función de órganos. El haber recibido letrozol durante los 12 meses antes del reclutamiento era criterio de exclusión, como también las metástasis cerebrales y el tratamiento previo con inhibidores de ciclina D-kinasas (CDK). El PALOMA-2 (43) incluyó 666 pacientes; sus criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que en PALOMA-1 pero con algunas diferencias: excluyeron pacientes en crisis visceral y pacientes que progresaron mientras eran tratadas o hasta 12 meses después de haber recibido un inhibidor de aromatasa esteroideal. No excluyeron pacientes con metástasis cerebrales, y permitían ECOG 0-2.

<sup>10</sup> Palbociclib para el cáncer renal avanzado <https://www.epistemonikos.org/es/matrixes/59c972a16ec0d630b590fcae>

¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?	Grupo intervención: letrozol 2,5 mg vía oral permanente más palbociclib, 125 mg al día por 21 días y luego 7 días de descanso. Grupo control: Letrozol 2,5 mg vía oral permanente ya sea solo (PALOMA-1) (42) o más placebo (PALOMA-2) (43). En ambos ensayos los tratamientos se mantenían hasta progresión, muerte, efectos adversos intolerables o retiro de consentimiento por paciente.
Qué tipo de desenlaces midieron	PALOMA-1 (42): Sobrevida libre de progresión (desenlace primario), respuesta, beneficio clínico, duración de la respuesta, sobrevida global, toxicidad. Mediana de seguimiento 28 meses. PALOMA-2 (43): Sobrevida libre de progresión (desenlace primario), sobrevida global (no reportada en la publicación), respuesta, duración de la respuesta, beneficio clínico, calidad de vida (reportada en otra publicación (44)). Mediana de seguimiento 23 meses.
Fuente de financiamiento	Ambos estudios fueron financiados por Pfizer

#### Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de palbociclib está basada en dos ensayos aleatorizados que incluyen 831 pacientes.

Un ensayo (42) reportó el desenlace mortalidad (165 pacientes), dos ensayos (43),(42) reportaron el desenlace sobrevida libre de progresión (831 pacientes) y efectos adversos (826 pacientes).

**Tabla 10. Resumen de evidencia para palbociclib como primera línea en cáncer de mama avanzado**

Palbociclib como primera línea en cáncer de mama avanzado						
Pacientes	Cáncer de mama avanzado que expresa receptores hormonales, HER2 negativo, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica					
Intervención	Palbociclib (agregado al tratamiento con inhibidores de aromatasa)					
Comparación	Placebo (agregado al tratamiento con inhibidores de aromatasa)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Palbociclib	CON Palbociclib	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> (a 2 años)	RR 0,70 (0,30 a 1,65) (1 ensayo/165 pacientes) (42)	136 por 1000	95 por 1000	41 menos (95 menos a 88 más)	⊕⊕○○ <sup>1</sup> Baja	Palbociclib podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Sobrevida libre de progresión</b>	RR 1,42 (1,22 a 1,67) -- (2 ensayos/831 pacientes) (42, 43)	370 por 1000	525 por 1000	155 más (81 a 248 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Palbociclib aumenta la supervivencia libre de progresión. La certeza de la evidencia es alta.
<b>Eventos adversos</b> (Grado 3 y 4)	RR 3,22 (2,61 a 3,98) -- (2 ensayos/826 pacientes) (42, 43)	234 por 1000	754 por 1000	520 más (377 a 698 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Palbociclib aumenta de manera importante los efectos adversos. La certeza de la evidencia es alta.
<b>Calidad de vida</b>	En otra publicación (44) se reportó la calidad de vida de las pacientes del estudio PALOMA-2 usando la escala FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast). No hubo diferencia tanto al comienzo del tratamiento como en el seguimiento (Evaluado hasta el final del tratamiento).					

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.  
 \*Los riesgos **SIN Palbociclib** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON Palbociclib** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).  
 El conjunto de evidencia evaluando mortalidad entregó una certeza menor que el conjunto de evidencia indirecta, por lo que se presenta la información proveniente de este último.  
<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, y sobrepasa la línea de no efecto.

### Consideraciones adicionales

Estos resultados se aplican a pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado, luminales (receptores de estrógeno positivo), HER2 negativo, sin tratamiento previo para enfermedad metastásica. Los resultados no son aplicables a pacientes con otros subtipos moleculares del cáncer de mama, pacientes que ya recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica, ni tampoco a pacientes en crisis visceral.

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones. En relación a la sobrevida libre de progresión, existe controversia respecto a su valor como predictor de cambio en la sobrevida global a largo plazo en pacientes con cáncer de mama avanzado (36), (45), pero de todas formas fue considerado porque en este caso la calidad de la evidencia que lo sustenta es mayor que para sobrevida global, determina un cambio en la terapia, marcando el paso a tratamientos de segunda línea que en general son menos efectivos, y puede acompañarse de deterioro sintomático.

Con respecto a la toxicidad, palbociclib se asocia a más efectos adversos grado 3 ó 4 (en su mayoría hematológicos, leucopenia y neutropenia; no se asoció a infecciones). La neutropenia se considera de grado alto sólo por la alteración de laboratorio (disminución del número de neutrófilos en sangre), no por su repercusión clínica. Por ejemplo, en el grupo intervención del estudio PALOMA-2 un 66% de los pacientes presentó neutropenia, pero sólo un 1,8% tuvo neutropenia febril. Finalmente, es destacable que no hubo diferencia en la calidad de vida de ambos grupos de tratamiento del estudio PALOMA-2, lo cual también apoya la poca repercusión clínica que tuvo la toxicidad hematológica.

## 10.b. Seguridad de los tratamientos

En Tabla 11 se indican las reacciones adversas de fulvestrant según lo notificado por la EMA, del mismo modo en Tabla 12 se indican las reacciones adversas de pertuzumab según lo notificado por la EMA.

**Tabla 1. Tabla de reacciones adversas para fulvestrant<sup>11</sup>**

Reacciones adversas por órgano, sistema y frecuencia		
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	- Infecciones del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	- Reducción del recuento de plaquetas <sup>e</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	- Reacciones de hipersensibilidad <sup>e</sup>
	Poco frecuentes	- Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	- Anorexia <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	- Cefalea
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	- Sofocos <sup>e</sup>
	Frecuentes	- Tromboembolismo venoso <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	- Náuseas
	Frecuentes	- Vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	- Enzimas hepáticas elevadas - (ALT, AST, ALP) <sup>a</sup>
	Frecuentes	- Bilirrubina elevada <sup>a</sup>
	Poco frecuentes	- Fallo hepático <sup>c,f</sup> , - hepatitis <sup>f</sup> , - gamma-GT elevada <sup>f</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	- Erupción <sup>e</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	- Dolor articular y musculoesquelético <sup>d</sup>
	Frecuentes	- Dolor de espalda <sup>a</sup>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	- Hemorragia vaginal <sup>e</sup>
	Poco frecuentes	- Moniliasis vaginal <sup>f</sup> , - leucorrea <sup>f</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	- Astenia <sup>a</sup> , - reacciones en el lugar de la inyección <sup>b</sup>
	Frecuentes	- Neuropatía periférica <sup>e</sup> , - ciática <sup>e</sup>
	Poco frecuentes	- Hemorragia en el lugar de la inyección <sup>f</sup> , - hematoma en el lugar de la inyección <sup>f</sup> , - neuralgia <sup>c,f</sup>

<sup>11</sup> Tabla de reacciones adversas extraída de Anexo I Ficha Técnica de las Características del Producto fulvestrant (faslodex), de la Agencia de Medicamentos Europea EMA.

<sup>a</sup> Incluye reacciones adversas al medicamento para las cuales no se puede evaluar la contribución exacta de fulvestrant, debido a la enfermedad subyacente.

<sup>b</sup> El término 'reacciones en el lugar de la inyección' no incluye los términos hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, ciática, neuralgia y neuropatía periférica.

<sup>c</sup> El acontecimiento no se observó en los ensayos clínicos principales (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La frecuencia se ha calculado empleando el límite superior del intervalo de confianza al 95% para la estimación puntual. Esto se calcula como 3/560 (donde 560 es el número de pacientes en los ensayos clínicos principales), lo que se equipara a una categoría de frecuencia de "poco frecuente".

<sup>d</sup> Incluye: artralgia, y menos frecuentemente dolor musculoesquelético, mialgia y dolor en las extremidades.

<sup>e</sup> La categoría de frecuencias difiere entre el análisis de seguridad agrupado y el del FALCON.

<sup>f</sup> No se observó RAM en FALCON.

El ISP no reporta reacciones adversas medicamentosas a fulvestrant en periodo 2015 a junio 2017.

**Tabla 2. Resumen de seguridad para Pertuzumab<sup>12</sup>**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	- Nasofaringitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	- Neutropenia febril* - Neutropenia - Leucopenia - Anemia			
Trastornos del sistema inmunológico	- Reacción a la perfusión <sup>oo</sup>	- Hipersensibilidad <sup>o</sup> - Hipersensibilidad al fármaco <sup>o</sup>	- Reacción anafiláctica <sup>o</sup>	- Síndrome de Liberación de citoquina <sup>oo</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	- Disminución del apetito			
Trastornos psiquiátricos	- Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	- Neuropatía periférica - Cefalea - Disgeusia - Neuropatía periférica sensitiva - Mareo - Parestesia			
Trastornos oculares	- Lagrimeo aumentado			
Trastornos cardíacos		- Disfunción del ventrículo izquierdo**	- Fallo cardíaco congestivo**	
Trastornos vasculares	- Sofocos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	- Tos - Epistaxis - Disnea		- Enfermedad pulmonar intersticial - Derrame pleural	

<sup>12</sup> Tabla de reacciones adversas extraída de Anexo I Ficha Técnica de las Características del Producto pertuzumab (perjeta), de la Agencia de Medicamentos Europea EMA.

Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea</li> <li>- Vómitos</li> <li>- Estomatitis</li> <li>- Náuseas</li> <li>- Estreñimiento</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- Dolor abdominal</li> </ul>			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alopecia</li> <li>- Erupción</li> <li>- Alteraciones de las uñas</li> <li>- Prurito</li> <li>- Piel seca</li> </ul>			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mialgia</li> <li>- Artralgia</li> <li>- Dolor en las extremidades</li> </ul>			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflamación de las mucosas</li> <li>- Edema periférico</li> <li>- Fiebre</li> <li>- Fatiga</li> <li>- Astenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Escalofríos</li> <li>- Dolor</li> <li>- Edema</li> </ul>		
<p><sup>^</sup> Muestra el conjunto de datos de todo el periodo de tratamiento en CLEOPATRA (corte de datos 11 febrero 2014; la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 24); y del periodo del tratamiento en neoadyuvancia en NEOSPHERE (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 4, en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 3-6 en todos los grupos de tratamiento) y del periodo de tratamiento en APHINITY (la mediana del número de ciclos de tratamiento con Perjeta fue 18).  <sup>*</sup> Se incluyen reacciones adversas con un desenlace mortal.  <sup>**</sup> Para el periodo de tratamiento completo durante los 4 estudios. La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y el fallo cardíaco congestivo refleja los Términos Preferidos MedDRA reportados en los ensayos individuales.  <sup>°</sup> Reacción anafiláctica/hipersensibilidad se basa en un grupo de condiciones.  <sup>°°</sup> Reacción a la perfusión incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, ver abajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".</p>				

El ISP reporta 13 reacciones adversas medicamentosas (RAM) a pertuzumab entre 2015 y 2016, de las cuales 5 RAM fueron calificadas como serias. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

**Tabla 3. Reacciones adversas a palbociclib**

Sistema de clasificación de órganos Término preferido <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	- Infecciones <sup>b</sup>			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	- Neutropenia <sup>c</sup> - Leucopenia <sup>d</sup> - Anemia <sup>e</sup> - Trombocitopenia <sup>f</sup>	- Neutropenia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	- Apetito disminuido			
Trastornos del sistema nervioso		- Disgeusia		
Trastornos oculares		- Visión borrosa - Lagrimeo aumentado - Ojo seco		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		- Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	- Estomatitis <sup>g</sup> - Náuseas - Diarrea - Vómitos			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	- Erupción <sup>h</sup> - Alopecia	- Piel seca		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	- Fatiga - Astenia - Pirexia			
Exploraciones complementarias	- ALT elevada - AST elevada			

*ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; N/n = número de pacientes; N/A= no aplica*

*a. Los términos preferidos (PT) están catalogados de acuerdo al MedDRA 17.1.*

*b. Infecciones incluye todos los PT que pertenecen al sistema de clasificación de órganos infecciones e infestaciones.*

*c. Neutropenia incluye los siguientes PT: neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos.*

*d. Leucopenia incluye los siguientes PT: leucopenia, recuento disminuido de leucocitos.*

*e. Anemia incluye los siguientes PT: anemia, hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido.*

*f. Trombocitopenia incluye los siguientes PT: trombocitopenia, recuento disminuido de plaquetas.*

*g. Estomatitis incluye los siguientes PT: estomatitis aftosa, queilitis, glositis, glosodinia, ulceración de la boca, inflamación de la mucosa, dolor bucal, molestia orofaríngea, dolor orofaríngeo, estomatitis.*

*h. Erupción incluye los siguientes PT: erupción, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción papular, dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción cutánea tóxica.*

El ISP reporta 34 RAM a palbociclib entre 2015 y 2016, de las cuales 2 fueron catalogadas como serías. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

## 11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos pertuzumab y palbociclib para el tratamiento de cáncer de mama metastásico.

Fulvestrant no fue evaluado esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, ya que no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento.

### Resultados y descripción de evidencia encontrada

Se encontraron 4 artículos publicados en revistas científicas sobre pertuzumab (48–51), no se encontró evidencia económica sobre palbociclib. Danese et al. (49), estimó los años de vida salvados por la intervención de pertuzumab más trastuzumab, sin ningún tipo de evaluación económica, siendo descartado.

En todos los estudios de pertuzumab, se utilizó modelo de Markov, los datos clínicos fueron tomados del ensayo clínico CLEOPATRA, principalmente y de los ensayos NeoSphere y Tryphaena, con un horizonte de tiempo equivalente al resto de vida de los pacientes, los beneficios de salud fueron medidos en QALY y todos realizaron análisis de sensibilidad probabilístico, sin embargo, esto no provocó grandes cambios en los resultados.

**Tabla 4. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas sobre pertuzumab**

Autor (Año)	País Moneda Año	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte Temporal	Costo Tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Attard (2014)	Canada, dólar canadiense, 2014	Pacientes con cáncer de mama, HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o temprano.	Pertuzumab más trastuzumab y quimioterapia vs trastuzumab y quimioterapia	Sistema de salud Canadiense	28 años	Incluyó costos directos (Sistema de salud canadiense), medicamentos, administración de medicamentos, efectos adversos, cuidados y terapia. No se incluyeron decrementos de utilidad por efectos adversos. El modelo con da cuenta de pérdidas de medicamentos.	CAN \$9230 - \$38.419 Para los datos con el ensayo NeoSphere y CAN \$18.262 - \$64.421 para los datos de efectividad obtenidos del ensayo Tryphaena.	Se realizó análisis determinístico y probabilístico. Para el ICER con datos del ensayo NeoSphere hay un 93% de probabilidad de ser costo efectivo con un umbral de CAN \$100.000, en cambio, con los datos del estudio Tryphaena la adición de pertuzumab tienen un 79% de probabilidad de ser costoefectivo bajo el mismo umbral.	El trabajo fue realizado por Cornerstone Research Group para Hoffman-La Roche.	Entre CAN \$20.000 a \$100.000	Después del análisis de sensibilidad se obtuvo un rango para el ICER de \$9.230 a \$64.421 por QALY. La adición del pertuzumab como terapia neoadyuvante puede ser una opción de tratamiento para pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo.
Durkee (2016)	EEUU, dólares, 2014	Pacientes pertenecientes al ensayo clínico CLEOPATRA con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o recurrente, que no hubieran	Trastuzumab, docetaxel mas pertuzumab (THP) como primera línea vs Trastuzumab más docetaxel (TH)	Social	De por vida	Estimaron los costos sociales de tratar a todos los pacientes recomendados con THP. Calcular costos directos (relacionados a la terapia) e indirectos (periodos largos de cuidado de pacientes con cáncer metastásico)	US \$472.668 por QALY	Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico arrojaron probabilidad de 0% de ser costo efectivo, inclusive en el escenario más optimista (con las mejores utilidades para los	Financiado por un fondo de investigación del Departamento de Radiación Oncológica de la Universidad de Stanford, EEUU.	US \$50.000	Es improbable que la intervención evaluada entregue una buena relación entre su efectividad y el costo total, comparada con la intervención sin pertuzumab.

		recibido más de un tratamiento hormonal para la enfermedad.						estados de salud), a un umbral de \$100.000 (doble de lo establecido)			Indican que sus resultados concuerdan con los de Fleeman et al. Desarrollados para Reino Unido.
<b>Fleeman (2014)</b>	Reino Unido, libras esterlinas,	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente, no resecable.	Trastuzumab, docetaxel mas pertuzumab como primera línea vs Trastuzumab más docetaxel	Servicio de Salud Nacional (NHS)	De por vida (máximo 25 años)	Los costos incluidos fueron costos directos: medicamento, administración, farmacia, tratamiento sintomático, cuidados paliativos, monitoreo cardiaco y efectos adversos.	No reportado. Confidencial Aunque indica que tiene 0% de probabilidad de ser costo efectivo.	Los resultados del análisis de sensibilidad sugieren que esta intervención tiene 0% de probabilidad de ser costo efectiva bajo el umbral de pago del Reino Unido	Proyecto financiado por Instituto Nacional para Investigación en Salud y Programa de Evaluación de Tecnologías	£20.000 - £30.000	A pesar que la evidencia de efectividad se obtuvo de un buen ECA y parecía prometedora, los datos de SG fueron inmaduros produciendo mucha incertidumbre en el modelo.

### Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Se realizó una búsqueda manual en las páginas de agencias de tecnologías sanitarias de Reino Unido (NICE), Canadá (CADTH), Australia (PBS-PBAC), Colombia (IETS), Argentina (IECS), México (CENETEC), Brasil (CONITEC) y Uruguay (FNR). No se encontró ninguna recomendación en las agencias de Brasil, México y Colombia para las tecnologías evaluadas. A continuación, se resume la evidencia encontrada en las otras agencias.

NICE cuenta con dos evaluaciones de tecnologías publicadas, una sobre pertuzumab para el tratamiento **neoadyuvante** de pacientes con cáncer de mama positivo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 positivo), localmente avanzado, inflamatorio o etapa temprana del cáncer con alto riesgo de ocurrencia (52), la cual recomienda el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia como una alternativa, solo bajo la condición de un descuento del laboratorio. La segunda es sobre pertuzumab más trastuzumab y docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo metastásico, en el cual lo recomiendan. En cuanto a palbociclib, recomiendan este tratamiento en combinación con un inhibidor de la aromatasa, para pacientes HER2(-), HR(+), cáncer de mama avanzado metastásico como inicio de la terapia endocrina (53).

Mientras en Canadá, CADTH recomienda el reembolso de palbociclib condicional a que la costo efectividad se mejore a un nivel aceptable (54). El tratamiento debe ser en combinación con letrozol, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, ER positivo, HER2 negativo, avanzado, que no hayan recibido tratamiento previo para cáncer **metastásico**. También recomienda pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano condicionado al mejoramiento de su costo efectividad a un nivel aceptable, para el tratamiento paliativo de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o **metastásico** HER2 positivo (55). En cambio, CADTH no recomienda reembolsar pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano (docetaxel) como tratamiento neoadyuvante para pacientes con cáncer de mama operable o localmente avanzado, inflamatorio HER2 positivo (56).

En cuanto a Australia, solo se encuentra incluido el pertuzumab en su esquema de acceso de medicamentos, no hay información respecto de palbociclib.

En el IECS de Argentina se encontraron 4 respuestas rápidas de eficacia, a los cuales no se puede acceder. En cambio, se encontró que el FNR de Uruguay financia el acceso a trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab mmtansine (T-DM1), lapatinib (58), bajo las siguientes condiciones de cobertura: trastuzumab mas pertuzumab para el cáncer de mama avanzado con sobre expresión de HER2/neu. El FNR no cuenta con cobertura para palbociclib. Se destaca que las características de inclusión y exclusión se encuentran altamente detalladas en el documento (58).

Según lo mencionado anteriormente, pertuzumab se encuentra cubierto en Reino Unido y Canadá, para la población específica en cada país. En Canadá se encuentra en proceso de evaluación y en Uruguay se garantiza el acceso para la población estrictamente indicada, no se menciona algún tipo de acuerdo financiero con el productor. No se encuentra ningún tipo de evidencia en las otras agencias.

#### Acuerdo de riesgo compartido

A través de los informes de evaluación de tecnologías sanitarias, mencionados anteriormente, se da a entender que Roche ofreció algún tipo de descuento o esquema de acceso al sistema de salud de Canadá y Reino Unido, para las poblaciones descritas específicamente. Dado esto, se recomienda explorar este tipo de acuerdo para acceder a este medicamento.

#### Precio Máximo Industrial

El precio máximo industrial corresponde al menor precio entre el precio obtenido de mercado público, el precio de referencia internacional y las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

De mercado público se obtiene el menor precio de adjudicación en 2017 para pertuzumab 420mg/14mL y para palbociclib 125mg.

En el cálculo del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649,9 \$/dólar). En el caso de pertuzumab 420mg/14mL, se ocupó el promedio de los precios de Brasil, Colombia y Perú. En cambio, no se encontraron precios de referencia internacional para palbociclib, sin embargo, se considerarán los precios internacionales informados en la cotización entregada por el laboratorio.

Por último, en cuanto al precio de las cotizaciones se utilizó la única cotización recibida para pertuzumab y palbociclib.

**Tabla 5. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados**

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Pertuzumab 420mg/14mL	\$1.367.593	\$1.584.079	\$1.397.284	\$1.367.593
Palbociclib 125mg, caja de 21 comprimidos	\$2.870.574	\$2.955.789	\$2.105.081	\$2.105.081

### Costo por paciente

#### **PERTUZUMAB**

Se considera la posología recomendada por la EMA, en combinación con trastuzumab y docetaxel (carga inicial de 840mg de pertuzumab, luego cada 3 semanas pertuzumab mantenimiento de 420mg) y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (según el estudio CLEOPATRA se considera una mediana de duración de tratamiento de 18,5 meses). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$1.735.932 por pertuzumab 420mg/14mL (IVA incluido). De esta forma, el costo anual es de \$32.982.699 por paciente.

#### **PALBOCICLIB**

Se considera la posología recomendada por la EMA (125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días) y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (según el estudio PALOMA-2 se considera una mediana de duración de tratamiento de 24,8 meses) El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$224.561 por comprimido de palbociclib 125mg (IVA incluido). De esta forma, el costo anual es de \$61.305.075 por paciente.

### Impacto presupuestario

En cuanto a pertuzumab, el cálculo se inicia considerando las actuales pacientes con cáncer de mama HER2+, beneficiarias de la LRS, de éstas, según información de FONASA, se seleccionan aquellas pacientes metastásicas, las cuales serían candidatas a pertuzumab. Esto da como resultado 238 pacientes para el año 1.

Finalmente, para palbociclib, en combinación con letrozol o en combinación con fulvestrant, se calculó de la siguiente forma. Se inicia con la población incidente con cáncer de mama. Considerando los datos del reporte de NICE para palbociclib (53), se obtuvo el subgrupo avanzado, metastásico, HR(+) y HER2(-) y en base a la información de FONASA se obtuvo el porcentaje de mujeres postmenopáusicas. Este subgrupo, que optan al tratamiento con letrozol, dio un total de 431 pacientes para el año 1, en cambio para obtener el número de pacientes que optan a la opción con fulvestrant, no es relevante el estado menopaúsico, pero si se consideran aquellas mujeres en quienes su enfermedad progresa o relapsa (7). De este modo el número de pacientes para palbociclib mas letrozol da 431 pacientes en cambio, palbociclib mas fulvestrant da 204 pacientes para el primer año.

De acuerdo a la mediana de la duración de los tratamientos en los estudios, se consideró que los tratamientos durarán 18,5 meses para pertuzumab (10), 24,8 meses para palbociclib con letrozol (12) y 11,2 meses para palbociclib con fulvestrant (12). Se asume el caso de un paciente que no recibirá ajuste de dosis.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1.06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

**Tabla 6. Ofertas recibidas por parte de laboratorios**

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Pertuzumab	Solución concentrada para perfusión 420mg/14mL	\$1.397.284 (descuento simple)
Palbociclib	Frasco 21 cápsulas de 125mg	\$1.461.790 (descuento simple)

*Valores en pesos chilenos*

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

**Tabla 7. Proyección presupuestaria**

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Pertuzumab	\$7.354	\$11.371	\$11.836	\$12.320	\$12.824
Palbociclib más letrozol capitación	\$2.919	\$5.678	\$6.525	\$7.756	\$8.875
Palbociclib más fulvestrant	\$5.290	\$10.028	\$10.154	\$10.283	\$10.413

*Valores en millones de pesos*

Pertuzumab y Palbociclib no continúan su evaluación, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850. En el caso de pertuzumab el impacto presupuestario del primer año sobrepasa la disponibilidad del fondo. En cambio, el tratamiento de palbociclib más fulvestrant, lo supera a contar del segundo año, aumentando a casi el doble comparado con el primer año. En cuanto al tratamiento de palbociclib más letrozol, éste sobrepasa la disponibilidad del fondo a contar del tercer año, además se debe considerar que su impacto presupuestario continúa en ascenso los siguientes años. Para efectos

de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## **12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

## **13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES**

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850.

## **14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## **15. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

## 16. REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud Chile. Guías Clínicas AUGÉ Cáncer de Mama [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 13]. Available from: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>
2. Ministerio de Salud. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. Minist Salud [Internet]. 2012;178. Available from: <http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-de-cancer/>
3. Goodwin A, Parker S, Gherzi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. In: Wilcken N, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 Oct 13]. p. CD000563. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24259251>
4. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2003 Jul 12 [cited 2017 Oct 13];362(9378):95–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>
5. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien J-P, et al. Breast-Conserving Treatment With or Without Radiotherapy in Ductal Carcinoma-In-Situ: Ten-Year Results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial 10853—A Study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jul 20 [cited 2017 Oct 13];24(21):3381–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>
6. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* [Internet]. 1998 Feb [cited 2017 Oct 13];16(2):441–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469327>
7. National Institute for Health and Care Excellence. Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer TA239 [Internet]. 2011 [cited 2017 Sep 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239/resources/fulvestrant-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82600378991557>
8. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Fulvestrant [Internet]. 2014. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. 2016.
10. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Pertuzumab [Internet]. 2014. Available from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Proposed Health Technology Appraisal Palbociclib for treating metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer Draft scope (pre-referral). 2015.
12. European Medicines Agency (EMA). Ficha Técnica Palbociclib [Internet]. 2014. Available

from: [ec.europa.eu/health/documents/community.../anx\\_130850\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf)

13. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002 Aug;20(16):3396–403.
14. Osborne CK, Pippin J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002 Aug;20(16):3386–95.
15. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentr. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):989–98.
16. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol*. 2008 Apr;26(10):1664–70.
17. Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J, Song S, et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jan;67(1):223–30.
18. Flemming J, Madarnas Y, Franek JA. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May;115(2):255–68.
19. Cope S, Ouwens MJNM, Jansen JP, Schmid P. Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. *Value Health*. 2013 Mar;16(2):403–17.
20. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V, Casazza G. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Mar;73(3):220–7.
21. Gong D-D, Man C-F, Xu J, Fan Y. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole 1 mg in the treatment of advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(5):2095–100.
22. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Lee CI, editor. *Cochrane database Syst Rev*. 2017 Jan;1:CD011093.
23. Al-Mubarak M, Sacher AG, Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, Amir E. Fulvestrant for advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013 Nov;39(7):753–8.
24. Telford C, Jones N, Livings C, Batson S. Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2016 Jun;16(3):188–95.

25. Mauri D, Valachis A, Polyzos NP, Mavroudis D, Georgoulas V CG. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2009;27:1087–1087.
26. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Zografos CG, Filipits M, Bartsch R, et al. Pertuzumab in breast cancer: a systematic review. *Clin Breast Cancer*. 2013 Oct;13(5):315–24.
27. Zhang X, Zhang X-J, Zhang T-Y, Yu F-F, Wei X, Li Y-S, et al. Effect and safety of dual anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy compared to monotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2014 Aug;14(1):625.
28. Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017 Apr;55:16–25.
29. Tian T, Ye J, Zhou S. Effect of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: A meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep;55(9):720–7.
30. Yu Q, Zhu Z, Liu Y, Zhang J, Li K. Efficacy and Safety of HER2-Targeted Agents for Breast Cancer with HER2-Overexpression: A Network Meta-Analysis. Gao J-X, editor. *PLoS One*. 2015 May;10(5):e0127404.
31. Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer – a systematic review. *Breast Cancer Res*. 2015 Dec;17(1):140.
32. Kawalec P, Łopuch S, Mikrut A. Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2015 Apr;15(2):90–100.e1.
33. Wu J, Qiu K, Zhu J, Li J, Lin Y, He Z, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with breast cancer treated with HER2 blockade. *Breast*. 2015 Dec;24(6):699–704.
34. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Jul;32(19):2078–99.
35. Swain SM, Kim S-B, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):461–71.
36. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *J Clin Oncol*. 2012 Apr;30(10):1030–3.
37. Cortés J, Baselga J, Im Y-H, Im S-A, Pivot X, Ross G, et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Oct;24(10):2630–5.
38. Wilson FR, Varu A, Mitra D, Cameron C, Iyer S. Systematic review and network meta-

- analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Jul;
39. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, Helenowski I, Peterson J, Kaplan J, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *Breast.* 2017 Oct;35:1–7.
  40. Chirila C, Mitra D, Colosia A, Ling C, Odom D, Iyer S, et al. Comparison of palbociclib in combination with letrozole or fulvestrant with endocrine therapies for advanced/metastatic breast cancer: network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2017 Aug;33(8):1457–66.
  41. Polk A, Kolmos IL, Kümler I, Nielsen DL. Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence. *ESMO open.* 2016 Jan;1(6):e000093.
  42. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25–35.
  43. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov;375(20):1925–36.
  44. Rugo H, Dieras V, Gelmon KA, Finn R, Slamon D, Miguel M, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on health related quality of life (HRQOL) compared with letrozole alone in treatment naïve postmenopausal patients with ER+ HER2- metastatic breast cancer (MBC): results from PALOMA-2. *Ann Oncol.* 2016 Oct;27(suppl\_6).
  45. Li L, Pan Z. Progression-Free Survival and Time to Progression as Real Surrogate End Points for Overall Survival in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of 37 Trials. *Clin Breast Cancer.* 2017 Jul;
  46. Lux MP, Hartmann M, Jackisch C, Raab G, Schneeweiss A, Possinger K, et al. Cost-utility analysis for advanced breast cancer therapy in Germany: results of the fulvestrant sequencing model. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Sep;117(2):305–17.
  47. Newman MJ, Jones LT, Kraft JM, Lee AR, Lech GM, Farrell NM, et al. Cost-effectiveness of fulvestrant 250 mg versus 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer and disease progression after antiestrogen therapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2012 Dec;18(4):394–401.
  48. Attard CL, Pepper AN, Brown ST, Thompson MF, Thuresson P-O, Yunger S, et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ.* 2015 Mar;18(3):173–88.
  49. Danese MD, Masaquel A, Santos E, Brammer M, Lee A, Lalla D. Estimated Life-Years Saved in Women with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Trastuzumab and Pertuzumab in the United States. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2015 Sep;18(6):876–83.
  50. Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, King MT, Dudley SA, Shaffer JL, et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Mar;34(9):902–9.

51. Fleeman N, Bagust A, Beale S, Dwan K, Dickson R, Proudlove C, et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for the treatment of HER2-positive metastatic or locally recurrent unresectable breast cancer. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jan;33(1):13–23.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. 2016.
53. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer TA495 [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 23]. Available from: <https://www.nice.org.uk/terms-and->
54. CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation Palbociclib. 2017.
55. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. [cited 2017 Sep 15]; Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-perjetacp-mbc-fn-rec.pdf>
56. PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG. Final Recommendation for Pertuzumab (Perjeta) for Neoadjuvant Breast Cancer pERC Meeting [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 14]. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_pertuzumab\\_perjeta\\_nbc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab_perjeta_nbc_fn_rec.pdf)
57. Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichón-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, et al. Fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. [Internet]. IECS. 2013 [cited 2017 Sep 25]. Available from: <http://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=4130>
58. Fondo Nacional de Recursos. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA CON Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansine (T-DM1), Lapatinib Y Fulvestrant [Internet]. 2017 [cited 2017 Sep 25]. Available from: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_canmama.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_canmama.pdf)
59. Ministerio de Salud. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. Minist Salud [Internet]. 2012;178. Available from: <http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/vigilancia-de-cancer/>