



**Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 625**

**Trastuzumab más pertuzumab como neoadyuvancia en pacientes con cancer de mama**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

**Trastuzumab más pertuzumab como adyuvancia en pacientes con cancer de mama**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que sugieren que no debería ser incorporada. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input checked="" type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.

**Trastuzumab más pertuzumab como tratamiento avanzado en pacientes con cancer de mama**

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Razonable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No razonable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones y la ponderación utilizada ver el Anexo I.

## CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que la adición de pertuzumab al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante con trastuzumab en mujeres con cáncer mama HER2+ incrementaría la tasa de respuesta patológica completa, sin modificar la tasa de recurrencia o mortalidad específica. No existe consenso entre las guías de recomendaciones de las diferentes sociedades científicas y financiadores de salud en cuanto a su recomendación y cobertura en este contexto clínico.

Evidencia de moderada calidad sugiere que su utilización dentro del tratamiento adyuvante incrementa levemente la tasa de sobrevida libre de enfermedad invasiva sin modificar la mortalidad, principalmente en aquellos pacientes que presentan metástasis en ganglios axilares. Esta indicación solo ha sido autorizada por la agencia reguladora de los Estados Unidos, no siendo mencionada por las guías de práctica clínica o cubierta por los distintos financiadores de salud contemplados.

Evidencia de moderada calidad también sugiere que la adición de pertuzumab como tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer mama avanzado HER2+ incrementa la sobrevida global y libre de progresión junto a la tasa de respuesta global. En este contexto clínico existe consenso entre las guías de práctica clínica y financiadores de salud públicos y privados relevados en contemplar su uso.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Gonzalez L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Trastuzumab en combinación con pertuzumab en cáncer de mama**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 625, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2018. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)*

## TRASTUZUMAB IN COMBINATION WITH PERTUZUMAB FOR BREAST CANCER

### CONCLUSIONS

Low-quality evidence suggests that adding pertuzumab to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in women with HER2+ breast cancer would increase the rate of pathological complete response, without modifying recurrence rate or specific mortality. There is no consensus among clinical practice guidelines from the different scientific societies and health sponsors related to its recommendation and coverage in this clinical setting.

Moderate quality evidence suggests that its use in adjuvant therapy mildly increases the invasive disease-free survival rate without modifying mortality mainly in those patients presenting metastases in axillary lymph nodes. This indication has been approved only by United States Food and Drug Administration; it is not mentioned in the clinical practice guidelines or covered by the different health sponsors.

Moderate quality evidence also suggests that adding pertuzumab as first-line therapy in women with advanced HER2+ breast cancer increases overall and progression-free survival along with the overall response rate. In this clinical context, there is consensus among the clinical practice guidelines and the public and private health sponsors consulted about covering its use.

**To cite this document in English:** Gonzalez L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Trastuzumab in combination with pertuzumab in breast cancer*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 625, Buenos Aires, Argentina. March 2018. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

## 1. Contexto clínico

Argentina se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia y mortalidad por tumores malignos de la mama.<sup>1,2</sup> Aproximadamente cada año se diagnostican más de 19.300 casos nuevos y mueren 6.100 mujeres, lo que corresponde a una tasa de incidencia y mortalidad de 71,2 y 19,9 por 100.000 habitantes respectivamente.<sup>2,3</sup> De esta manera el cáncer de mama (CM) constituye la primera causa de mortalidad entre las mujeres.<sup>3</sup>

La mayoría de los casos son diagnosticados en estadios localizados, y en esta fase la enfermedad es potencialmente curable. Sin embargo, entre el 5 y 10% de los casos presentan metástasis al momento del diagnóstico, y hasta el 30-40% de las pacientes con enfermedad localizada sufrirá una recaída. Uno de los principales factores que influyen la selección del esquema de tratamiento en cada una de las etapas evolutivas de la enfermedad es la expresión del gen ErbB2.<sup>4-6</sup>

El ErbB2 es el nombre oficial proporcionado por el Comité de Nomenclatura Genética de la Organización del Genoma Humano (HUGO, de la sigla en inglés *The Human Genome Organisation*) para el oncogén viral homólogo de la leucemia eritoblástica aviar (v-erb-b2).<sup>7</sup> Varios sinónimos se utilizan en la literatura para su mención, neu, NGL, HER2, TKR1, c-erb B2, HER-2/neu. Se encuentra localizado en el cromosoma 17q21.1 y codifica una proteína transmembrana con actividad tirosina quinasa, perteneciente a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico comúnmente denominada HER2.<sup>7</sup> Su activación promueve la proliferación celular a través de la vía de Ras-MAPK e inhibe la muerte celular a través de la activación en secuencia de la cascada PI3K-AKT-mTOR. De esta manera juega un rol fundamental en el ciclo celular al regular el crecimiento, así como la adhesión, migración, diferenciación celular y otros procesos como la angiogénesis.<sup>7</sup>

La sobreexpresión del HER2 (HER2+) se ha observado en el 15% - 20% de los tumores de mama. Estas pacientes presentan mayor velocidad de crecimiento tumoral, riesgo de recurrencia tras la cirugía y una menor respuesta al tratamiento de quimioterapia convencional.<sup>4-6</sup> Todo esto se traduce en una menor sobrevida global, libre de enfermedad y progresión. Su sobreexpresión es a su vez predictiva de sensibilidad a distintas terapias (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, ado-trastuzumab emtansine) y está asociado a una resistencia relativa a la hormonoterapia.<sup>4-6</sup>

Se postula que la utilización conjunta de trastuzumab y pertuzumab podría incrementar la sobrevida global, libre de progresión y libre de enfermedad de las mujeres con cáncer de mama.

## 2. Tecnología

Trastuzumab y Pertuzumab son anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados (tipo Ig G1) dirigido contra distintos subdominios (II y IV respectivamente) del receptor HER2, capaces de inhibir la dimerización y posterior activación. Aunque ambos administrados en monoterapia inhiben la proliferación de células tumorales humanas en modelos de xenoinjerto que sobre-expresaban HER2, su combinación potencia notablemente la actividad antitumoral.<sup>8,9</sup>

Su uso conjunto se encuentra autorizado por la administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) y la Administración Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica en las siguientes situaciones:<sup>8-13</sup>

- En combinación con docetaxel, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico o localmente recidivante irreseccable HER2+, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.
- En combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída

Solo la FDA autorizó recientemente su uso combinado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama y presenten alto riesgo de recurrencia.<sup>8,9</sup>

La dosis inicial recomendada de pertuzumab es de 840 mg (dosis de carga), seguida posteriormente cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg. La dosis inicial recomendada de trastuzumab endovenoso es de 8 mg/kg (dosis de carga), seguida posteriormente cada tres semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/mg. También existe una formulación de aplicación subcutánea siendo su dosis recomendada 600mg cada tres semanas independientemente del peso.<sup>8,9</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de trastuzumab en combinación con pertuzumab en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2+.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2+.
<b>Intervención</b>	Trastuzumab en combinación con pertuzumab.
<b>Comparador</b>	Quimioterapia
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, tasa de respuesta. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron cuatro ECAs, cinco GPC, dos evaluaciones económicas, una ETS y 28 informes de políticas de cobertura del uso combinado de trastuzumab con pertuzumab en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

Las definiciones de los puntos finales y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo III.

### 5.1 Eficacia y seguridad

#### *Tratamiento de neoadyuvancia*

Gianni y cols. publicaron en 2016 los resultados de un ECA que evaluó el uso combinado de pertuzumab y trastuzumab con intención neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o precoz HER2+ (estudio de fase II denominado NeoSphere/ NCT00545688).<sup>14</sup> Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los siguientes cuatro esquemas de quimioterapia: docetaxel y trastuzumab (rama control); pertuzumab, trastuzumab y docetaxel; pertuzumab y trastuzumab, o pertuzumab y docetaxel (N=417). Luego de una mediana de seguimiento de cinco años no hallaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia libre de enfermedad (84% versus 81%; HR 0,60; IC 95%: 0,28 – 1,27), o progresión (86% versus 81%; HR 0,69; IC 95%: 0,34 – 1,4) entre los pacientes asignados al uso combinado de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel al compararla con la rama control. Se observó un incremento en la tasa respuesta completa patológica (RCp, definido como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y en los ganglios linfáticos axilares luego del tratamiento neoadyuvante) de 16,8% (45,8% versus 29%; IC95%: 3,5 - 30,1; p=0,01) en los pacientes con pertuzumab y trastuzumab más docetaxel al compararla con la rama control. Esta diferencia fue mayor en los pacientes con receptores hormonales negativos (63,2% versus 36,8%) que en aquellos con ausencia de receptores hormonales (26% versus 20%).

Schneeweiss y cols. publicaron en el año 2017 un ECA (estudio fase II denominado TRYPHAENA/ NCT00976989) que evaluó el uso combinado de pertuzumab y trastuzumab en el mismo contexto clínico del estudio anterior.<sup>15</sup> El objetivo primario fue evaluar la seguridad, principalmente la incidencia de efectos adversos a nivel cardiovascular. Los parámetros de eficacia fueron objetivos secundarios. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tres posibles esquemas de neoadyuvancia, todos ellos conteniendo la combinación de pertuzumab/trastuzumab (n=225). La tasa de RCp osciló entre el 57,3% y el 66,2%, siendo mayor en el grupo que recibió la combinación de pertuzumab, trastuzumab junto con el esquema FEC (fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) por tres ciclos, seguido de la misma combinación con docetaxel. La tasa de pacientes en quienes se pudo realizar una cirugía conservadora de mama osciló entre el 16,7% y el 27%.

### *Tratamiento de adyuvancia*

Von Minckwitz y cols. publicaron en 2017 los resultados de un ECA que evaluó la eficacia y seguridad del uso combinado de trastuzumab con pertuzumab en pacientes con diagnóstico con CM temprano HER2+ (estudio denominado APHINITY / NCT01358877).<sup>16</sup> En este estudio 4.805 mujeres con ganglios axilares positivos o con alto riesgo de recurrencia por otros parámetros fueron aleatorizadas a recibir quimioterapia basada en trastuzumab con placebo (n=2.405) o con pertuzumab (n=2.400). El pertuzumab y trastuzumab se infundieron a partir del primer ciclo del tratamiento con taxanos y se continuó por un máximo de 18 ciclos o un año. No se hallaron diferencias en la tasa de mortalidad (HR 0,89; IC95%: 0,66- 1,21; p=NS). A tres años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva fue 94,1% versus 93,2% (HR 0,81; IC 95%: 0,66 - 1,00; p<0,05) a favor del tratamiento combinado con pertuzumab. El análisis de subgrupos señaló que este beneficio solo existió en aquellos pacientes con ganglios axilares positivos (92% versus 90,2%; HR 0,77; IC 95%: 0,62 - 0,96; p=0,02) y no en aquellos con ganglios negativos (HR 1,13; IC 95%: 0,68 - 1,86; p=0,64). La valoración de la calidad de vida fue similar entre los grupos de tratamiento y se mantuvo estable durante el mismo, a excepción de una disminución clínicamente significativa al final del tratamiento con taxanos. El bloqueo dual del HER2 se asoció a un incremento en la tasa de eventos adversos severos (grado 3 o mayor) como diarrea (9,8% versus 3,7%). La adición de pertuzumab fue en general bien tolerada y no incrementó la tasa de disfunción ventricular izquierda comparada con el grupo de control (0,6% versus 0,2%).

### *Cáncer metastásico*

Swain y cols. publicaron en 2015 los resultados de un ECA que evaluó la eficacia y seguridad del uso combinado de trastuzumab con pertuzumab en pacientes con diagnóstico con CM avanzado (estudio denominado CLEOPATRA/NCT00567190).<sup>17</sup> En este estudio 808 mujeres fueron aleatorizadas a recibir como esquema de quimioterapia de primera línea de tratamiento trastuzumab y docetaxel con pertuzumab (n=402) o placebo (n=406). El tumor debía presentar sobreexpresión del gen ErbB2-. Con una mediana de seguimiento de 49,5 meses el grupo de pacientes que recibió tratamiento combinado presentó un incremento en la mediana de supervivencia global -SG- (56,5 versus 40,8 meses; HR 0,68; IC 95%: 0,56 - 0,84; p<0,01) y libre de progresión (18,7 versus 12,4 meses; HR 0,68; IC 95%: 0,58 - 0,80; p<0,01). La tasa de SG a los cuatro años fue 57,6% (IC 95%: 52,4 - 62,7) en el grupo aleatorizado a tratamiento combinado frente a 45,4% (IC 95%: 40,2 - 50,6) del grupo placebo. La utilización combinada de trastuzumab y pertuzumab se asoció a un incremento en la tasa de eventos adversos severos (grado 3 o mayor) como neutropenia febril (13,7% versus 7,6%) y diarrea (9,3% versus 5,1%). La tasa de disfunción ventricular izquierda fue menor en el pertuzumab grupo que en el grupo de control (6,6% versus 8,6%).

## **5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

Un documento elaborado por el Instituto Nacional del Cáncer de Argentina en el año 2014 recomienda el tratamiento con trastuzumab combinado con pertuzumab y docetaxel en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recurrente irreseccable, que no han recibido tratamiento previos de cáncer de mama avanzado con buen estado funcional (PS 0-1), enfermedad visceral, adecuada función cardíaca (FEVI > 50%), o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante con intervalo mayor o igual a 12 meses.<sup>18</sup> La recomendación menciona que las pacientes no deben presentar metástasis cerebrales o la misma debe estar controlada luego de tratamiento local de las lesiones (radioterapia o cirugía de las metástasis)

## **5.3 Costos de la tecnología**

No se encontraron estudios que hayan evaluado la costo-efectividad del tratamiento con trastuzumab combinado con pertuzumab en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en Argentina.

En Argentina, el precio de venta al público de un envase conteniendo 420mg de pertuzumab es de ARS 116.052 (pesos argentinos, diciembre 2017), equivalentes aproximadamente a USD 6.631 (dólares estadounidenses, diciembre 2017).<sup>19,20</sup> Mientras que el costo de 440mg de trastuzumab para infusión endovenosa es de ARS 82.921 (equivalentes aproximadamente USD 4.738).<sup>20,21</sup> El costo directo del primer ciclo de tratamiento ascendería a ARS 315.025 (equivalentes a USD 18.000), siendo de ARS 198.973 (USD 11.370) los ciclos subsiguientes. Sin embargo, el costo final de compra puede variar como resultado de acuerdos de comercialización o negociaciones entre los financiadores y la empresa farmacéutica o los intermediarios.

Leung y cols. evaluaron la costo-efectividad del tratamiento combinado de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel como primera línea de tratamiento de pacientes con CM metastásico bajo la perspectiva del Seguro Nacional de Salud de Taiwan.<sup>22</sup> Los costos fueron estimados en moneda local (NDT, nuevo dólar taiwanés) y convertidos a dólares estadounidenses ( 1 USD = 32 NDT). Por ciclo de tratamiento el costo directo del pertuzumab fue USD 9.770 y de trastuzumab USD 3.304. Comparado con la utilización de quimioterapia con trastuzumab, el bloqueo dual se asoció con una ganancia de 3,3 años de vida ajustados a calidad (AVAC) con un incremento en los costos de USD 1.959.700. La utilización de trastuzumab más pertuzumab estuvo asociado a un incremento en los costos de USD 593.741 por año de vida ajustado a calidad. En ninguno de los casos resultó costo-efectivo. Considerando un umbral de costo-efectividad de USD 67.590, el análisis de sensibilidad arrojó una probabilidad de 68% de que el tratamiento sea costo-efectivo sólo si los costos se reducían un 10%.

Durkee y cols. publicaron un estudio de costo efectividad en el mismo contexto que Leung y cols. bajo la perspectiva del financiador Medicare en los Estados Unidos.<sup>23</sup> La adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel resulto en un incremento en los costos de USD 472.668 por AVAC respectivamente.

## **5.3 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura**

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

Existe consenso entre las GPC y los financiadores consultados en aprobar su utilización en aquellos pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. Sin embargo, alguno de ellos solo financiará luego de lograr una reducción en costo de adquisición que permita garantizar la costo-efectividad en el contexto local. Por ejemplo, en Canadá, la Agencia de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH,

su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) recomendó su cobertura solo si se logra reducir el costo del hasta lograr un nivel de costo-efectividad aceptable.

Su indicación como tratamiento adyuvante solo es mencionado por la Red de centros para el tratamiento integral del cáncer de Estados Unidos (NCCN, del inglés National Comprehensive Cancer Network) y contemplado por algunos financiadores locales. Sin embargo, es importante destacar que al evaluar esta indicación la evidencia encontrada fue publicada de manera anterior a la publicación del ECA de Von Minckwitz y cols. y su autorización por FDA. No existe consenso entre los agentes consultados como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, siendo aceptado su uso principalmente en los Estados Unidos.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	Neoadyuvante	Adyuvante	Metastásico
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) <sup>24,25</sup>	Argentina	2017	NM*	NM*	Sí
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS <sup>26</sup> 27	Brasil	2017	NM	NM	No
	Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>28</sup>	Brasil	2017	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>29</sup>	Chile	2016	NM*	NM*	Sí
	POS (#) <sup>30</sup>	Colombia	2017	NM*	NM*	Sí
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>31,32</sup>	México	2017	Sí	NM*	Sí
	Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>33</sup>	Uruguay	2017	NM*	NM*	Sí
	OTROS PAÍSES					
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>34</sup>	Alemania	2017	Sí	NM	Sí
	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) (#) <sup>35,36</sup>	Australia	2017	No	No	Sí
	Provincial Funding Summary (#) <sup>37 38</sup>	Canadá	2013- 2016	No	NM*	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>39 40</sup>	Canadá	2015	No	NM	Sí
	Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>41,42</sup>	Francia	2013-2016	No	NM	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>43</sup>	EE.UU.	2017	Sí	NM	Sí
	Aetna <sup>44</sup>	EE.UU.	2017	Sí	NM	Sí
	Anthem <sup>45,46</sup>	EE.UU.	2017	Sí	NM	Sí
	Cigna <sup>47</sup>	EE.UU.	2017	Sí	NM	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>48-50</sup>	Reino Unido	2017	Sí	En evaluación	En evaluación	
Guías de práctica	European Society for Medical Oncology <sup>4,51</sup>	Europa	2015-2017	No	No	Sí
	National Comprehensive Cancer Network <sup>5</sup>	EE.UU.	2017	Sí	Sí	Sí
	Instituto Nacional de Cáncer <sup>18</sup>	Argentina	2015	NM	NM	Sí
	American Society of Clinical Oncology <sup>52,53</sup>	EE.UU.	2014-2016	Sí	NM	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM\*" en color rojo.

**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.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 60 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Mastología, Movimiento Ayuda Cáncer de Mama, Fundación Asociación Comunitaria Integral al Paciente Oncológico, Liga Argentina Contra el Cáncer, Asociación Argentina de Oncología Clínica y a la Sociedad Argentina de Cancerología.

## Informe de Respuesta Rápida

### **Trastuzumab en combinación con pertuzumab en cáncer de mama**

Fecha de realización: Marzo del 2018

ISSN 1668-2793

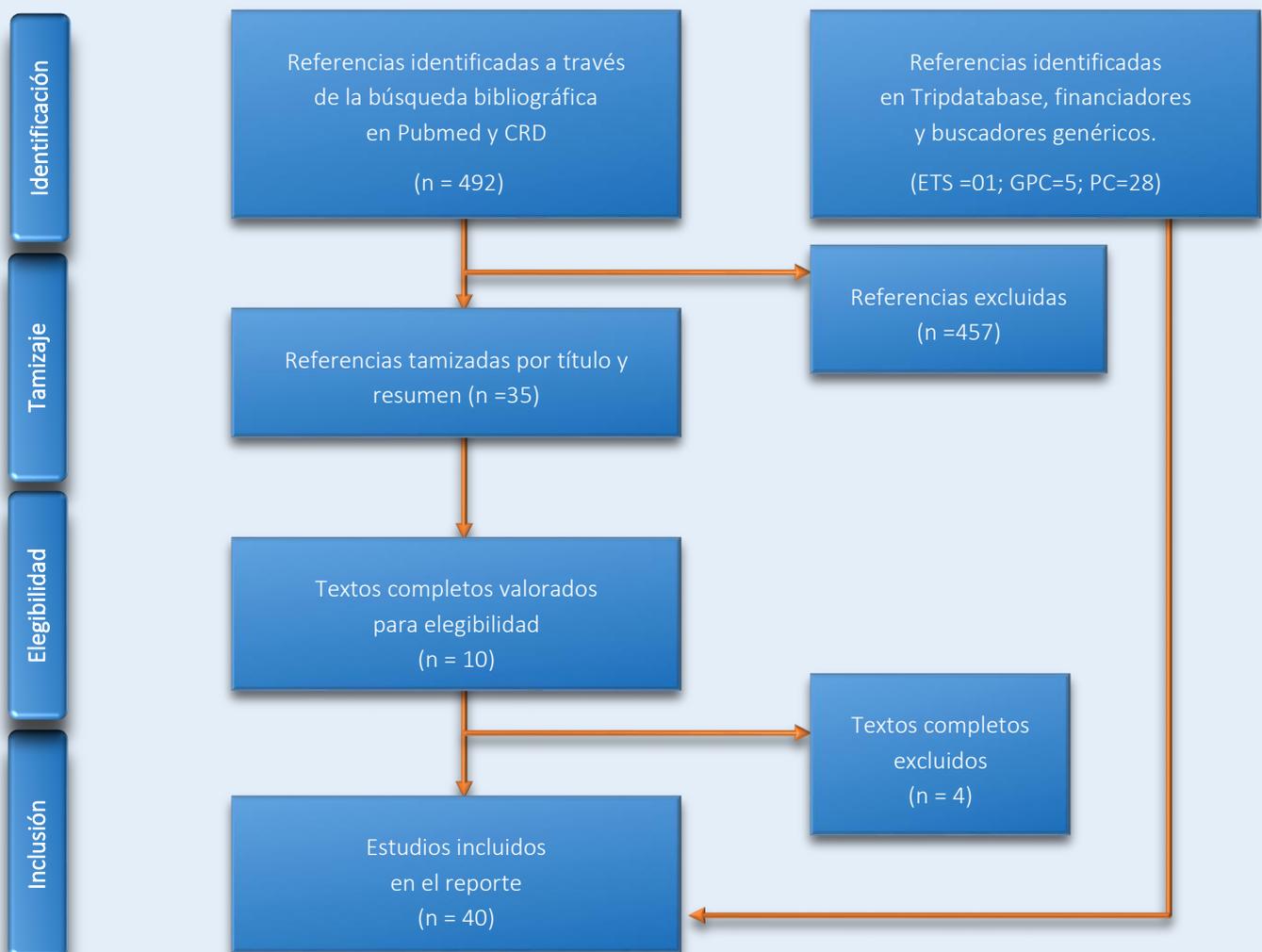
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

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

## Anexo I. METODOLOGÍA

Para la búsqueda de información en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Trastuzumab[Supplementary Concept] OR Trastuzumab[tiab] OR Herceptin[tiab]) AND (pertuzumab [Supplementary Concept] OR pertuzumab[tiab] OR omnitarg[tiab] OR perjeta [tiab]) AND (Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Neoplas\*[tiab] OR Breast tumor[tiab] OR Breast tumors[tiab] OR Breast Carcinom\*[tiab] OR Mammary Carcinom\*[tiab] OR Mammary tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Neoplas\*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab])

**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados**



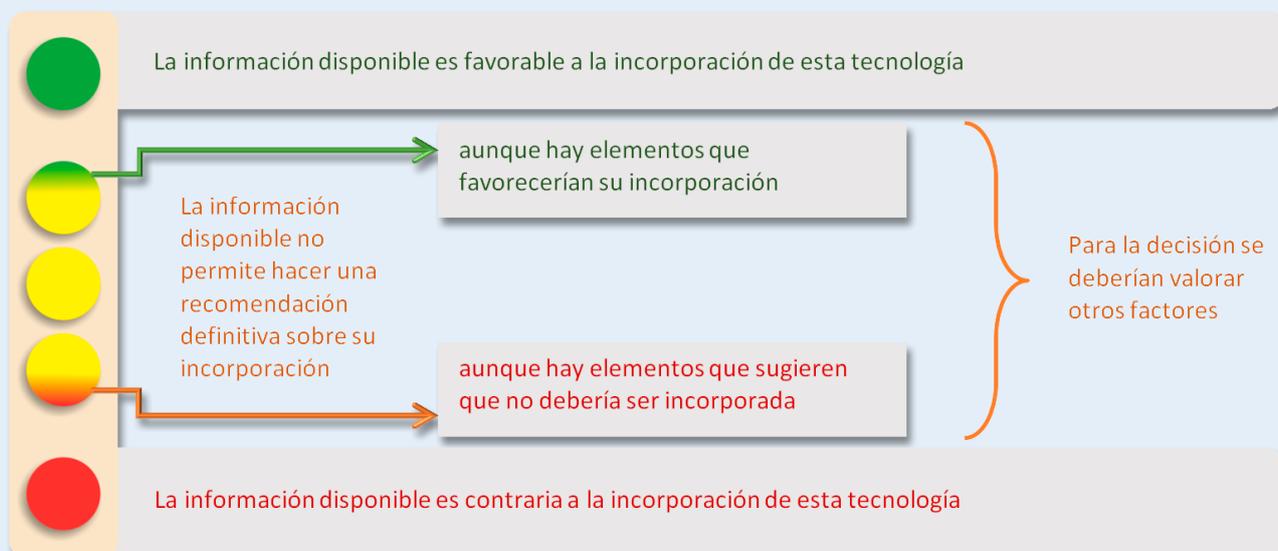
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 3.

La ponderación de los tres dominios se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

**Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato**

Calidad de la evidencia (basada en GRADE) <sup>€</sup>	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
Beneficio neto (basada en IQWiG) <sup>¥</sup>	
Mayor	Sobrevida (RR ≤0,85) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	Sobrevida (RR >0,95 y < 1) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios / Calidad de vida (RR >0,90 y <1) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.
Costo-efectividad e impacto presupuestario (desarrollado por IECS)	
Razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo en Argentina y no hay motivos para pensar en un impacto presupuestario / organizacional elevado (sobre todo porque no aplica a una población grande) ó El impacto presupuestario esperado es pequeño, no es un costo alto en relación a su comparador, afecta a una población pequeña y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo hace creer que podría ser costo-efectivo.
Incierto	No cumple criterios para Razonable o para No razonable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No razonable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad, hay motivos para pensar que NO sería costo-efectivo en Argentina (el costo es alto en relación a su comparador, y además la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo no parece razonable).

<sup>€</sup>Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926.

<sup>¥</sup> Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods*. Cologne, Germany. 2015.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>

<sup>‡</sup>Haynes RB, et.al. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;330(7501):1179.

## ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Trastuzumab en combinación con pertuzumab en cáncer de mama

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



### SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Paciente con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o avanzado que sea irreseccable y que presenten TODAS las siguientes características:

- El tumor presenta sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2+).
- Presenten un puntaje menor a 2 en la escala ECOG.
- Es utilizado en combinación con docetaxel.
- Es la primera línea de tratamiento.
- Presenta una adecuada función cardíaca (Fracción de eyección ventricular mayor al 50%)



### DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

- Pertuzumab: se autorizará una dosis inicial de 840 mg (dos ampollas), seguida posteriormente cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg (una ampolla).
- Trastuzumab: se autorizará a una dosis inicial de 8 mg/kg (dosis de carga), seguida posteriormente cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6mg/mg; o Trastuzumab de aplicación subcutánea 600mg cada 3 semanas, independiente del peso.

Ambos se autorizarán por un total de cuatro ciclos (tres meses de tratamiento). Para su renovación deberá presentar estudios de imágenes que certifiquen la estabilidad o respuesta tumoral al tratamiento según criterios RECIST. Con cada renovación deberá presentarse el resultado de un nuevo ecocardiograma.



### REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Se deberá presentar resumen de historia clínica firmado y sellado por médico especialista en oncología especificando fecha de diagnóstico y valoración de estado funcional según la escala ECOG. Se deberán adjuntar los resultados de anatomía patológica, con certificación del estado del HER2, al igual que aquellos estudios que muestren la existencia de metástasis a distancia o la irreseccabilidad del tumor, y una adecuada función ventricular.

### Anexo III. GLOSARIO ONCOLÓGICO

Sobrevida global (SG): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece.

Sobrevida libre de progresión (SLP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor o muerte del paciente.

Tiempo hasta la progresión (THP)\*: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE)#: tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la hasta la recurrencia del tumor local/distancia, aparición de un segundo tumor de la misma localización/otra o muerte por cualquier causa.

Respuesta completa (RC)\*: desaparición de todas las lesiones.

Respuesta parcial (RP)\*: reducción  $\geq$  al 30% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones.

Progresión de enfermedad (PE)\*: Aumento  $\geq$  al 20% de la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones o aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad estable (EE)\*: No cumple criterios de respuesta parcial ni de progresión.

Tasa de respuesta objetiva (TRO)\*: proporción de pacientes con RC + RP.

\* Variables subrogantes utilizadas en estadios avanzados o metastásicos.

# Variable subrogante utilizada en estadios tempranos.

### Escala del estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieran un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación para realizar las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a estar sentado o acostado más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Totalmente confinado a estar sentado o acostado.
5	Muerto.

Adaptado de: Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. Mar 1 2015;136(5):E359-386.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France; 2013: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed December 15, 2017.
3. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Información básica. Serie 5 Número 59 Año 2015 Argentina; 2016: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/Serie5Numero59.pdf>. Accessed 13-12-2017.
4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Dec 1 2017;28(12):3111.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Breast Cancer: Version 3.2017. United State; 2017: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) Accessed December 13, 2017.
6. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Sep 1 2016;34(25):3069-3103.
7. HUGO Genome Nomenclature Committe. Symbol Report: ERBB2 2017: [https://www.genenames.org/cgi-bin/gene\\_symbol\\_report?hgnc\\_id=3430](https://www.genenames.org/cgi-bin/gene_symbol_report?hgnc_id=3430) Accessed December 13, 2017.
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). PERJETA® (pertuzumab) injection, for intravenous use. Biologic License Application (BLA): 125409 2017: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/125409s113s118lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125409s113s118lbl.pdf) Accessed December 20, 2017.
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). HERCEPTIN® (trastuzumab) for injection, for intravenous use HERCEPTIN® (trastuzumab) for injection, for intravenous use 2017: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/103792s5337lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103792s5337lbl.pdf). Accessed December 20, 2017.
10. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Perjeta (pertuzumab) -Disposición N° 2473/CertificadoN° 57113. 2017: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/abril\\_2013/Dispo\\_2473-13.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2013/Dispo_2473-13.pdf) Accessed December 15, 2017.
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Perjeta (pertuzumab)/ Herceptin (trastuzumab) COMBO PACK -Disposición N° 8756/CertificadoN° 57113. 2016: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/agosto\\_2016/Dispo\\_8755-16.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2016/Dispo_8755-16.pdf). Accessed December 15, 2017.
12. European Medicines Agency. Herceptin (trastuzumab): EPAR - Product Information. United Kingdom; 2017: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000278/WC500049819.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000278/WC500049819.pdf). Accessed December 15, 2017.
13. European Medicines Agency. Perjeta (pertuzumab): EPAR - Product Information. United Kingdom; 2017: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf). Accessed December 15, 2017.
14. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *The Lancet. Oncology*. Jun 2016;17(6):791-800.
15. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Dec 7 2017;89:27-35.
16. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. Jul 13 2017;377(2):122-131.
17. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*. Feb 19 2015;372(8):724-734.
18. Ismael JC, Pesce V, Diaz MC. Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Càncer. Drogas de alto costo en el tratamiento del càncer de mama avanzado HER2 positivo. Argentina; 2015: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000699cnt-52-cancer-de-mama-avanzado-HER2NEU.pdf> Accessed December 15, 2017.

19. Alfabeta SACIFyS. Precios de medicamentos: PERJETA (pertuzumab) 420 mg/14 ml a.x 1. Argentina; 2017: <http://www.alfabeta.net/precio/perjeta.html>. Accessed December 15, 2017.
20. Banco Central de la República Argentina. Publicaciones y Estadísticas; Cotizaciones por fecha. Argentina; 2017: [http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones\\_por\\_fecha\\_2.asp](http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Cotizaciones_por_fecha_2.asp) Accessed December 15, 2017.
21. Alfabeta SACIFyS. Precios de medicamentos: HERCEPTIN (trastuzumab) 440 mg/50 ml a.x 1. Argentina; 2017: <http://www.alfabeta.net/precio/herceptin.html>. Accessed December 15, 2017.
22. Leung HWC, Chan ALF, Muo CH, Leung JH. Cost-effectiveness of pertuzumab combined with trastuzumab and docetaxel as a first-line treatment for HER-2 positive metastatic breast cancer. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. Oct 10 2017:1-7.
23. Durkee BY, Qian Y, Pollom EL, et al. Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Mar 20 2016;34(9):902-909.
24. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R.). Resolución 46/2017 Argentina. Ministerio de Salud de la Nación; 2017: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/270000-274999/271646/norma.htm>. Accessed December 15, 2017.
25. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio. Res 201/2002: Argentina. Ministerio de Salud de la Nación 2002: [https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res\\_201.php](https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php). Accessed December 15, 2017.
26. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No Sus.Recomendações sobre as tecnologias avaliadas. Brasil; 2017: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica> Accessed December 15, 2017.
27. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias No Sus. Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel. Brasil. Ministério da saúde; 2017: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Sociedade/ReSoc47\\_PERTUZUMABE\\_cancer\\_mama.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Sociedade/ReSoc47_PERTUZUMABE_cancer_mama.pdf). Accessed December 15, 2017.
28. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Cobertura mínima de plano. Brasil; 2017: <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano> Accessed December 15,2017.
29. Ministerio de Salud. Listado de Prestaciones Específicas: Anexo decreto régimen de Garantías Explícitas en Salud (GES). Chile; 2016: [http://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP\\_2016\\_RECTIFICATORIO.pdf](http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP_2016_RECTIFICATORIO.pdf). Accessed December 15,2017.
30. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud (POS). Colombia; 2017: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx> Accessed December 15, 2017.
31. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos: Edición 2016. Mexico; 2017: [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/CB2014/index/EDICION\\_2016\\_MEDICAMENTOS.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf) Accessed 15/11/2017.
32. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. OCTAVA Actualización de la Edición 2016 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Mexico; 2017: [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/CB2014/med/actualizaciones\\_2017/8a\\_Act\\_Ed\\_2016\\_CByCM.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/med/actualizaciones_2017/8a_Act_Ed_2016_CByCM.pdf) Accessed December 15 . 2017.
33. Sistema Nacional Integrado de Salud. Fondo Nacional de Recursos (FNR). Normativa de Cobertura: Tratamiento sistémico del cáncer de mama con Trastuzumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansine (T-DM1), Lapatinib Y Fulvestrant. Uruguay; 2017: [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). Accessed December 15, 2017.
34. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2017: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Accessed December 15,2017.
35. Pharmaceutical Benefits Scheme. Pertuzumab 420 mg/14 mL injection, 14 mL vial. Australia. Department of Health; 2017: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10267J-10268K-10308M-10309N-10333W-10334X>. Accessed December 15, 2017.
36. Pharmaceutical Benefits Scheme. Trastuzumab 150 mg injection, 1 vial. Australia. Department of Health; 2017: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10381J-10383L-10391X-10401K-10402L-10423N-10575N-10581X-10588G-10589H-10595P-10597R-10682F-10721G-10743K-10744L-10798H-10803N-10811B-10817H-10825R-10829Y-4632T-4639E-4650R-4703M-7264H-7265J-7266K-7267L>. Accessed December 15, 2017.
37. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Provincial Funding Summary: Pertuzumab (Perjeta) for Neoadjuvant Breast Cancer. 2016: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund\\_pertuzumab\\_perjeta\\_nbc.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund_pertuzumab_perjeta_nbc.pdf). Accessed December 15, 2017.

38. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Provincial Funding Summary: Pertuzumab (Perjeta) for Metastatic Breast Cancer. 2013: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_profund\\_pertuzumab\\_perjeta\\_mbc.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_pertuzumab_perjeta_mbc.pdf). Accessed December 15, 2017.
39. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Perjeta or Perjeta-Herceptin Combo Pack for Neoadjuvant Breast Cancer. 2015: [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). Accessed December 15, 2017.
40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Perjeta-Herceptin Combo Pack for Metastatic Breast Cancer. 2013: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-perjetacp-mbc-fn-rec.pdf>. Accessed December 15, 2017.
41. Haute Autorité de Santé (HAS). Synthèse D'avis de la Commission de la Transparence: PERJETA (pertuzumab), anticorps monoclonal. France; 2016: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir21/perjeta\\_synthese\\_ct14801.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir21/perjeta_synthese_ct14801.pdf). Accessed December 15, 2017.
42. Haute Autorité de Santé (HAS). Transparency Committee: PERJETA 420 mg, concentrate for solution for infusion. France; 2013: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta\\_ct12851.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/perjeta_ct12851.pdf). Accessed December 15, 2017.
43. Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare prescription drug formulary Guidance. CY18 Formulary Reference File (v07.18.17) United State; 2017: [https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting\\_FormularyGuidance.html](https://www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting_FormularyGuidance.html). Accessed December 15, 2017.
44. Aetna, Inc. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Subject: HER-2 Blockers 2017: [http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/ANEOP/Antineoplastics\\_HER2.html](http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/ANEOP/Antineoplastics_HER2.html). Accessed December 15, 2017.
45. Anthem Health Insurance, Inc. Medical Policies: Pertuzumab (Perjeta®). Document #: DRUG.00052. 2017: [https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp\\_pw\\_c155826.htm](https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c155826.htm). Accessed December 13, 2017.
46. Anthem Health Insurance, Inc. Oncology Drug Treatment Regimens for Adults. Guideline #: CG-DRUG-31. 2017: [https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/guidelines/gl\\_pw\\_c166610.htm](https://www11.anthem.com/ca/medicalpolicies/guidelines/gl_pw_c166610.htm). Accessed December 13, 2017.
47. Cigna, Inc. Drug and Biologic Coverage Policy. Oncology Medications. 2017: [https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph\\_1403\\_coveragepositioncriteria\\_oncology.pdf](https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_1403_coveragepositioncriteria_oncology.pdf). Accessed December 13, 2017.
48. National Institute for health and Care Excellence. Breast cancer (HER2 positive, metastatic) - pertuzumab (with trastuzumab and docetaxel) [ID523]. 2017: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag322>. Accessed December 15, 2017.
49. National Institute for health and Care Excellence. Pertuzumab for adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer (ID1192). 2017: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10184>. Accessed December 15, 2017.
50. National Institute for health and Care Excellence. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Technology appraisal guidance [TA424]. 2016: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424>. Accessed December 15, 2017.
51. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. Sep 2015;26 Suppl 5:v8-30.
52. Denduluri N, Somerfield MR, Eisen A, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy Regimens for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) -Negative and Adjuvant Targeted Therapy for HER2-Positive Breast Cancers: An American Society of Clinical Oncology Guideline Adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 10 2016;34(20):2416-2427.
53. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Jul 1 2014;32(19):2078-2099.