



Trastuzumab con pertuzumab versus trastuzumab como neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores
✓ Moderada*	✓ Considerable	✓ Incierto	
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

*El nivel de evidencia fue considerado moderado por imprecisión y evidencia indirecta.

Trastuzumab con pertuzumab versus trastuzumab como adyuvancia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que no favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores
☐ Moderada	✓ Considerable**	✓ Incierto	
✓ Baja*	☐ Menor	☐ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

*El nivel de evidencia fue considerado bajo por imprecisión y evidencia indirecta por el uso de desenlaces subrogantes.

**El beneficio neto fue evaluado como considerable debido al tipo de desenlace considerado.

Trastuzumab con pertuzumab versus trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
✓ Alta	✓ Mayor	☐ Favorable	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores
☐ Moderada	☐ Considerable	☐ Incierto	
☐ Baja	☐ Menor	✓ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I



CONCLUSIONES

Evidencia de moderada calidad muestra que la adición de pertuzumab al tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo probablemente produce un beneficio neto considerable, debido a que prolonga la sobrevida libre de recurrencia y aumenta la probabilidad de alcanzar remisión patológica completa.

Evidencia de baja calidad sugiere que la adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y quimioterapia en el contexto de adyuvancia puede producir un beneficio neto considerable al aumentar la sobrevida libre de enfermedad invasiva.

Evidencia de alta calidad muestra que la adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo se asocia a un beneficio mayor al prolongar la sobrevida global.

Evidencia de baja calidad sugiere que el reemplazo del trastuzumab en su presentación original por los biosimilares CT-P6 o SB3 en asociación con pertuzumab y quimioterapia puede producir un beneficio neto similar a la utilización del fármaco original como tratamiento neoadyuvante y en pacientes con de cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Guías de práctica clínica de Estados Unidos, Reino Unido y Europa recomiendan la adición de pertuzumab al uso de trastuzumab y la quimioterapia tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia y en el tratamiento de enfermedad metastásica.

Los sistemas de salud públicos del Reino Unido y Australia cubren la indicación de pertuzumab como neoadyuvancia, adyuvancia y en pacientes con cáncer de mama metastásico, mientras que el sistema público francés solamente lo financia en los dos últimos escenarios. El sistema público canadiense no cubre la adición de pertuzumab en ninguno de los tres escenarios. En Estados Unidos, el sistema público no ofrece cobertura para este fármaco de manera directa, mientras que los financiadores privados Aetna, Anthem y Cigna cubren su indicación en neoadyuvancia, adyuvancia y cáncer metastásico. La Agencia Nacional de Salud de Brasil no menciona este fármaco, aunque la CONITEC emitió un informe favorable para su incorporación en pacientes con metástasis. En Argentina, su indicación como tratamiento neoadyuvante y en pacientes con metástasis se encuentra contemplada en el Sistema Único de Reintegros.

Una evaluación económica realizada en Argentina considera que la indicación de pertuzumab no es costo-efectiva en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo desde la perspectiva del sistema de salud público. No se encontraron evaluaciones económicas realizadas en Argentina para pertuzumab en contexto de tratamiento neoadyuvante y adyuvante. Evaluaciones económicas realizadas en el Reino Unido y Portugal determinaron que su indicación no resulta costo-efectiva en dichos países, mientras que una evaluación realizada en Canadá considero que la incertidumbre es demasiado elevada como para pronunciarse al respecto.

*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. Para citar este informe: Piatigosrsky, N; Bardach, A; Lazo, E; Alfie, V; Ciapponi, A; Augustovski, F; García Martí, S; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. **Trastuzumab con pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 877, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2022. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

TRASTUZUMAB WITH PERTUZUMAB IN HER2-POSITIVE BREAST CANCER

Conclusions

Moderate-quality evidence shows that adding pertuzumab to neoadjuvant therapy with trastuzumab and chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer results in a considerable net benefit since it prolongs relapse-free survival and increases the likelihood of attaining complete disease remission.

Low-quality evidence suggests that adding pertuzumab to treatment with trastuzumab and chemotherapy in the context of adjuvancy may result in a considerable net benefit since it increases invasive-disease-free survival.

High-quality evidence shows that adding pertuzumab to treatment with trastuzumab and chemotherapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer is associated to a higher benefit since it prolongs overall survival.

Low-quality evidence suggests that replacing trastuzumab in its original presentation with CT-P6 or SB3 biosimilars along with pertuzumab and chemotherapy may result in a net benefit similar to using the original drug as neoadjuvant therapy and in patients with HER2-positive metastatic breast cancer.

Clinical practice guidelines from the United States, the United Kingdom and Europe recommend adding pertuzumab to trastuzumab and chemotherapy both in neoadjuvancy and adjuvancy and in metastatic disease treatment.

The public health systems from the United Kingdom and Australia cover the indication of pertuzumab as neoadjuvancy, adjuvancy and in patients with metastatic breast cancer, whereas the French public system only covers it in the last two scenarios mentioned. The Canadian public system does not cover adding pertuzumab in any of the three scenarios. In the United States, the public system does not offer direct coverage of this drug, while the private health funders Aetna, Anthem and Cigna cover its indication in neoadjuvancy, adjuvancy and metastatic cancer. Brazil's National Health Agency does not mention this drug; however, the CONITEC issued a favorable report for its inclusion in patients with metastasis. In Argentina, its indication as neoadjuvant therapy and in patients with metastatic cancer is covered by the Unique System of Reimbursements.

One economic evaluation carried out in Argentina considers that indicating pertuzumab is not cost-effective for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer from the public health system perspective. No economic evaluations carried out in Argentina of pertuzumab in the context of neoadjuvant or adjuvant therapy have been found. Ecoevaluations carried out in the United Kingdom and Portugal determined that its indication is not cost-effective in those countries; while one evaluation carried out in Canada considered that uncertainty is too high to issue an opinion on this matter.

To cite this document in English: Piatigosrsky, N; Bardach, A; Lazo, E; Alfie, V; Ciapponi, A; Augustovski, F; García Martí, S; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. **Trastuzumab with Pertuzumab in HER2-Positive Breast Cancer.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 877 Buenos Aires, Argentina. May 2022. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El cáncer de es la segunda causa de muerte femenina a nivel global, siendo la mama la localización más frecuente.¹ En Argentina, constituye la tercera causa de mortalidad y la primera causa de mortalidad por tumores y femenina.^{2,3} Su prevalencia en nuestro país en 2020 fue estimada en 360,4 casos cada cien mil mujeres, con una incidencia de ajustada por edad de 73,1 casos cada cien mil mujeres y una mortalidad de 18,9 pacientes cada cien mil mujeres.³ Si bien la mayoría de los casos son diagnosticados en estadios tempranos en donde aún se encuentran localizados, hasta el 40% de estas pacientes presentará recaída mientras que entre el cinco y el diez por ciento de los casos presentan metástasis al momento del diagnóstico. Entre el 15 y el 30% de las pacientes con cáncer de mama presenta sobreexpresión de receptores HER2/neu.⁴ La activación persistente de las vías de señalización intracelular asociadas a dicho receptor trae aparejado un tumor de comportamiento más agresivo, pero con mayor respuesta quimioterápica.⁵ Adicionalmente, el tratamiento dirigido contra este blanco molecular se encuentra asociado a un mayor porcentaje de pacientes con remisión patológica completa, motivo por el cual su sobreexpresión constituye parte de la clasificación de esta enfermedad, ya que condiciona los tratamientos posibles.⁶

Las opciones terapéuticas disponibles para el cáncer de mama HER2 positivo varían dependiendo del estadio inicial. En pacientes con cáncer localmente avanzado (estadios II B o III) los principales regímenes de quimioterapia previa a la cirugía (tratamiento conocido como neoadyuvancia) consisten en doxorrubicina-ciclofosfamida o carboplatino asociado a un taxano (docetaxel o paclitaxel), dependiendo de los antecedentes de cada paciente.⁷⁻⁹ En ambos casos se encuentra indicada la adición del antagonista del receptor HER2 trastuzumab. En pacientes ya operadas (tratamiento adyuvante) y que recibieron tratamiento neoadyuvante adecuado, el tratamiento varía en función de la existencia de enfermedad residual. Las pacientes con evidencia de enfermedad residual tienen indicación de ado-trastuzuman-emtansine (TDM-1), un conjugado de trastuzumab con el inhibidor de la función microtubular emtansine, mientras que aquellas sin enfermedad residual recibirán solamente trastuzumab.⁸ En pacientes con enfermedad metastásica, el tratamiento varía dependiendo de si se trata de una paciente virgen de tratamiento o si recibió terapia neoadyuvante. En el primer caso, el tratamiento de elección es trastuzumab y taxanos, mientras que en aquellas pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante los esquemas varían según el intervalo libre de tratamiento. En quienes estuvieron libre de enfermedad por al menos seis meses la indicación es trastuzumab y un taxano; en las que presentaron un intervalo libre de tratamiento menor a seis meses, se progresa a una segunda línea de tratamiento individualizada, la cual usualmente incluye antagonistas de la vía HER2 de segunda elección (por ejemplo, TDM-1, trastuzumab-deruxtecan o margetuximab) y que puede incluir inhibidores de la tirosin-kinasa (tucatinib, lapatinib, neratinib) o citotóxicos no utilizados previamente, tales como capecitabina, entre otros.^{10,11}

Históricamente se consideraba al cáncer de mama HER2 positivo como una variante agresiva y con pobre pronóstico de la enfermedad.⁵ Esto cambió significativamente con el advenimiento de las terapias dirigidas, al punto que la adición de trastuzumab a la quimioterapia se considera en la actualidad un estándar de tratamiento.⁴

En la actualidad, se postula que el doble bloqueo de HER 2 en tumores con sobreexpresión de dicho receptor, agregando pertuzumab al trastuzumab, podría asociarse a una mayor sobrevida global tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia y enfermedad metastásica, aunque dicho beneficio aún no se encuentra claramente establecido.

2. Tecnología

Trastuzumab y pertuzumab son anticuerpos monoclonales recombinantes humanizados IgG-1 dirigidos contra los subdominios II y IV del receptor HER2, respectivamente. Ambos son capaces de inhibir su dimerización y posterior activación, lo cual inhibe vías de señalización dependientes de kinasas involucradas en la proliferación celular con su consiguiente efecto antitumoral en las células con sobreexpresión de HER2. Dada la afinidad diferencial por distintas subunidades del receptor HER2, se hipotetiza que el doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab podría aumentar la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de este receptor.⁴

El trastuzumab fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) en 1998 para el tratamiento de cáncer de mama HER2 positivo metastásico y en 2006 para pacientes con adenopatías axilares o receptores hormonales negativos.¹² El pertuzumab recibió aprobación de la FDA en 2012 para su uso en combinación con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo y en 2013 como tratamiento neoadyuvante, también en combinación.¹³ En 2017, la FDA aprobó su uso combinado con trastuzumab en pacientes cáncer de mama HER2 positivo con adenopatías axilares o receptores hormonales negativos. Ambos fármacos se encuentran autorizados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés European Medicine Agency), aunque esta agencia también aprobó su uso como tratamiento neoadyuvante.^{14,15} En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó la comercialización del trastuzumab en 2012 y la de pertuzumab en 2015.^{16,17}

En 2017 la FDA autorizó la comercialización del primer biosimilar de trastuzumab. En la actualidad, en Argentina se encuentran autorizadas tres formas comerciales de moléculas biosimilares del trastuzumab y una presentación combinada de su formulación original asociada a pertuzumab.¹⁸

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 combinado con pertuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.

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.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet.

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.	
Población	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo.
Intervención	Neoadyuvancia y enfermedad metastásica: quimioterapia + trastuzumab + pertuzumab (presentación individual). Adyuvancia: trastuzumab + pertuzumab (presentación individual).
Comparador	Neoadyuvancia y enfermedad metastásica: • Quimioterapia + trastuzumab (presentación original). • Quimioterapia + Trastuzumab biosimilar + Pertuzumab. • Quimioterapia + Trastuzumab-Pertuzumab (presentación combinada de pertuzumab y trastuzumab original). Adyuvancia: • Trastuzumab monoterapia (presentación original). • Trastuzumab biosimilar + Pertuzumab. • Trastuzumab-Pertuzumab (presentación combinada de pertuzumab y trastuzumab original).
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de progresión, calidad de vida. Seguridad: mortalidad asociada al tratamiento, eventos adversos severos.
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron dos ECAs, tres RS, tres estudios observacionales, tres GPC, tres evaluaciones económicas, y 12 informes de políticas de cobertura *trastuzumab con pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo*.

5.1 Eficacia y seguridad

Eficacia en neoadyuvancia

Gunasekara y col publicaron en 2021 una RS con metaanálisis en red (MAR) de ECAs diseñada para evaluar la eficacia y seguridad del doble bloqueo de HER2 en comparación con bloqueo únicamente con trastuzumab como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama.¹⁹ Los desenlaces evaluados fueron progresión libre de enfermedad, sobrevida global y remisión patológica completa (definida como ausencia de evidencia histológica de células tumorales invasivas tanto en mama como en ganglios axilares). En el trabajo final se incluyeron 21 ensayos clínicos, ninguno de los cuales

presentó alto riesgo de sesgo en relación con los desenlaces de eficacia. Un único estudio tuvo alto riesgo de sesgo en relación con el desenlace de seguridad (eventos adversos severos). Los autores no pudieron analizar sobrevida global debido a información insuficiente. Se realizó una metaregresión para evaluar sobrevida libre de enfermedad. La mediana de seguimiento fue de 48 meses. El régimen consistente en doble bloqueo con pertuzumab y quimioterapia presentó el menor riesgo de recurrencia en comparación con quimioterapia asociada a trastuzumab únicamente (HR 0,54; IC95% 0,32 - 0,91, $p = 0,02$). En el MER, el RR de remisión patológica completa para el mismo escenario fue 1,78 (1,28 – 2,48). En el mismo no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el riesgo de eventos adversos severos (0,96, IC95% 0,6 – 1,38) ni de la posibilidad de realizar cirugía con conservación mamaria entre el doble bloqueo con trastuzumab-pertuzumab asociado a quimioterapia y el bloqueo con solamente trastuzumab asociado quimioterapia.

Eficacia en adyuvancia

Piccart y col publicaron en 2020 los resultados del seguimiento a seis años del ECA APHINITY, diseñado para evaluar la eficacia de la adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo con ganglios axilares positivos o receptores de estrógeno negativos. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego.²⁰ Los desenlaces analizados fueron sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad invasiva y el análisis planificado fue según intención de tratar. Se incluyeron 4805 participantes en 545 hospitales localizados en 42 países, las cuales fueron aleatorizados a razón 1:1 para añadir placebo o pertuzumab durante 12 meses al tratamiento estándar consistente en trastuzumab y quimioterapia. La mediana de seguimiento fue 74 meses. En relación con la sobrevida global, no se alcanzó el valor de P a dos colas requerido para obtener significancia estadística (HR 0,85; IC95% 0,67 – 1,07, $p = 0,17$). En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad invasiva, se observó una disminución del riesgo clínica y estadísticamente significativa en el grupo tratado con pertuzumab (HR 0,76; IC95% 0,64 -0,91). En el análisis de subgrupos planificado, éste beneficio se veía reflejado en el subgrupo con ganglios axilares positivo (HR 0,72; IC95% 0,59 – 0,87) pero no en pacientes sin adenopatías axilares. Lo mismo sucede para aquellas pacientes con receptores hormonales positivos, con HR 0,73 (IC95 0,59 – 0,92) pero no en aquellas sin los mismos (HR 0,83; IC95% 0,63 – 1,10). La incidencia del desenlace primario de seguridad cardiológica (insuficiencia cardíaca clase funcional III o IV, disminución de más del 10% respecto del basal y a menos del 50% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo o muerte cardíaca) fue 0,8% en el grupo tratado con pertuzumab contra 0,3% en el grupo control. Los eventos adversos fatales fueron 0,9% en el grupo de intervención contra 1,2% en el grupo control.

Eficacia en enfermedad metastásica

Zhang y col publicaron en 2021 una RS con MAR diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de doble bloqueo de HER2 asociado a quimioterapia contra trastuzumab y quimioterapia en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Solamente se incluyeron ECAs.²¹ Fueron excluidos estudios de una sola rama. No se excluyeron pacientes ni estudios en base al estatus de receptores hormonales. El desenlace primario evaluado fue progresión libre de enfermedad. Los desenlaces secundarios fueron sobrevida global, tasa de respuesta objetiva y eventos adversos severos según criterios previamente definidos. En el reporte final se incluyeron 27 estudios, de los cuales al menos 16 presentaron alto riesgo de sesgo. Las causas más frecuentes fueron el riesgo de sesgo de desviaciones de las intervenciones previstas por deficiencias en su enmascaramiento, seguido por alto riesgo de detección (cuatro estudios), falta de enmascaramiento de la secuencia de asignación (un estudio) y

desgaste (un estudio). En el análisis final se incluyeron 5.662 participantes. El MAR no mostró diferencias en progresión libre de enfermedad ni sobrevida global entre los tratamientos evaluados. La comparación directa entre el tratamiento con taxanos y trastuzumab contra ambos fármacos con la adición de pertuzumab como primera línea de tratamiento presentó un HR 0,69 para sobrevida libre de enfermedad (IC95% 0,27 – 1,75). En comparaciones directas realizadas en el análisis de subgrupos planificado según la presencia o ausencia de receptores hormonales, el tratamiento con doble bloqueo presentó mejor sobrevida libre de enfermedad que el tratamiento con taxanos y trastuzumab tanto en las pacientes con receptores positivos (HR 0,72; IC95% 0,55 – 0,99) como negativos (HR 0,55; IC95%: 0,42 – 0,72). La comparación directa entre el tratamiento con taxanos y trastuzumab contra ambos fármacos con la adición de pertuzumab como primera línea de tratamiento presentó un HR de 0.69 para sobrevida global (IC95%: 0,58 – 0,82). No se realizó análisis de subgrupos para el desenlace sobrevida global por debido a datos insuficientes. La tasa de respuesta objetiva presentó un OR 1,79 (IC95% 1,26 – 2,55) a favor del doble bloqueo como primera línea terapéutica. En el informe final no se reportaron las diferencias entre ambos tratamientos en relación con los desenlaces de seguridad analizados.

Swain y col publicaron en 2020 los resultados finales del estudio CLEOPATRA, un ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.²² Fueron excluidas pacientes con ECOG >1 y aquellas que hubieran recibido quimioterapia o tratamientos biológicos con anterioridad. El desenlace primario fue sobrevida libre de enfermedad. Se reclutaron 808 pacientes en 204 centros localizados en 25 países, las cuales se aleatorizaron 1:1. Los resultados fueron analizados según intención de tratar. La mediana de sobrevida libre de enfermedad ya había sido reportada en una publicación interina en 2013: 12,4 meses (IC95% 10,4 – 13,5) en el grupo tratado con placebo y 18,7 meses en el grupo tratado con pertuzumab (IC95% 16,6 – 21,6), con un HR 0,69 (IC95% 0,58 – 0,81). En el reporte final, la mediana de sobrevida global en el grupo tratado con pertuzumab fue 57,1 meses (IC95% 50 – 72) contra 40,8 meses en el grupo tratado con placebo (IC95% 36 – 49), con un HR 0,69 (IC95% 0,58 – 0,82). La sobrevida global a cinco años del grupo tratado con pertuzumab fue 49% (IC95% 44 – 54) contra 35% (IC95% 30 – 40). A ocho años, la sobrevida global en el grupo con pertuzumab fue 37% (IC95% 31 – 42) contra 23% (IC95% 19 – 28) en el grupo placebo. El evento adverso severos más frecuentes (definidos como grado 3 y 4 según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos) fue neutropenia, el cual se presentó en el 49% de los pacientes tratados con pertuzumab y en el 46% de los tratados con placebo. Cinco pacientes (1%) en el grupo tratado con pertuzumab y seis (2%) en el grupo control sufrieron muertes interpretadas como relacionadas con el tratamiento. Solamente se describió un único evento adverso serio interpretable como insuficiencia cardíaca congestiva y un caso de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida en los pacientes tratados con pertuzumab en relación con el reporte previo del mismo estudio, publicado en 2013.²³ En el mismo la incidencia de eventos adversos cardíacos de cualquier tipo fue de 16,4% en el grupo de intervención contra 14,5% en el grupo control, de los cuales el más frecuente fue disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (8,3% contra 4,4%). A pesar de ello, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue baja y similar en ambos grupos (1,8% en el grupo con trastuzumab y 1% en el grupo placebo). El 6,6% de los pacientes tratados con trastuzumab presentaron una disminución de la fracción de eyección $\geq$ al 10% respecto de la basal y menor al 50% en comparación con 3,8% en el grupo placebo. El 72% y 86,7% de los participantes recuperaron dicha función a valores superiores al 50%, respectivamente.

Seguridad

Alhussein y col publicaron en 2021 una RS con metaanálisis (MA) diseñada para evaluar el riesgo de cardiotoxicidad del tratamiento con pertuzumab.²⁴ Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en fase II y III en los cuales se hubiera reportado cardiotoxicidad en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en cualquier estadio. Fueron excluidos estudios no aleatorizados y observacionales. En el reporte final se incluyeron ocho estudios, de los cuales tres tuvieron dos dominios con alto riesgo de sesgo (riesgo de desempeño y de desgaste) y dos se consideraron como de alto riesgo de sesgo debido a financiamiento de la industria. El RR de insuficiencia cardíaca fue 1,97 (IC95% 1,05 – 3,70; $I^2 = 0\%$), mientras que para insuficiencia cardíaca asintomática o mínimamente sintomática con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida fue 1,19 (IC95% 0,89 – 1,61; $I^2 = 19\%$), con moderada calidad de la evidencia en ambos casos.

Eficacia y seguridad de biosimilares

Berg y col publicaron en 2020 un estudio de cohorte retrospectivo diseñado para evaluar la efectividad del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y doble bloqueo de HER2 con el biosimilar de trastuzumab SB3 en comparación con el fármaco original en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.²⁵ Fueron incluidas todas las pacientes mayores de 18 años con cáncer de mama temprano unilateral HER2 positivo que hubieran realizado tratamiento con SBR3 entre Septiembre 2018 y Agosto 2019, sin exclusiones relevantes. Los desenlaces evaluados fueron el porcentaje de pacientes con respuesta patológica completa al momento de la cirugía y porcentaje de pacientes con cirugía conservadora de mama (tumorectomía). En el trabajo final se incluyeron 215 participantes. El 56% (115 pacientes) alcanzaron respuesta patológica completa y 20% (42 participantes) alcanzaron una disminución mayor al 90% de la masa tumoral. De las 88 pacientes con ganglios axilares positivos, el 68% (60 pacientes) presentaron ganglios negativos luego del tratamiento. La cirugía más frecuentemente elegida fue la tumorectomía con o sin disección de ganglios axilares (59%). En las conclusiones del estudio, los autores destacan que estos resultados son comparables con los resultados de diversos ECA y MA con poblaciones similares.

Bae y col publicaron en 2021 un estudio de cohorte retrospectivo diseñado para evaluar la efectividad del tratamiento con quimioterapia y doble bloqueo de HER2 con el biosimilar de trastuzumab CT-P6 en comparación con el fármaco original en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo.²⁶ Se incluyeron tanto pacientes con estadios II y III como aquellas con enfermedad metastásica que hubieran recibido quimioterapia con intención paliativa. El desenlace primario evaluado fue respuesta patológica completa en la cohorte de pacientes con enfermedad temprana y sobrevida libre de progresión en aquellas con enfermedad metastásica. En esta última, se consideró la mediana de sobrevida global como desenlace secundario. En ambos grupos se consideró la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como desenlace de seguridad. En el reporte final se incluyeron 254 pacientes con enfermedad en estadio II-III y 138 en estadio IV. En la cohorte de pacientes con cáncer temprano la respuesta patológica completa fue similar a aquellas tratadas con CT-P6 y las tratadas con pertuzumab: 74,4% versus 69,8%, respectivamente ($p = 0,0411$). En las pacientes con enfermedad metastásica no se halló diferencia significativa en la sobrevida libre de enfermedad entre aquellas tratadas con CT-P6 en comparación con el fármaco original [13 meses (IC95% 0 – 26) versus 18 meses (IC95 11,3 – 24,7); $p = 0,976$]. En relación con la cardiotoxicidad de fármaco, la fracción de eyección posterior al tratamiento fue similar entre ambos grupos tanto en la cohorte de pacientes con enfermedad temprana [65,9% (IC95% 65 – 65,8) versus 66,5% (IC95% 65,3 – 67,7), $p = 0,424$]. En

las participantes en estadio IV, el 50% de las pacientes tratadas con CT-P6 (19/38) presentaron una disminución de la fracción de eyección mayor al 10% en comparación con el 42,9% en el grupo tratado con el fármaco original (27/63; $p = 0,695$). Estos hallazgos sugieren que el biosimilar de pertuzumab CT-P6 posee un perfil de efectividad y seguridad similar al fármaco original en cáncer de mama HER2 positivo en estadios II a IV.

Celik y col publicaron en 2022 una cohorte retrospectiva diseñada para evaluar la efectividad del tratamiento con quimioterapia y doble bloqueo de HER2 con el biosimilar de trastuzumab SB3 en comparación con el fármaco original en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.²⁷ Se incluyeron a todas las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que hubieran recibido tratamiento con el fármaco en estudio. Los desenlaces primarios estudiados fueron sobrevida global y sobrevida libre de progresión. En el estudio final se incluyeron 117 participantes, de las cuales solamente dos no recibieron quimioterapia en adición al doble bloqueo de HER2. Solamente 11 pacientes (9%) recibieron taxanos y 99 (85%) recibieron vinorelbina. La mediana de tratamiento fue 8,7 meses (IC95% 7,6 – 11,4 meses). La mediana de progresión libre de enfermedad fue 12,7 meses (IC95% 11,6 – 16,2) con una mediana de seguimiento de 11,1 meses. El porcentaje de pacientes libres de progresión a los seis meses y 12 meses fue 78% (IC95% 71 – 86) y 53% (IC95% 45 – 64), respectivamente. No se alcanzó la mediana de sobrevida global. A los 12 meses, la sobrevida global fue 84% (IC95% 78 – 91). Al final de la mediana de seguimiento (15,4 meses), 24 pacientes (21%) habían fallecido. Se realizó un análisis comparativo entre la cohorte estudiada y otra de similares características realizada por el mismo grupo de trabajo sobre la misma población, pero con la formulación original de pertuzumab (291 pacientes). El HR para sobrevida libre de enfermedad entre ambas fue 1,31 (IC95% 0,98 – 1,75) y 0,99 (IC95% 0,62 – 1,57) para sobrevida global.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) publicó en 2020 una ETS con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad, así como la costo-efectividad de la adición de pertuzumab al bloqueo de HER2 con trastuzumab. Los autores realizaron una revisión sistemática de ECAs en la cual se incluyeron cuatro estudios. Dos de los trabajos tenían por objetivo evaluar la eficacia del pertuzumab como tratamiento neoadyuvante. Uno se trató de un estudio doble ciego, mientras que el otro fue de etiqueta abierta. En ambos casos el desenlace primario fue remisión patológica completa al momento de la cirugía, con resultados clínica y estadísticamente significativos en ambos casos. Ninguno de los dos trabajos evaluó sobrevida global ni calidad de vida. Los otros dos estudios incluidos tenían por objetivo evaluar la tolerancia y seguridad del pertuzumab. En ninguno de los estudios analizados se halló un aumento de efectos adversos en general ni de los más fuertemente asociados a inhibidor de HER2 en particular. Específicamente, en ninguno de los grupos tratados con pertuzumab se evidenció una mayor incidencia de cardiotoxicidad. Los autores concluyen que no puede afirmarse que el tratamiento con pertuzumab se asocie a un aumento de la sobrevida global debido a que se desconoce su asociación con el desenlace evaluado. Otros desenlaces evaluados fueron sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de enfermedad invasiva y sobrevida libre de progresión. Los autores evalúan que la adición de pertuzumab no parece estar asociada a una mejoría en ninguno de ellos, sea porque no fueron estudiados, la información todavía no se encontraba disponible al momento del análisis o por ausencia de significancia estadística. En relación a la seguridad y la tolerancia de la intervención, evaluaron que la adición del fármaco no parece traer aparejados complicaciones significativas.²⁸

5.3 Costos de la tecnología

En Argentina, el precio de mercado del trastuzumab en su presentación comercial original (Herceptin®) es ARS \$440.619,23 (pesos argentinos), lo que equivale a USD 3.498,31 (dólares estadounidenses). El pertuzumab en su presentación comercial original (Perjeta®, única disponible) tiene un costo de ARS 790.230,20, equivalente a USD 6.274,05. En el mercado argentino existen actualmente tres presentaciones comerciales de biosimilares de trastuzumab, cuyos precios oscilan entre ARS 310.012,33 y ARS 349.906,81, equivalente a USD 2.461,35 y USD 2.778,09, respectivamente. Adicionalmente, se encuentra disponible una presentación combinada de pertuzumab con un biosimilar de trastuzumab (Perjeta-Herceptin Combo-Pack®) con un valor de mercado de ARS 1.131.557,90, equivalente a USD 8.984,04.^{29,30}

Pesci y col publicaron en 2019 una evaluación económica con el propósito de evaluar la costo-efectividad de la adición de pertuzumab al tratamiento con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo en Argentina desde la perspectiva del sistema público de salud de Argentina.³¹ Se trata de un modelo de Markov cuya cohorte hipotética de pacientes son mujeres con un promedio de edad de 47 años con dicha enfermedad sin tratamiento hormonal previo. El horizonte temporal evaluado fue 10 años y el sistema consideró cuatro estados posibles: enfermedad estable, progresión, cuidados paliativos y muerte. Solamente se consideraron costos directos. Con dichos parámetros, la utilización de pertuzumab generó un aumento de la esperanza de vida mayor a 16 meses respecto del comparador. En el caso base, la diferencia de años de vida ajustados a calidad de vida (AVAC) fue 0,749 AVAC, con un costo adicional de ARS 3.482.401. El ICER del caso base fue ARS 4.651.312/AVAC, lo cual equivale a USD 272.312 (dólares estadounidenses) al momento de la confección del informe. Los resultados del análisis de sensibilidad realizado por los autores sugieren que el costo del pertuzumab y las utilidades consideradas en el estado de enfermedad estable son las dos variables más asociadas a una variación significativa del ICER. Según el mismo, una reducción del costo de pertuzumab de 25%, 50% y 75% resultaría en un ICER de ARS 3.686.421/AVAC, ARS 2.721.750/AVAC y \$ 1.757.080/AVAC, respectivamente. Considerando que el umbral de tres PBI per cápita como línea de corte para definir la no costo-efectividad, la probabilidad estimada por los autores para que el pertuzumab resultara costo-efectivo fue 0%. Según las curvas de aceptabilidad trazadas, la probabilidad de que el ICER fuera menor a tres PBI per cápita seguiría siendo 0% con una reducción del 90% en el precio del pertuzumab y la probabilidad de que fuera menor a cuatro PBI per cápita sería 2%.

Borges y col publicaron en 2021 una evaluación económica diseñada para evaluar la costo-efectividad de la adición de pertuzumab al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en Portugal.³² Se utilizó información de dos cohortes retrospectivas tratadas entre 2012 y 2017. Todas las pacientes recibieron cuatro ciclos de ciclofosfamida doxorubicina seguidos de cuatro ciclos de docetaxel; hasta 2015, el tratamiento incluía cuatro ciclos con trastuzumab, mientras que entre 2015 y 2014 consistió en cuatro ciclos de trastuzumab y pertuzumab. Fueron excluidas pacientes con cáncer en estadios I o IV, aquellas que recibieron diagnóstico de otro tipo de cáncer durante el período del estudio, hombres, pacientes que ya hubieran recibido quimioterapia para cáncer de mama, participantes en ensayos clínicos y aquellas que hubieran recibido parte del tratamiento en otros centros. La estimación de costos se realizó mediante técnica de microcosteo. Los costos se obtuvieron de fuentes gubernamentales y solo se consideraron costos médicos directos desde la perspectiva hospitalaria. El desenlace de efectividad

considerado para calcular el ICER fue el porcentaje de remisión patológica completa en la última consulta previa a la cirugía. En el estudio final se incluyeron 40 pacientes que realizaron bloqueo doble con pertuzumab y 54 pacientes que recibieron solamente trastuzumab. El costo por paciente para el tratamiento con pertuzumab fue € 56.375, lo cual equivale a 35 veces el gasto promedio en salud por persona por año en Portugal (€ 1630,05). El aumento promedio del costo del tratamiento al agregar pertuzumab fue € 15.982 por paciente. ($p < 0,001$). En este escenario, el ICER fue € 1370 por cada aumento del 1% en la cantidad de pacientes con remisión patológica completa.

Dai y col publicaron en 2020 una evaluación económica diseñada para evaluar la costo-efectividad del tratamiento pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia contra trastuzumab y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.³³ Se realizó una evaluación basada en una cohorte retrospectiva en Ontario, Canadá, en donde el pertuzumab se encuentra cubierto por el sistema de salud público de 2013. El grupo de intervención fueron todas aquellas pacientes tratadas luego del comienzo del financiamiento, mientras que los controles fueron aquellas tratadas previamente. Las medidas de efectividad utilizada fueron años de vida y QALY y la perspectiva adoptada fue la del sistema público. Se aplicó una tasa de descuento de 1,5%. En el análisis final se incluyeron 1823, de las cuales 912 recibieron pertuzumab y 911 pertenecían al grupo de control. La media de sobrevida fue 3.08 en el grupo con pertuzumab y 2,48 en el control. Los QALY promedio fueron 2,11 en el grupo pertuzumab y 1,67 en el control. El ICER fue \$ 316.203/año (dólares canadienses) y \$ 437.679 por QALY en el escenario con descuento. En el escenario sin descuento los resultados fueron \$ 312.147/año y \$ 393.224/QALY. Estos valores sugieren que el tratamiento con pertuzumab no sería costo-efectivo en el escenario estudiado.

En 2022 la Agencia Canadiense CADTH, analizó una evaluación económica suministrada por el productor de pertuzumab en el contexto de una ETS.²⁸ Se trata de un modelo de Markov destinado a evaluar la costo-utilidad de la adición de pertuzumab al tratamiento con biosimilar de trastuzumab y un taxano como tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o temprano de alto riesgo. Fue realizado desde la perspectiva del sistema de salud público canadiense con un horizonte temporal de 51 años. Los desenlaces evaluado fueron años de vida y años de vida ajustados a calidad de vida y el horizonte temporal, 51 años. La principal limitación considerada por los evaluadores fueron la presunción de una asociación entre remisión patológica y sobrevida. Los autores diversas correcciones para alinear el modelo con las prácticas sugeridas por el CADTH para evaluaciones económicas, las cuales tuvieron un impacto menor en el caso base. Ambos análisis estuvieron asociados a incertidumbre metodológica y estructural significativa, lo cual limita su poder explicativo. El CADTH diseñó diversos escenarios para la sensibilidad del modelo a sus presupuestos fundamentales, los cuales indicaron que la costo-efectividad de la intervención es altamente sensible a la asociación entre respuesta patológica completa y sobrevida libre de eventos (sobrevida libre de recurrencia o progresión). La adición de pertuzumab deja de ser costo-efectiva con un umbral del voluntad de pago de \$ 50.000 (dólares canadienses) cuando el hazards ratio (HR) para sobrevida libre de enfermedad entre pacientes con remisión completa y sin remisión completa es mayor a 0,41 (HR del modelo del productor: 0,33). Con HR=1, la adición de pertuzumab resultó más costosa y menos efectiva que el tratamiento con trastuzumab y taxanos solamente.

5.4 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.

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.

Las guías de práctica clínica relevadas de Estados Unidos, Reino Unido y Europa recomiendan la adición de pertuzumab al uso de trastuzumab y la quimioterapia tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia y en el tratamiento de enfermedad metastásica. En Argentina, los protocolos de la Asociación de Oncólogos Clínicos de Córdoba solamente avalan su uso como tratamiento neoadyuvante.³⁴

Los sistemas de salud públicos del Reino Unido y Australia cubren la indicación de pertuzumab como neoadyuvancia, adyuvancia y en pacientes con cáncer de mama metastásico, mientras que el sistema público francés solamente lo financia en los dos últimos escenarios. El sistema público canadiense no cubre la adición de pertuzumab en ninguno de los tres escenarios. En Estados Unidos, el sistema público no ofrece cobertura para este fármaco de manera directa, mientras que los financiadores privados Aetna, Anthem y Cigna cubren su indicación en neoadyuvancia, adyuvancia y cáncer metastásico. La Agencia Nacional de Salud de Brasil no menciona este fármaco, aunque la CONETEC emitió un informe favorable para su incorporación en pacientes con metástasis. En Argentina, su indicación como tratamiento neoadyuvante y en pacientes con metástasis se encuentra contemplada en el Sistema Único de Reintegros.

Tanto las Guías relevadas como las políticas de cobertura, no mencionan explícitamente si se trata de la droga original o el biosimilar, en caso que corresponda.

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

Financiador o Institución		País	Año	Neoadyuvancia	Adyuvancia	Enfermedad metastásica
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ³⁵	Argentina	2017	Sí	No	Sí
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ³⁶	Brasil	2017	NM*	NM*	Sí
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ³⁷	Brasil	2022	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ³⁸	Chile	2022	NM*	NM*	NM*
	POS (#)	Colombia	2022	NM*	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ³⁹	México	2017	Sí	NM*	Sí
	Fondo Nacional de Recursos (#) ⁴⁰	Uruguay	2021	Sí	Sí	Sí
	OTROS PAÍSES					
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia	2022	Sí	Sí	Sí
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ²⁸	Canadá	2020	No	No	No
	Haute Autorité de Santé (HAS) ^{41,42}	Francia	2018	No	Sí	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁴³	EE.UU.	2022	NM	NM	NM
	Aetna ⁴⁴	EE.UU.	2022	Sí	Sí	Sí
	Anthem ⁴⁵	EE.UU.	2022	Sí	Sí	Sí
	Cigna ⁴⁶	EE.UU.	2022	Sí	Sí	Sí
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴⁷⁻⁴⁹	Reino Unido	2019	Sí	Sí	Sí
Guías de práctica	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ⁸	EE.UU.	2022	Sí	Sí	Sí
	American Society of Clinical Oncology (ASCO) ^{7,11}	EE.UU.	2021	Sí	Sí	Sí
	European Society of Medical Oncology (ESMO) ^{9,10}	Europa	2021	Sí	Sí	Sí
	Asociación de Oncólogos Clínicos de Córdoba (AOCC) ³⁴	Argentina	2019	Sí	NM	NM

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 con 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 metaanálisis, 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 durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, 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. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Fundación Oncológica Encuentro; Asociación Argentina del Cáncer; Sociedad Argentina de Cancerología. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. 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.

Informe de Respuesta Rápida

Trastuzumab con pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo

Actualización del documento N° 625

Fecha de realización: Mayo del 2022

ISSN 1668-2793

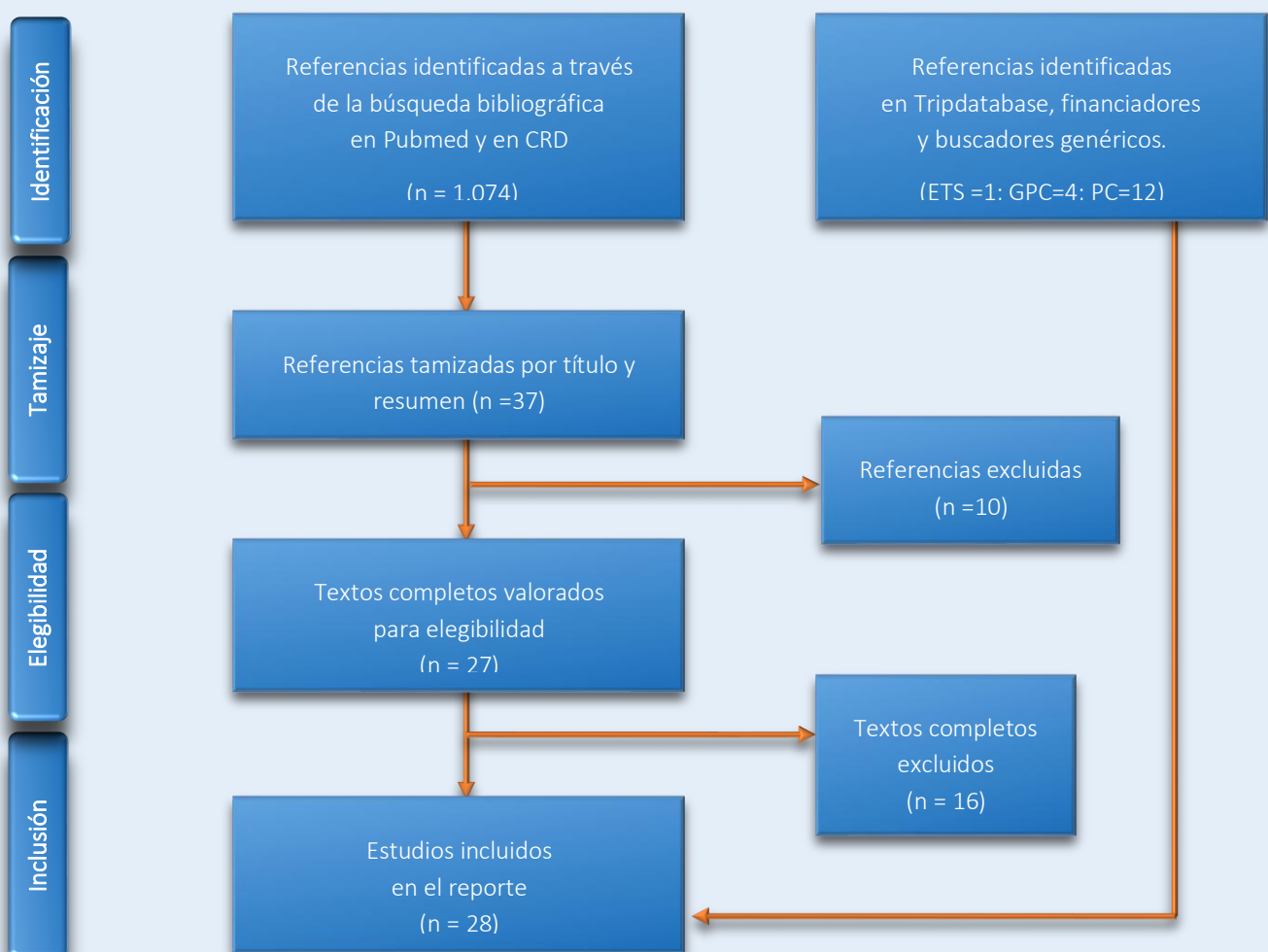
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

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

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 24 de Mayo 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó las siguientes 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]) (Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]) AND (Biosimilar Pharmaceuticals[Mesh] OR Biosimilar*[tiab]) AND (Trastuzumab[Mesh] OR Trastuzumab[tiab] OR Herceptin[tiab] OR Trazimera[tiab]) AND (Pertuzumab[Supplementary Concept] OR Pertuzumab[tiab] OR Perjeta[tiab] OR Omnitarg[tiab] OR Rhumab[tiab])

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



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 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



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
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3 Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
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.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
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 $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el 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/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	- 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 representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó - Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	- 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 en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Trastuzumab con pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo.

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 irresecable 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 irresecabilidad del tumor, y 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Xu S, Liu Y, Zhang T, et al. The Global, Regional, and National Burden and Trends of Breast Cancer From 1990 to 2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Oncol*. 2021;11:689562. doi:10.3389/fonc.2021.689562
2. Estadísticas - Mortalidad. Argentina.gob.ar. Published February 17, 2019. Accessed June 2, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
3. Agencia Internacional para la Investigación del Cancer (IARC/OMS). Cancer today. Accessed June 1, 2022. <http://gco.iarc.fr/today/home>
4. Wang J, Xu B. Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Sig Transduct Target Ther*. 2019;4(1):34. doi:10.1038/s41392-019-0069-2
5. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells*. 1998;16(6):413-428. doi:10.1002/stem.160413
6. Costa RLB, Czerniecki BJ. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. *npj Breast Cancer*. 2020;6(1):10. doi:10.1038/s41523-020-0153-3
7. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, for the Neoadjuvant Chemotherapy ET. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. Published online April 13, 2022. doi:10.1200/JCO.22.00503
8. NCCN. NCCN Guidelines: Breast Cancer. NCCN. Accessed May 29, 2022. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
10. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475-1495. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.019
11. Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 2018;36(26):2736-2740. doi:10.1200/JCO.2018.79.2697
12. Herceptin (trastuzumab) FDA Approval History - Drugs.com. Accessed June 2, 2022. <https://www.drugs.com/history/herceptin.html>
13. Perjeta (pertuzumab) FDA Approval History. Drugs.com. Accessed June 2, 2022. <https://www.drugs.com/history/perjeta.html>
14. EMA. Herceptin. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed June 2, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>
15. EMA. Perjeta. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed June 2, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/perjeta>
16. Disposición ANMAT N° 4508. Published online 2012.
17. Disposición ANMAT N° 1786. Published online 2015.
18. Vademecum. Accessed June 2, 2022. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
19. Gunasekara ADM, Anothaisintawee T, Youngkong S, et al. Neoadjuvant Treatment with HER2-Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):523. doi:10.3390/cancers14030523

20. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1448-1457. doi:10.1200/JCO.20.01204
21. Zhang X, Leng J, Zhou Y, et al. Efficacy and Safety of Anti-HER2 Agents in Combination With Chemotherapy for Metastatic HER2-Positive Breast Cancer Patient: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:731210. doi:10.3389/fonc.2021.731210
22. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519-530. doi:10.1016/S1470-2045(19)30863-0
23. Swain SM, Ewer MS, Cortés J, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist*. 2013;18(3):257-264. doi:10.1634/theoncologist.2012-0448
24. Alhussein MM, Mokbel A, Cosman T, et al. Pertuzumab Cardiotoxicity in Patients With HER2-Positive Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open*. 2021;3(11):1372-1382. doi:10.1016/j.cjco.2021.06.019
25. Berg T, Jensen MB, Jakobsen EH, Al-Rawi S, Kenholm J, Andersson M. Neoadjuvant chemotherapy and HER2 dual blockade including biosimilar trastuzumab (SB3) for HER2-positive early breast cancer: Population based real world data from the Danish Breast Cancer Group (DBCG). *Breast*. 2020;54:242-247. doi:10.1016/j.breast.2020.10.014
26. Bae SJ, Kim JH, Ahn SG, et al. Real-World Clinical Outcomes of Biosimilar Trastuzumab (CT-P6) in HER2-Positive Early-Stage and Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:689587. doi:10.3389/fonc.2021.689587
27. Celik A, Berg T, Nielsen LB, et al. First-Line Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Dual Blockade Including Biosimilar Trastuzumab (SB3): Population-Based Real-World Data From the DBCG. *Breast Cancer (Auckl)*. 2022;16:11782234221086992. doi:10.1177/11782234221086992
28. CADTH. Pertuzumab. Accessed May 29, 2022. <https://www.cadth.ca/pertuzumab>
29. Banco Central de la República Argentina. Tipo de Cambio Minorista. Accessed June 2, 2022. http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipo_de_cambio_minorista_2.asp
30. Banco Central de la República Argentina. Tipo de cambio oficial. http://www.bcra.gob.ar/PublicacionesEstadisticas/Tipo_de_cambio_minorista.asp
31. Pesci S, Diaz M, Gabay C, Caldano J. Pertuzumab en el Tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico HER2 positivo : evaluación económica. Published online 2019.
32. Borges A, Pereira F, Redondo P, et al. The addition of neoadjuvant pertuzumab for the treatment of HER2+ breast cancer: a cost estimate with real-world data. *Health Econ Rev*. 2021;11(1):33. doi:10.1186/s13561-021-00332-0
33. Dai WF, Beca JM, Nagamuthu C, et al. Cost-effectiveness Analysis of Pertuzumab With Trastuzumab in Patients With Metastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2022;8(4):597-606. doi:10.1001/jamaoncol.2021.8049
34. Asociación de Oncólogos Clínicos de Córdoba (AOCC). Protocolos de la AOCC. AOCC. Accessed June 21, 2022. <https://www.aocc.org.ar/aocc-y-apross/>
35. Superintendencia de Seguros de Salud. Sistema Único de Reintegro (Boletín oficial: Resolución 46/2017, Anexo 3). Accessed May 29, 2022. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/158769>

36. CONITEC (Brasil). Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel (Relatório Técnico N° 319).
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Ma ma.pdf
37. Ministerio de Salud de Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Accessed June 2, 2022. <https://www.gov.br/ans/pt-br/search?SearchableText=pertuzumab>
38. Superintendencia de Salud (Chile). Garantías Explícitas de Salud (GES).
<https://auge.minsal.cl/problemasdesalud/lep/8>
39. Consejo de Salubridad General (CSG). Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Accessed May 29, 2022. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html>
40. Fondo Nacional de Recursos (Uruguay). Tratamiento Cáncer de Mama. Accessed May 29, 2022. http://www.fnr.gub.uy/tratamiento_c_mama
41. Haute Autorité de Santé (Francia). PERJETA (pertuzumab), anticorps monoclonal. Accessed May 29, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1638593/fr/perjeta-pertuzumab-anticorps-monoclonal
42. Haute Autorité de Santé (Francia). PERJETA (pertuzumab), anticorps monoclonal. Haute Autorité de Santé. Accessed May 29, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2658570/fr/perjeta-pertuzumab-anticorps-monoclonal
43. MCD Search Results. Accessed June 2, 2022. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search-results.aspx?keyword=pertuzumab&keywordType=starts&areaid=all&docType=NCA,CAL,NCD,MEDCAC,TA,MCD,6,3,5,1,F,P&contractOption=all&sortBy=relevance>
44. Aetna. Pertuzumab (Perjeta) - Medical Clinical Policy Bulletins. Accessed May 26, 2022. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/900_999/0973.html
45. Anthem. Clinical Criteria. Accessed May 29, 2022. <https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/clinicalcriteria.html>
46. Cigna. Política de cobertura para medicaciones oncológicas: pertuzumab.
47. NICE. Pertuzumab for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. Accessed May 26, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta424/chapter/4-Committee-discussion#cost-effectiveness>
48. NICE. Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for treating HER2-positive breast cancer. Accessed May 26, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta509>
49. NICE. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer. Accessed May 26, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/chapter/1-Recommendations>