

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

# TRASTUZUMAB SUBCUTÁNEO EN EL TRATAMIENTO CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N°14

Fecha de realización: Septiembre a Diciembre 2020

Fecha de publicación: Marzo 2021



Ministerio de Salud  
Argentina

**INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 14:**

Trastuzumab subcutáneo en el tratamiento cáncer de mama HER2 positivo. Comisión Nacional de Tecnologías de Salud / Ministerio de Salud (CONETEC/MSAL).

Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/conetec/informes-de-ets>

**Contacto:** *conetec.msal@gmail.com*

**Conflictos de interés:** No se presentaron.

# GRUPO DE TRABAJO

El Grupo de Trabajo encargado de participar en la evaluación de la evidencia clínica y la elaboración de la evaluación económica bajo la Supervisión de las áreas operativas de la CONETEC fue el perteneciente al **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)**:

Sebastián García Martí – Darío Balan

## **Supervisión CONETEC:**

Manuel Donato - Carlos González Malla - Ariel Izcovich - Santiago Torales

*El presente informe es producto del trabajo colaborativo de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), dependiente del Ministerio de Salud de la Nación y creada por RM N° 623/2018. La CONETEC realiza evaluaciones y emite recomendaciones a la autoridad sanitaria sobre la incorporación, forma de uso, financiamiento y políticas de cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino.*

*En sus evaluaciones y recomendaciones, la CONETEC tiene en cuenta criterios de calidad, seguridad, efectividad, eficiencia y equidad, evaluados bajo dimensiones éticas, médicas, económicas y sociales. Sus resultados son consensuados mediante discusiones públicas y ponderados a través de un marco de valor explícito, con la participación de todos los actores involucrados en el proceso de toma de decisiones en salud.*

*Los informes y recomendaciones de esta comisión surgen de este proceso público, transparente y colaborativo, siendo de libre consulta y acceso para toda la sociedad.*

## RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de mama es una enfermedad causada por la multiplicación anormal de las células de la mama que forman un tumor maligno, como consecuencia de diferentes factores de riesgo y de estilos de vida, así como también de una carga genética que predispone a la mujer a enfermar o no. En Argentina, según las estimaciones de incidencia del Observatorio Global de Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama es el de mayor magnitud en cuanto a ocurrencia, con un volumen de más de 21.000 casos al año (representa el 17% de todos los tumores malignos y casi un tercio de los cánceres femeninos), donde se estima que entre un 15 al 20% de los cánceres de mama avanzados, definido como metastásico o localmente avanzado irreseccable, presentan sobreexpresión o amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antiHER2, cuya evidencia ha sido corroborada en ensayos clínicos, aumentando la supervivencia y calidad de vida de pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado. En los últimos años se han publicado estudios que evalúan la formulación subcutánea de trastuzumab en comparación con la presentación endovenosa. Ensayos clínicos han demostrado la no inferioridad de trastuzumab subcutáneo, con similares tasas de supervivencia libre de eventos y supervivencia global, así como de efectos adversos. A su vez, esta formulación permite ser administrada a dosis fija, sin necesidad de dosis de carga ni requerimiento de reconstitución, siendo preferida tanto por pacientes como por profesionales de la salud.

Estos resultados fueron confirmados luego de una revisión sistemática de la evidencia actualizada, de acuerdo a criterios de búsqueda definidos para establecer una comparativa entre la forma subcutánea y la endovenosa, con alto nivel de certeza en la evidencia que corroboran la no inferioridad del tratamiento en su nueva vía de administración.

Dado que los costos propuestos para la formulación subcutánea son superiores a otras alternativas de trastuzumab biosimilares endovenosos disponibles en Argentina, se realizó un análisis de impacto presupuestario con valores actualizados y ajustados a nuestro país. Como resultado del análisis, el costo incremental de incorporar trastuzumab subcutáneo fue un 22% mayor, aunque se consideran las ventajas relativas en relación a la comodidad de su administración. Esta diferencia de costos debe ser evaluada por el sistema de salud para definir su incorporación a los mecanismos de financiamiento.

Considerando las condiciones de la evidencia en el contexto actual, ante la existencia de biosimilares de uso alternativo y comparable en cuanto a resultados clínicos relevantes, y un elevado impacto presupuestario por el costo adicional del fármaco en una patología prevalente de tratamiento crónico, se generó una recomendación de no cubrir la tecnología en evaluación como conclusión del proceso final de Mesa Técnica y de Recomendaciones.

# ÍNDICE

<b>Contexto y Justificación</b> .....	<b>Pág. 6</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>Pág. 7</b>
Información Epidemiológica .....	Pág. 7
Descripción de la tecnología .....	Pág. 7
<b>Objetivo y preguntas de investigación y cobertura</b> .....	<b>Pág. 9</b>
Preguntas de investigación .....	Pág. 9
Preguntas de cobertura .....	Pág. 9
<b>Métodos</b> .....	<b>Pág. 10</b>
Búsqueda bibliográfica .....	Pág. 10
Pregunta pico y criterios de elegibilidad de los estudios .....	Pág. 10
Calidad de la evidencia .....	Pág. 10
Análisis de impacto presupuestario .....	Pág. 11
<b>Resultados</b> .....	<b>Pág. 12</b>
Evidencia Clínica .....	Pág. 12
<b>Eficacia</b> .....	<b>Pág. 16</b>
<b>Seguridad y tolerancia</b> .....	<b>Pág. 17</b>
<b>Calidad de vida</b> .....	<b>Pág. 18</b>
<b>Convivencia, dosis y administración</b> .....	<b>Pág. 19</b>
Calidad de la evidencia clínica .....	Pág. 19
Evidencia económica .....	Pág. 19
Impacto presupuestario/estimación de costos .....	Pág. 20
Recomendaciones y políticas de cobertura .....	Pág. 24
<b>Aportes de la sociedad civil y científica</b> .....	<b>Pág. 25</b>
Participación de los pacientes .....	Pág. 25
Participación de las sociedades científicas .....	Pág. 25
Participación de áreas específicas del Ministerio de Salud .....	Pág. 26
Participación de la industria .....	Pág. 27
<b>Conclusiones</b> .....	<b>Pág. 28</b>
<b>Proceso final de la evaluación</b> .....	<b>Pág. 28</b>
Mesa Técnica .....	Pág. 28
Mesa de recomendaciones .....	Pág. 30
<b>Contribuciones recibidas en el proceso de consulta pública</b> .....	<b>Pág. 30</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>Pág. 31</b>

# CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad causada por la multiplicación anormal de las células de la mama que forman un tumor maligno, como consecuencia de diferentes factores de riesgo y de estilos de vida, así como también de una carga genética que predispone a la mujer a enfermar o no. En Argentina, según las estimaciones de incidencia del Observatorio Global de Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de mama es el de mayor magnitud en cuanto a ocurrencia, con un volumen de más de 21.000 casos al año (representa el 17% de todos los tumores malignos y casi un tercio de los cánceres femeninos). Se estima que cerca del 15-20% de los cánceres de mama avanzados, definido como metastásico o localmente avanzado irreseccable, presentan sobreexpresión o amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, su sigla del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor*)

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antiHER2, cuya evidencia ha sido corroborada en ensayos clínicos, aumentando la supervivencia y calidad de vida de pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado. En los últimos años se han publicado estudios que evalúan la formulación subcutánea (SC) de trastuzumab en comparación con la presentación endovenosa (EV). Ensayos clínicos han demostrado la no inferioridad de trastuzumab SC, con similares tasas de supervivencia libre de eventos y supervivencia global, así como de efectos adversos. A su vez, esta formulación permite ser administrada a dosis fija, sin necesidad de dosis de carga ni requerimiento de reconstitución, siendo preferida tanto por pacientes como por profesionales de la salud.

Si bien los costos de la presentación SC es aproximadamente un 20% mayor a las presentaciones endovenosas, la misma ofrece ventaja relativa en relación a la comodidad de su administración y tiempos de cuidado de los profesionales de la salud. Esta diferencia de costos y preferencias debe ser evaluada por el sistema de salud para definir su incorporación a los mecanismos de financiamiento.

# INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad causada por la multiplicación anormal de las células de la mama que forman un tumor maligno.<sup>1</sup> Ello puede producirse como consecuencia de diferentes factores de riesgo y de estilos de vida, así como también de una carga genética que predispone a la mujer a enfermar o no. Algunos factores de riesgo son: los antecedentes familiares de esta enfermedad, ser mayor de 50 años, un estilo de vida sedentario, el alto consumo de grasas, el exceso de peso y el consumo excesivo de alcohol. Menos del 5% de todos los cánceres de mama están relacionados con factores genéticos que son muy determinantes.<sup>1,2</sup>

Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado antiHER2, constituye la primer terapia dirigida aprobada para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ y su eficacia está ampliamente establecida, con beneficio en sobrevida tanto en pacientes con enfermedad temprana, terapia neoadyuvante, como en aquellos con enfermedad avanzada.<sup>3</sup> Debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La formulación EV de trastuzumab requiere reconstitución en el vial, donde el cálculo de dosis es en base al peso del paciente e infusiones prolongadas, que conlleva a aproximadamente a una hora de trabajo. La formulación SC, se administra a dosis fija y sin necesidad de dosis de carga, sin requerimiento de reconstitución y con aplicaciones que demoran aproximadamente menos de cinco minutos. Además, su asociación con hialuronidasa recombinante acelera su absorción a nivel del tejido celular subcutáneo minimizando el daño tisular a este nivel.<sup>4</sup>

## INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El cáncer de mama constituye la patología oncológica más frecuentemente diagnosticada en mujeres.<sup>1,5</sup> Cerca de 15-20% de los cánceres de mama avanzados, definido como metastásico o localmente avanzado irreseccable, presentan sobreexpresión o amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, su sigla del inglés *Human Epidermal Growth Factor Receptor*).<sup>6</sup> En Argentina, según las estimaciones de incidencia del Observatorio Global de Cáncer de la OMS, el cáncer de mama es el de mayor magnitud en cuanto a ocurrencia para 2018, con un volumen de más de 21.000 casos al año, representa el 17% de todos los tumores malignos y casi un tercio de los cánceres femeninos. Es así mismos el tumor de mayor incidencia, con una tasa de 73 casos por cada 100.000 mujeres.<sup>7</sup> De acuerdo al reporte actualizado en GLOBOCAN, se sumaron nuevos 22.024 casos y murieron 6.821 mujeres, con un crecimiento neto anual de 15.203 casos para el año 2020.<sup>8</sup>

## DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).<sup>9</sup> La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20% - 30% de los cánceres de mama primarios. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una sobrevida libre de enfermedad más corta si se compara con aquéllos cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.<sup>1,9</sup>

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio EV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2.<sup>1,9</sup> Como resultado, trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos in vitro como en animales, que inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado in vitro, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2. Por este motivo debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen

HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.<sup>9</sup>

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

También está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama precoz (CMP) HER2 positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede).
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con trastuzumab para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

Sobre los resultados de varios ensayos clínicos y uso general establecido como terapia para este tipo de tumores del trastuzumab endovenosa (EV), la propuesta de una formulación subcutánea (SC) ofrece las siguientes particularidades:

- Eficacia similar a trastuzumab EV
- Perfil de seguridad consistente con el de Trastuzumab EV
- Dosis fija de 600 mg, cada 3 semanas
- No requiere dosis de carga, ni ajuste por peso corporal
- Administración en sólo 5 minutos proporcionando ahorro de tiempo para profesionales de la salud y pacientes comparado con formulación EV (90 minutos para dosis de carga - 30 minutos para las dosis siguientes)
- Permite reducción en tiempo y costos, relacionados a: costos asociados a la infusión, tiempo asociado a la infusión para el paciente, tiempo asociado a la infusión para el profesional de la salud
- Mayor preferencia de los pacientes por vía SC
- Asociación con hialuronidasa recombinante que acelera su absorción a nivel del tejido celular subcutáneo minimizando el daño tisular.<sup>6,10,11</sup>

Trastuzumab SC se encuentra aprobado por la DG 9548/2015 por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Con indicación similar también ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drugs Administration*), y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*), en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama CMM y CMP HER2+



progresadas al tratamiento con trastuzumab y un taxano, o recaídas al mencionado tratamiento, utilizado como adyuvancia, durante o dentro de los seis meses después de su finalización.<sup>12-14</sup> La dosis de inicio recomendada es 3,6 mg/kg de peso, que se administra cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de efectos adversos que sean intolerables.

## OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

El objetivo del presente informe será evaluar parámetros de eficacia, seguridad y conveniencia de trastuzumab subcutáneo, en comparación con la formulación endovenosa.

### PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Es trastuzumab subcutáneo tan eficaz como la formulación endovenosa?
- ¿Existen diferencias en cuanto al impacto en la calidad de vida de los pacientes?
- ¿Presentan ambas formulaciones perfiles de seguridad similares?
- ¿Trastuzumab subcutáneo presenta ventajas taxativas en el aspecto de la conveniencia?

### PREGUNTAS DE COBERTURA

- ¿Cuál es la cobertura de trastuzumab subcutáneo en otros países de la región y el mundo?
- ¿Se debería incorporar trastuzumab subcutáneo a la cobertura del sistema de salud argentino?

# MÉTODOS

## BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Con el fin de responder las preguntas de investigación se buscó en los sitios Pubmed, Lilacs, BRISA/ REDETSa, CRD, y Cochrane, así como buscadores genéricos de internet; también se consultaron los documentos del Instituto Nacional del Cáncer para obtener una correcta perspectiva de la problemática en nuestro país.

La búsqueda en PubMed siguió la siguiente estrategia: ((subcutaneous trastuzumab) AND (breast cancer)). Con filtro metodológico para publicaciones en los último cinco años:

## PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

<b>Población</b>	Cáncer de mama HER2+, temprano y Avanzado
<b>Tratamiento</b>	Neoadyuvancia, Adyuvancia, Metastásico
<b>Intervención</b>	Trastuzumab subcutáneo
<b>Comparadores</b>	Trastuzumab endovenoso
<b>Puntos finales relevantes</b>	Sobrevida global, supervivencia libre de progresión o progresión de la enfermedad, calidad de Vida. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves. Eventos adversos que llevan a la discontinuación del tratamiento. Costos: directos
<b>Diseño de los estudios</b>	Ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, estudios observacionales (en caso de evaluarse otros atributos relevantes), evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud.
<b>Criterios de Exclusión</b>	Ninguno

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Para la evaluación de la calidad de la evidencia incluida se utilizó la metodología GRADE (su sigla tomada del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia evaluada. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

## ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

Considerando la epidemiología anualizada de la patología y la distribución por casos HER2 positivo, se llevó adelante un análisis de impacto presupuestario con horizonte temporal a tres años con la perspectiva del sistema de salud argentino en general, comparando la inclusión directa de trastuzumab SC versus el tratamiento actual EV del trastuzumab original y sus biosimilares. Se consideraron ajustes sobre la incidencia y supervivencia anual de los pacientes, así como de los costos de adquisición de los fármacos y su administración. Los datos en relación a la carga prestacional se tomaron de referencias de los tres subsistemas de financiamiento y bibliografía complementaria, y se ajustaron a partir de informes de los productores de la tecnología. Los valores prestacionales se consideraron a partir de precios de referencia de la seguridad social, la medicina privada y el sistema público de salud (tomados de fuentes directas) y se consideraron de manera conjunta ejecutando una ponderación porcentual de cobertura por subsector.

Para la revisión en la instancia final de Mesa de Recomendaciones, sobre el impacto presupuestario incremental total se estableció una ponderación anual para comparar el mismo con estimaciones presupuestarias de referencia en el sistema de salud argentino (gasto en salud total del país, gasto en salud per cápita y haberes jubilatorios mínimos) de acuerdo al reporte realizado por la Dirección de Economía de la Salud del Ministerio de Salud de la Nación.<sup>15</sup>

A partir de estimaciones de Producto Interno Bruto y de Gasto Total en Salud en Argentina, se proyectó un gasto en salud total de AR\$ 3.463 millones para 2020; por extrapolación de referencias internacionales se definió como límite para la incorporación de una innovación tecnológica en salud a una variación anual de 0,015% en el gasto total en salud. Como valores adicionales para referir el impacto en términos de costo de oportunidad se definieron el gasto total en salud per cápita (AR\$ 77.060,4) y el valor del haber jubilatorio mínimo anualizado (AR\$ 235.675,3 – Resolución N°325/BONA Agosto 2020).

# RESULTADOS

## EVIDENCIA CLÍNICA

Mediante la estrategia de búsqueda propuesta se hallaron 19 estudios, que luego de descartar estudios que no cumplían los criterios de selección, se seleccionaron finalmente cinco revisiones y diez ensayos clínicos.

**Tabla 1: Ensayos seleccionados**

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>
Van den Nest y cols.	The comparative efficacy and risk of harms of the intravenous and subcutaneous formulations of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer: a rapid review.	2019	Revisión
Heo y cols.	Subcutaneous Trastuzumab: A Review in HER2-Positive Breast Cancer	2019	Revisión
Duco y cols.	Trastuzumab/Hyaluronidase-oysk: A New Option for Patients With HER2-Positive Breast Cancer	2020	Revisión
Dent y cols.	A multidisciplinary perspective on the subcutaneous administration of trastuzumab in HER2-positive breast cancer	2019	Revisión
Inotai y cols.	Behind the subcutaneous trastuzumab hype: evaluation of benefits and their transferability to Central Eastern European countries.	2019	Revisión
Earl y cols.	6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial.	2019	Ensayo clínico
Jackisch y cols.	Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial.	2019	Ensayo clínico
Woodward y cols.	Results From the First Multicenter, Open-label, Phase IIIb Study Investigating the Combination of Pertuzumab With Subcutaneous Trastuzumab and a Taxane in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (SAPPHIRE).	2019	Ensayo clínico
Zambetti y cols.	Safety profile of subcutaneous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer: primary analysis of the SCHEARLY study.	2018	Ensayo clínico
Pivot y cols.	Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study.	2017	Ensayo clínico
Pivot y cols.	Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study.	2017	Ensayo clínico
Gligorov y cols.	Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients.	2017	Ensayo clínico
Gligorov y cols.	Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: Safety results from the PrefHer trial.	2017	Ensayo clínico
Jackisch y cols.	HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up.	2016	Ensayo clínico
Quartino y cols.	Population pharmacokinetic and exposure-response analysis for trastuzumab administered using a subcutaneous "manual syringe" injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer.	2016	Ensayo clínico

Las revisiones halladas a partir de la búsqueda fueron publicadas entre los años 2019 y 2020. Si bien algunas no incluyen información de pacientes con enfermedad metastásica, en todos los casos incluyen pacientes con cáncer de mama temprano. En la mayoría de las revisiones incluyen los estudios pivotaes HannaH, PrefHer, SafeHer, que constituyen los principales estudios de eficacia, preferencia del paciente y seguridad, respectivamente. Luego de analizar las revisiones encontradas se seleccionó finalmente la revisión de Dent y cols, por su calidad metodológica y actualidad. Se actualizó la misma para describir adicionalmente los ensayos clínicos hallados no incluidos en dicha revisión.<sup>3</sup>

Dent y cols. publicaron en 2019 una RS, e incluyó estudios surgidos de una búsqueda en PubMed, abstracts del San Antonio Breast Cancer Symposium, American Society of Clinical Oncology y European Society for Medical Oncology, hasta agosto de 2018 con los términos “trastuzumab”, “subcutaneous”, “intravenous”, y “breast cáncer”. Los estudios seleccionados se organizaron según el objetivo primario bajo los tópicos farmacocinética, eficacia, seguridad, preferencia del paciente y ahorro de tiempo (**ver Tabla 2**).<sup>3</sup> Respecto a los estudios que evaluaron la eficacia se incluyeron sólo estudios fase III o estudios del mundo real, para un total de 726 pacientes; mientras que para el análisis de la seguridad, se recurrió a estudios fase III, aunque no necesariamente randomizados, incluyendo 3451 pacientes. La revisión concluyó que para los ensayos clínicos incluidos se demostró que las dos formulaciones (EV y SC) son comparables. Trastuzumab SC resultó ser no inferior a trastuzumab EV, respecto a su farmacocinética y eficacia. Además, presenta un perfil de seguridad similar excepto por reacciones locales leves asociadas a la administración del trastuzumab SC. Por otra parte, la forma SC resultó ser la formulación preferida por pacientes y profesionales de la salud y reduce notoriamente los tiempos de administración y estadía. Otras ventajas incluyen su preparación más simple y reducción del desperdicio.

**Tabla 2. Ensayos clínicos que evalúan la eficacia de trastuzumab SC en comparación con trastuzumab EV incluidos en Dent y cols.3**

Estudio	N	Diseño	Población	Intervención/Comparador	Seguimiento	Eficacia/Satisfacción del paciente	Seguridad
<b>HannaH</b> Ismael, 2012 Pivot, 2012 Jackisch, 2016 Jackisch, 2018	596	Fase III Multicéntrico Randomizado Abierto No inferioridad	Cáncer de mama temprano estadios I a III	Trastuzumab SC (600mg) vs EV cada 3 semanas. Tratamiento hasta 1 año. Quimioterapia neoadyuvante concurrente	70.8-71.4 meses	*RCp: EV 40.7% vs SC 45.4% *SLE 6a: EV 65% vs SC 65% (HR 0.98; IC95% 0.74-1.29) *SG 6a: EV 84% vs SC 84% (HR 0.94; IC95% 0.61-1.45) *Duración: EV 60-90min vs SC 3.3min	*EAs (todos los grados: EV 95% vs SC 98%) *EAs grado 3 o >: EV 54% vs SC 53% *SAEs: EV 12% vs SC 21%
<b>HerSCin</b> Schmidt, 2016	130	Estudio del mundo real	Cáncer de mama temprano estadios I a III Práctica habitual (Alemania)	Trastuzumab SC. Sin grupo comparador.	Mediana de duración del tratamiento: 8.5 meses	RCp: 33%, en neoadyuvancia (n=18)	*EAs relacionados al tratamiento 17%. *SAEs relacionados al tratamiento 2%
<b>SafeHer</b> Gliogorov, 2017	2573	Fase III Multicéntrico No randomizado Abierto	Cáncer de mama temprano estadios I a III	Trastuzumab SC (600 mg) cada 3 semanas por 18 ciclos (+/- quimioterapia) Sin grupo comparador	28 días		*ESs: 89% EAs que llevaron a discontinuación: 5% *EAs grado 3 o >: 23.2% *SAEs: 12.7% *Reacciones en el sitio de inyección grado 1-2: 20%
<b>PrefHer</b> Pivot, 2013 Burcombe, 2013 Pivot, 2014 De Cock, 2016 Gliogorov, 2017 Lopez-Vivanco, 2017	488	Randomizado Abierto	Cáncer de mama temprano estadios I a III	Quimioterapia NA seguido de trastuzumab SC (600 mg) por 4 ciclos seguido de trastuzumab EV por 4 ciclos, comparado con la inversa	Durante el tratamiento	*Preferencia de SC por el paciente 89% (IC95% 85.7-91.6) *Fuerte preferencia del paciente en 65% (por ahorro de tiempo) *Preferencia de SC por el equipo de salud en 77% (IC95% 71.1% a 82.2%) *Reducción tpo de adminst.	Menos EAs con formulación EV, atribuible a reacciones relacionadas con la administración *EAs grado 4-5: no *SAEs similares
<b>UmbHER1</b> Zambetti, 2017	240	Multicéntrico No randomizado Abierto		Tratamiento QTX (neo) adyuvante, seguido de trastuzumab SC y taxanos, seguido de trastuzumab SC a completar 18 ciclos. 2 cohortes de trastuzumab SC (vial y dispositivo de inyección)	Desconocido	/	*EAs grado 3 o >: 26.8% *SAEs: 7.5% *Reacciones relacionadas a la administración (leves o moderadas): 68% *Reacciones en el sitio de inyección (leves o moderadas): 21.9%
<b>MetaPHER</b> Kümmel, 2016	150	Fase IIIb Multicéntrico No randomizado Abierto	Metastásico o recurrencia local	Trastuzumab SC (600 mg) cada 3 sem +Docetaxel EV (75-100 mg/m2) +Pertuzumab EV (carga 840mg, siguientes 420mg) Sin grupo comparador	3 semanas	/	*EAs:90.7% *EAs grado 3 o >: 39.3% *Reacciones relacionadas a la administración, grado 1-2: 3.3%
<b>MetaspHer</b> Pivot, 2017	113	Fase III Multicéntrico Randomizado Abierto	Metastásico	Trastuzumab SC x 3 ciclos seguido de Trastuzumab EV (std) vs tratamiento inverso		*Preferencia de SC por el paciente 85.9% (IC95% 78.8% a 93.0%) *Preferencia de EV por el paciente 14.1% (IC95% 7.0% a 21.3%)*Preferencia de SC por el equipo de salud en 63.6% (IC95% 53.6% a 73.7%)	*EAs: EV 44.1% vs SC 67.6%

SC: subcutáneo; EV: endovenoso; RCp: respuesta patológica completa; SLE: sobrevida libre de eventos; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; SAEs: eventos adversos serios.

**Tabla 3. Ensayos clínicos identificados no incluidos en la revisión de Dent y cols.3**

Estudio	Diseño	N	Población	Tratamiento	Seguimiento	Eficacia	Seguridad
<b>Persephone</b> Earl, 2019 <sup>16</sup>	Fase III, Multicéntrico, Randomizado, Abierto, No inferioridad	4089	Cáncer de mama HER2+ temprano	Quimioterapia + Trastuzumab EV o SC, durante 6 o 12 meses.	6.1 años	*SLEnf a 4 años: 6 meses 89.4% (IC95% 87.9-90.7) 12 meses 89.8% (IC95% 88.3-91.1), 6 meses no inferior	EAs G3-4: 6 meses 19% vs 12 meses 24% (p=0.0002). Discontinuación por cardiotoxicidad: 6 meses 3% vs 12 meses 8% (p<0.0001)
<b>HannaH</b> Quartino, 2016 <sup>17</sup>	Fase III, Multicéntrico, Randomizado, Abierto, No inferioridad	595	Cáncer de mama HER2+ temprano	Quimioterapia + Trastuzumab EV o SC	20 meses	Farmacocinética. Sin relación con RCp o EAs G3-4	
<b>Sapphire</b> Woodward, 2019 <sup>18</sup>	Fase IIIb, Multicéntrico, No randomizado, Abierto	50	Cáncer de mama HER2+ metastásico.	Taxanos + Pertuzumab + Trastuzumab SC	24 meses	*PFS: 17.0 meses (IC95% 12.5 - 31.2 meses) *Control de enfermedad: 91.1% (IC95% 78.8 - 97.5)	*EAs G3-4: 64% *Discontinuación por falla cardíaca: 4%

SLEnf: sobrevida libre de enfermedad; PFS: sobrevida libre de progresión; EAs eventos adversos; RCp: respuesta patológica completa.

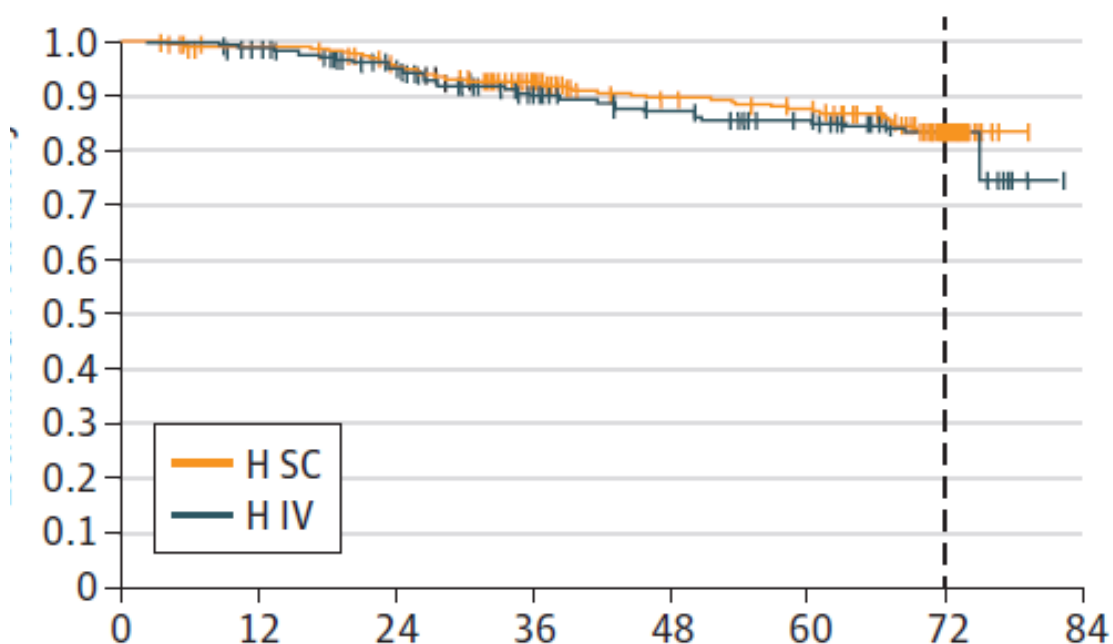
# EFICACIA

Numerosos estudios evaluaron la eficacia de trastuzumab SC, y se consideraron en todos los casos las dosis de 600mg cada tres semanas para la formulación SC, y 8mg/kg (dosis de carga) y 6mg/kg (dosis de mantenimiento) cada tres semanas para la formulación EV. El estudio HannaH evaluó la eficacia de trastuzumab SC versus EV en terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER+. <sup>19-21</sup> Este estudio abierto aleatorizó pacientes con cáncer de mama HER2+, estadio I a IIIc, y recibieron ocho ciclos de tratamiento con trastuzumab SC o EV en asociación al tratamiento quimioterápico estándar previo a la cirugía. Posteriormente continuaron el tratamiento adyuvante con trastuzumab por diez ciclos más (18 ciclos en total). Los pacientes se estratificaron en base al estadio y estatus de receptores hormonales.

Trastuzumab SC demostró ser no inferior a trastuzumab EV con cuanto a la tasa de respuesta patológica completa (RCp) (45,4 vs 40,7%), respuesta global (87,2 vs 88,8%) y tiempo a la respuesta (6,0 vs 6,0 semanas). Las pacientes incluidas también presentaron tasas similares de sobrevida libre de eventos (SLE) y sobrevida global (SG). En el análisis final, las tasas SLE a 6 años fueron de 65% en ambos grupos (HR 0,98 IC 95%: 0,74 a 1,29), y SG a 6 años 84% en ambos grupos (HR 0,94, IC 95%: 0,61 a 1,45). Aquellas pacientes que alcanzaron RCp con cualquiera de las formulaciones presentaron tasas más prolongadas de SLE y SG. <sup>19-21</sup>

**Tabla 4. Eficacia reportada por los estudios incluidos en Dent y cols.**

Desenlace evaluado	Trastuzumab SC (n=294)	Trastuzumab EV (n=297)	HR (IC 95%)
RCp	45,4%	40,7%	-
SLE a 3 años	76%	73%	0,95 (0,69-1,30)
SLE a 6 años	65%	65%	0,98 (0,74-1,29)
SG a 3 años	92%	90%	0,76 (0,44-1,32)
SG a 6 años	84%	84%	0,94 (0,61-1,45)



Sobrevida global a 6 años, trastuzumab SC vs EV, estudio HannaH.



Otros estudios fase III/IV que evaluaron la eficacia de trastuzumab SC en (neo)adyuvancia incluyen HerScin, PrefHER y SafeHER, en todos los casos con resultados similares al estudio HannaH.<sup>22-24</sup> La eficacia de trastuzumab SC también fue evaluada en enfermedad avanzada HER2+, donde el estudio MetaPHER evaluó la combinación de trastuzumab SC con pertuzumab y docetaxel EV como terapia de primera línea.<sup>25</sup> Los resultados del análisis preliminar de eficacia mostraron una tasa de respuesta de 74,1%, beneficio clínico (tasa de respuesta + tasa de enfermedad estable) de 81,1% y sobrevida libre de progresión (SLP) a 1 año de 63,1%. Dichos resultados son similares a los observados en los estudios pivotaes de trastuzumab EV (estudio Cleopatra).

## SEGURIDAD Y TOLERANCIA

El perfil de seguridad de trastuzumab ha sido ampliamente establecido en base a la extensa evidencia disponible.<sup>26</sup> La formulación SC de trastuzumab ha mostrado una toxicidad manejable y consistente con aquella observada con la formulación EV, tanto en los ensayos clínicos controlados como en estudios del mundo real. Los estudios de referencia que evaluaron la seguridad y tolerancia del tratamiento con trastuzumab SC en comparación con la forma EV fueron HannaH, PrefHER y SafeHER.<sup>19,23,24</sup>

En el estudio HannaH se evidenció una tasa de eventos adversos (EA) de cualquier grado de 97,3% con trastuzumab SC y 93,9% con trastuzumab EV. Los EA más frecuentes (presentes en más del 25% de los pacientes) fueron alopecia, náuseas, neutropenia, diarrea, astenia y fatiga, con tasas similares en ambos grupos, en la mayoría de los casos presentes principalmente durante la fase de tratamiento concomitante con quimioterapia. Los eventos adversos de grado 3/4 se presentaron en el 53,5% con trastuzumab SC y 52,3% con trastuzumab EV, siendo entre estos los más frecuentes neutropenia (29,3% vs 33,2%), leucopenia (4,0% vs 6,0%) y neutropenia febril (5,7% vs 4,4%).<sup>21</sup> Los eventos adversos que llevaron a discontinuación del tratamiento se observaron en el 5,7 y 2,7% con las formulaciones SC y EV, respectivamente. Durante el tratamiento tres pacientes en grupo de trastuzumab SC y un paciente en el grupo de trastuzumab EV fallecieron por EA (en el caso de trastuzumab SC dos de las muertes se consideraron relacionadas al tratamiento). La hipertensión arterial fue reportada con una mayor frecuencia con la forma SC (9,8% vs 4,7%). También se observó una mayor tasa de eventos adversos serios con la formulación SC (21,5% vs 14,1%), principalmente debido a un aumento en la incidencia de infecciones (8,1% vs 4,4%).<sup>21</sup>

En el análisis de seguridad a largo plazo no se observaron nuevos eventos, con un perfil de seguridad similar en ambas formulaciones con un seguimiento a seis años en el contexto de tratamiento (neo)adyuvante.

**Tabla 5. Seguridad reportada en HannaH.**

Eventos adversos	Trastuzumab SC (n=297)	Trastuzumab EV (n=298)
Cualquier grado	97,6	94,6
Grado $\geq$ 3	53,2	53,7
Eventos adversos serios	21,9	15,1
Disminuciones de FEVI (menor a 50% y descenso mayor o igual a 10% del basal)	3,8	4,2

El estudio SafeHER no describió eventos adversos no evidenciados previamente y el perfil de toxicidad observado fue similar al descrito en el estudio HannaH. Los eventos adversos más frecuentemente reportados (>20% de los pacientes) incluyeron reacciones vinculadas a la administración, fatiga, diarrea y artralgias. Los principales eventos adversos de grado 3 fueron neutropenia (4%), neutropenia febril (2%) e hipertensión (2%). Tanto los eventos adversos de grado 3/4 como los serios fueron más frecuentes en pacientes con quimioterapia concurrente.

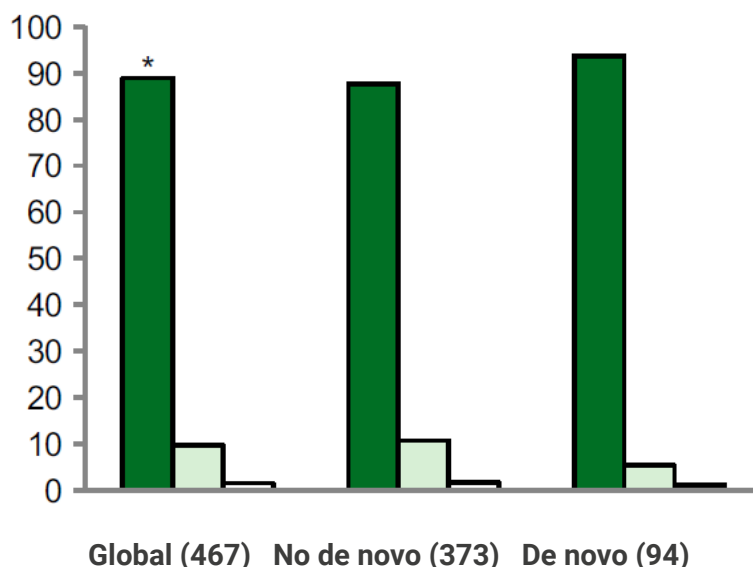
En el estudio PrefHER, la incidencia de eventos adversos fue similar si se excluyen aquellos vinculados al sitio de inyección (57,4% vs 54,0%), y las tasas de eventos adversos grado 3 y eventos adversos serios fueron similares (3,5% vs 3,3%, y 0,8% vs 0,8%, respectivamente), mientras que no se observaron eventos adversos de grado 4/5.<sup>23</sup> Las principales reacciones relacionadas a la administración incluyen rash, prurito, eritema, tos y disnea, en la mayoría de los casos corresponden a grados 1 y 2 y generalmente se resuelven sin requerir interrupciones o discontinuación del tratamiento.

En el estudio HannaH la tasa de presentación de estos EA fue de 47,8% con trastuzumab SC y 37,2% con la formulación EV, la tasa de eventos grado 3 fue menor al 2% en ambos grupos y no se observaron eventos grado 4 o 5.

En el contexto del tratamiento con trastuzumab, algunos eventos adversos son considerados de particular interés, en especial la cardiomiopatía (de precaución especial en las etiquetas europeas y americanas). Este evento incluye principalmente disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) e insuficiencia cardiaca congestiva, y se observan fundamentalmente con la administración posterior a un tratamiento con antraciclinas. La función cardiaca debe ser monitoreada antes y durante el tratamiento con trastuzumab con ecocardiograma en forma periódica. En el estudio HannaH la incidencia de eventos adversos cardiacos fue similar en ambos grupos (14,8% con trastuzumab SC vs 14,1% EV). La incidencia de disminución de FEVI definida como una caída  $\geq 10\%$  y fracción  $< 50\%$  y tasa de insuficiencia cardiaca también fueron similares (3,8% vs 4,2% y 1% vs 0,3%, respectivamente). En los estudios PrefHER y MetasPHER, los cambios entre formulaciones SC y EV no se asociaron a un aumento en eventos cardíacos.<sup>23,25</sup> SafeHER también mostró un perfil de toxicidad cardíaca consistente, siendo el principal evento adverso cardíaco la disminución de la FEVI, con una tasa de 4,5%.<sup>24</sup> H SC

## CALIDAD DE VIDA

Dos estudios evaluaron el impacto en la calidad de vida de trastuzumab SC en pacientes de la “vida real”. El estudio prospectivo no intervencional HERmione, evaluó el deterioro en el estatus global de salud con trastuzumab SC, en pacientes con cáncer de mama temprano HER2+, en contexto de (neo)adyuvancia. Se incluyeron 511, no observándose cambios en cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30, respecto al basal.<sup>27</sup> Otro estudio que valoró el impacto de trastuzumab SC, con o sin quimioterapia asociada, en pacientes con cáncer de mama HER2+ temprano y avanzado, tampoco mostró una diferencia significativa en puntuaciones de calidad de vida, en comparación con quimioterapia sin trastuzumab o trastuzumab EV.<sup>28</sup>



Preferencia de los pacientes, trastuzumab SC vs EV, vs ninguna preferencia, estudio PrefHer. \*p < 0.0001 SC vs EV

Considerando el tipo de diseño de estos estudios (observacionales y descriptivos) donde la evaluación de calidad de vida no fue el objetivo primario de los mismos, el resultado en relación a este atributo es incierto.

# CONVENIENCIA, DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Trastuzumab SC está indicado y aprobado para su utilización en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión o amplificación de HER2, tanto en monoterapia como en asociación con otros agentes terapéuticos.<sup>9</sup> Las pacientes con cáncer de mama temprano deben recibir tratamiento (neo)adyuvante por doce meses (o hasta evidencia de recurrencia de enfermedad); mientras que en pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento se extiende hasta la progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración se realiza en dosis de 600mg, cada 21 días, a través de un bolo lento de 2 a 5 minutos. A diferencia de la formulación EV, no se requieren dosis de carga ni se realizan ajustes de dosis en relación al peso. El monitoreo incluye seguimiento con ecocardiograma periódico con valoración de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, habitualmente cada 3 meses hasta completar el tratamiento. En su indicación en contexto de adyuvancia el monitoreo con ecocardiograma debe continuarse luego de completado el tratamiento, cada seis meses, por dos años.<sup>9,13</sup>

## CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

**Tabla 6: Trastuzumab SC comparado con trastuzumab EV en cáncer de mama**

Paciente o población: cáncer de mama Intervención: trastuzumab SC Comparación: trastuzumab EV						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con trastuzumab EV	Riesgo con trastuzumab SC				
Sobrevida Global seguimiento: media 71 meses	837 por 1,000	<b>818 por 1,000</b> (669 a 928)	<b>HR 0.94</b> (0.61 a 1.45)	523 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los estudios fueron diseñados como estudios de no inferioridad
Sobrevida libre de progresión seguimiento: media 71 meses	646 por 1,000	<b>639 por 1,000</b> (537 a 738)	<b>HR 0.98</b> (0.74 a 1.29)	523 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Los estudios fueron diseñados como estudios de no inferioridad

## EVIDENCIA ECONÓMICA

Rojas y cols. publicaron en 2020 un análisis de minimización de costos de la administración de trastuzumab SC versus EV en pacientes chilenas con cáncer de mama temprano HER2 positivo.<sup>29</sup> El análisis incluyó los costos médicos directos e indirectos asociados con la preparación y administración de trastuzumab (ajustados por peso corporal) y también los costos debidos a reacciones adversas graves y costos no médicos que ocurrieron durante el curso total del tratamiento de 18 ciclos. El modelo estimó que el costo total del tratamiento EV fue de USD 83.309 por paciente en comparación con USD 77.068 por paciente para tratamiento SC, siendo el costo anual por paciente del tratamiento con la formulación SC en USD 6.241 menor que para la EV. El análisis de sensibilidad reveló que los resultados fueron impulsados principalmente por el precio de cada vial de trastuzumab y el peso corporal.<sup>29</sup>

O'Brien y cols. publicaron en 2019 un análisis de minimización de costos del tratamiento con trastuzumab EV o SC en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en Irlanda.<sup>30</sup> Se realizó un estudio observacional prospectivo que registró el tiempo de trabajo del profesional sanitario activo para tareas relacionadas con trastuzumab SC y EV, mientras que los costos de pérdida de productividad para los pacientes se calcularon utilizando el método de capital humano. En promedio, el tiempo total de tiempo de trabajo del profesional sanitario activo ahorrado por ciclo de tratamiento con trastuzumab SC en relación con el ciclo de EV fue de 59,21 minutos, explicado principalmente por la reconstitución más rápida del fármaco, la ausencia de instalación/extracción del catéter intravenoso y una menor monitorización de los profesionales. A lo largo

de un curso de tratamiento completo de 17 ciclos, el tiempo promedio de trabajo del profesional sanitario activo ahorrado se acumula en 16,78 horas, con un ahorro de costos directo estimado de € 1609.99. Finalmente, la pérdida de productividad de las pacientes irlandesas que recibieron trastuzumab EV (2,15 días) fue mayor que la de trastuzumab SC (0,60 días) durante un ciclo de tratamiento completo.<sup>30</sup>

Lopez-Vivanco y cols. publicaron en 2017 un análisis de minimización de costos del tratamiento con trastuzumab EV o SC en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo en España.<sup>31</sup> Realizaron un estudio prospectivo, observacional con objetivo de estimar el tiempo y movimiento del personal sanitario en tres centros españoles. Se calculó el tiempo del personal como la suma media de los tiempos de las tareas relacionadas con trastuzumab SC y IV durante 154 administraciones (80 EV y 74 SC), y se estimaron los costos del personal basados en los sueldos españoles promedio. Para estos centros, la transición de trastuzumab IV a SC condujo a una reducción del 50% en el tiempo de del personal sanitario activo por ciclo (27,2 min [IC 95%: 21,8 a 32,6] frente a 13,2 min [IC 95%: 8,9 a 17,5]). Los costos directos estimados totales fueron € 29.432 y €28.452 para la administración EV y SC, respectivamente; representando un ahorro estimado de € 980 en un ciclo de tratamiento completo.<sup>31</sup>

## IMPACTO PRESUPUESTARIO/ESTIMACIÓN DE COSTOS

El análisis de impacto presupuestario (AIP) de la incorporación de trastuzumab subcutáneo para el tratamiento de cáncer de mama precoz y/o metastásico HER2+ se confeccionó a partir de un modelo en sistema Excel®. El resultado del AIP quedó expresado en pesos argentinos (ARS) a Diciembre 2020, con un horizonte temporal de 3 años y desde la perspectiva del sistema de salud argentino en su conjunto.<sup>32</sup>

Los elementos que se incluyeron en el modelo son población objetivo, la tasa de incidencia y de mortalidad anual, el costo monetario directo del tratamiento (medicamentos, aplicación y controles), la frecuencia de utilización de las prestaciones, y se ajustó con escenarios de participación de mercado de los fármacos en los 3 años del modelo. La población objetivo se tomó a partir de los datos obtenidos del Instituto Nacional del Cáncer<sup>7</sup>, definiendo la distribución de pacientes con cáncer de mama HER2+ en distintos estadios en nuestro país para estimar los ciclos anuales de tratamiento (Epidemiological profile of breast cancer in Argentina. Bol. Acad. Nac. Med. B.Aires ; 92(2): 300-307, jul.-dic. 2014. Meiss, R. y cols)<sup>\*\*</sup>:

<b>Casos totales por año</b>	<b>21538</b>	Casos/año Ca Mama ARG *	
Estadio I	38,20%	la mitad reciben 18 ciclos**	
Estadios II-III	50,90%	la totalidad reciben 18 ciclos**	
Estadio IV	3,20%	la totalidad reciben 24 ciclos**	
<b>HER2+</b>	<b>20,00%</b>	**	
			<b>ciclos anuales</b>
Población elegible I	823	reciben 18 ciclos	14810
Población elegible II-III	2193	reciben 18 ciclos	39466
Población elegible IV	138	reciben 18 ciclos	2481
		<b>TOTAL CICLOS</b>	<b>56757</b>

Para la estimación del costo monetario del tratamiento, se tomaron los precios de los medicamentos por su nombre comercial del catálogo Alfabetá, tomando los precios de venta al público (PVP) durante el mes de Noviembre 2020, y estimando el precio de salida de laboratorio (PSL) como el 57% del PVP.

Tabla 7: Presentaciones disponibles en Argentina.<sup>33</sup>

Nombre Comercial	Costo de Adquisición	Vía	Presentación (mg)	Dosis (mg) por Ciclo	Cantidad de viales	Costo total por Ciclo	Costo X Ciclo (PSL)
Herceptin SC	\$ 234.071	SC	600	600	1	\$ 234.071	\$ 133.421
Herceptin EV	\$ 234.071	EV	440	390	1	\$ 234.071	\$ 133.421
Kanjinti EV	\$ 164.168	EV	420	390	1	\$ 164.168	\$ 93.576
Tuzepta EV	\$ 206.059	EV	420	390	1	\$ 206.059	\$ 117.454

Se incorporaron costos adicionales de administración y seguimiento (promediados sobre valores de referencia de los tres subsectores del sistema de salud argentino) al costo por ciclo para definir el costo total de tratamiento para cada opción terapéutica. Con estos resultados se planteó el diferencial de costos para trastuzumab subcutáneo vs los comparadores intravenosos seleccionados.

Figura 1. Diferencia de costos/tratamiento/año PVP

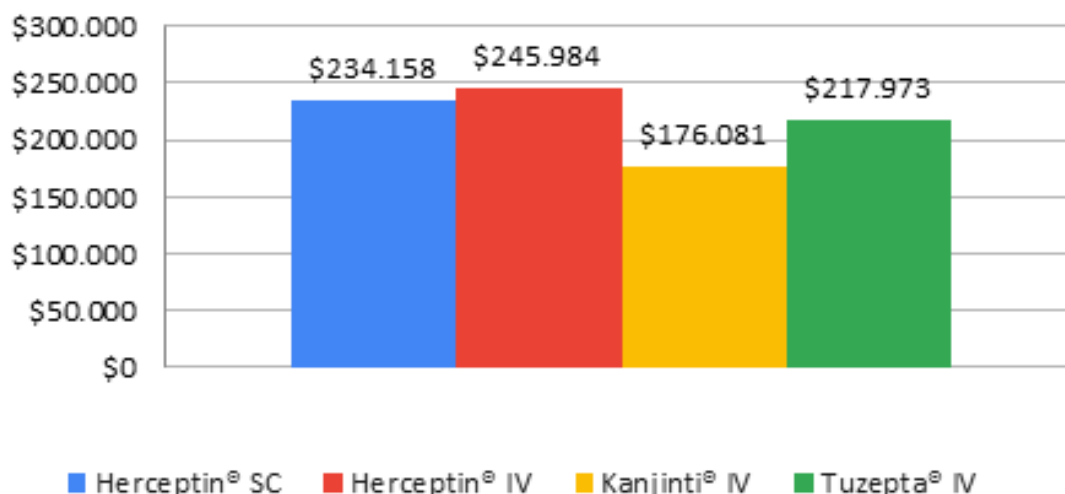


Tabla 8: Diferencia de costo con PVP

Nombre Comercial	Costo total por Tratamiento	vs Herceptin <sup>®</sup> SC	¿Qué valor necesita Herceptin <sup>®</sup> SC para igualar?	¿Cuánto debe reducir su precio?
Herceptin <sup>®</sup> SC	\$234.158			
Herceptin <sup>®</sup> EV	\$245.984	\$11.827	Herceptin <sup>®</sup> SC domina	
Kanjinti <sup>®</sup> EV	\$176.081	-\$58.077	\$175.995	-24,81%
Tuzepta <sup>®</sup> EV	\$217.973	-\$16.185	\$217.886	-6,91%

Figura 2. Diferencia de costos/tratamiento/año PSL

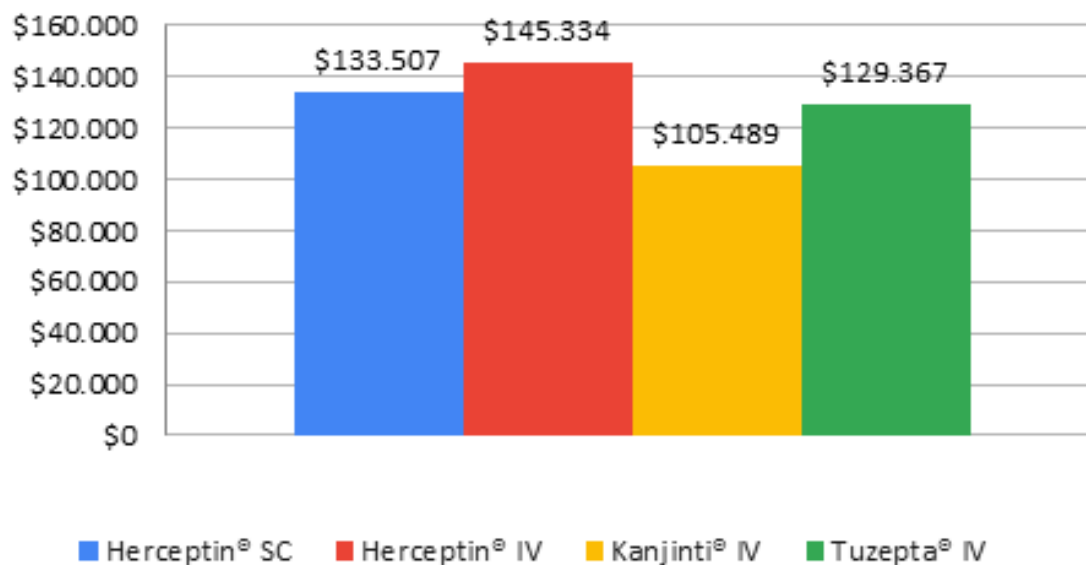


Tabla 10: Diferencia de costo con PSL

Nombre Comercial	Costo total (con PSL) por Tratamiento	vs Herceptin SC	¿qué valor necesita Herceptin SC para igualar?	¿Cuánto debe reducir su precio?
Herceptin® SC	\$133.507			
Herceptin® EV	\$145.334	\$11.827	Herceptin SC domina	
Kanjinti® EV	\$105.489	-\$28.018	\$105.402	-21,00%
Tuzepa® EV	\$129.367	-\$4.140	\$129.280	-3,10%

Como se aprecia en los datos precedentes, existen diferenciales de costo de tratamiento entre trastuzumab SC y las opciones de administración EV: el costo del tratamiento SC es menor que el trastuzumab EV original (parten del mismo valor unitario del medicamento, pero se ahorran los costos de administración), pero excede al costo de los fármacos biosimilares EV entre un 6,9 y 24,8% a PVP y entre el 3,1 al 21% a PSL.

### Análisis de Impacto Presupuestario a 3 años según escenarios

En un análisis complementario, se generaron tres escenarios tentativos a partir de supuestos de distribución de mercado para comparar el impacto presupuestario a 3 años de la incorporación de trastuzumab SC. Los datos de incidencia y mortalidad para determinar los casos adicionales por año se tomaron del reporte IARC 2020, con un ajuste del 50% para cada ciclo.<sup>89</sup>

**Tabla 11: Estimación de la cantidad de pacientes y tratamientos por año**

Estadíos	pacientes/año			tratamientos totales/año		
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3
<b>Población elegible I</b>	823	2271	3485	14810	25732	36655
<b>Población elegible II-III</b>	2193	3983	5323	39466	51520	63575
<b>Población elegible IV</b>	138	242	308	2481	3082	3683
<b>Total</b>	<b>3153</b>	<b>6496</b>	<b>9116</b>	<b>56757</b>	<b>80334</b>	<b>103912</b>

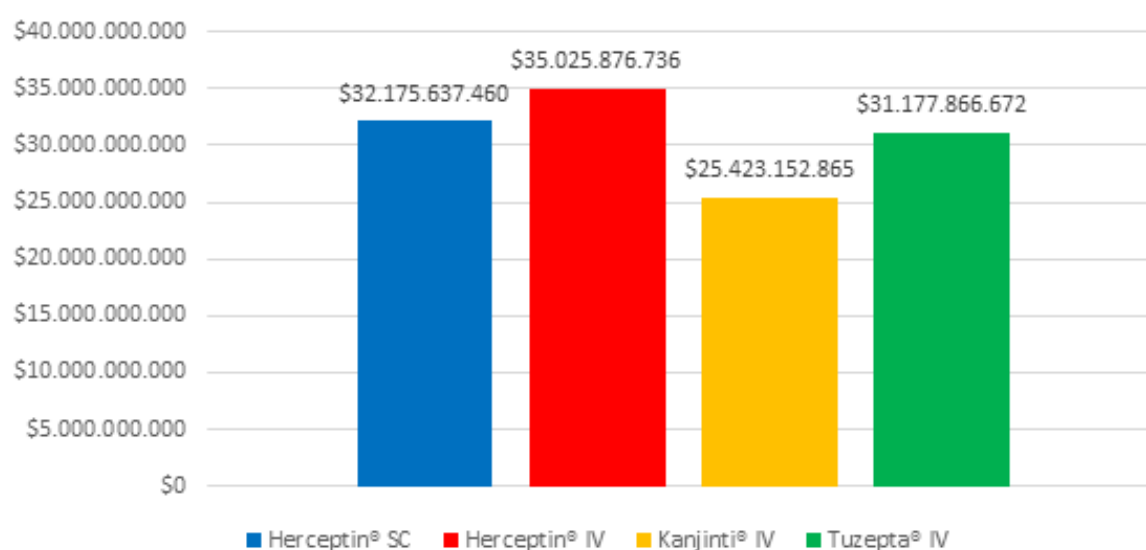
**Escenario 1: comparativa de todas las opciones al 100% de distribución de mercado**

Los siguientes datos muestran el impacto presupuestario en 3 años, expresado en pesos, comparando cada opción en una utilización tentativa del 100% para cada una. El diferencial de costos entre trastuzumab (Herceptin®) SC vs Kanjinti® EV expresa un incremento del 26,6% y del 3,2% vs Tuzepa® EV.

**Tabla 12: Análisis de impacto presupuestario para el escenario 1**

Opción	Año 1	Año 2	Año 3	Acumulado	diferencia	%
<b>Herceptin® SC</b>	\$7.577.456.678	\$10.725.212.487	\$13.872.968.295	<b>\$32.175.637.460</b>		
<b>Herceptin® EV</b>	\$8.248.696.359	\$11.675.292.245	\$15.101.888.131	<b>\$35.025.876.736</b>	-\$2.850.239.276	
<b>Kanjinti® EV</b>	\$5.987.226.817	\$8.474.384.288	\$10.961.541.760	<b>\$25.423.152.865</b>	<b>\$6.752.484.595</b>	<b>26,6%</b>
<b>Tuzepa® EV</b>	\$7.342.478.741	\$10.392.622.224	\$13.442.765.707	<b>\$31.177.866.672</b>	<b>\$997.770.787</b>	<b>3,2%</b>

**Figura 3: Análisis de impacto presupuestario para el escenario 1**





### Escenario 2: comparativa Herceptin® SC 50% / Kanjinti® EV 25% / Tuzepa® 25%

Esta distribución de mercado genera un gasto acumulado de ARS 30.238.073.810, que resulta en un 6,1% menor al uso único de Herceptin® SC, pero genera incremento del gasto 18,9% superior (+4.800 millones de pesos) vs la opción biosimilar EV más eficiente.

### Escenario 3: comparativa Herceptin® SC 33% / Kanjinti® EV 33% / Tuzepa® 33%

Esta distribución de mercado genera un gasto acumulado de ARS 29.296.296.809, que resulta en un 8,9% menor al uso único de Herceptin® SC, pero genera incremento del gasto 15,2% superior (+3.870 millones de pesos) vs la opción biosimilar EV más eficiente.

En función de estos resultados, la opción de trastuzumab SC genera ahorros en comparación a la opción de trastuzumab EV original, pero mantiene las brechas de mayor costo en la comparativa con las opciones de fármacos biosimilares EV disponibles en el país en distintos escenarios de distribución de mercado. En el contexto de una patología con el nivel prevalencia e incidencia del cáncer de mama, los costos acumulados por ciclos de tratamiento aún en el escenario más conservador (utilización del 33%) en el modelo a tres años representan un importante impacto en el gasto del sistema de salud argentino (0,11% del presupuesto total), el cual podría reducirse de un 3% a un 26% con el uso de los biosimilares alternativos.

## RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA

### Guías de Práctica Clínica

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*), la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*), Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, su siglas del inglés *American Society of Clinical Oncology*), el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*), y el Instituto Nacional de Cáncer recomiendan el tratamiento con trastuzumab EV en las indicaciones evaluadas, aunque ninguna de las guías de práctica clínica relevadas recomienda expresamente la formulación SC de trastuzumab.<sup>2,6,10,11,34-36</sup> Sin embargo, en el contexto de la pandemia COVID-19, NICE sugirió como alternativa la utilización de vía SC como estrategia adicional para reducir el riesgo de exposición de los pacientes al contagio (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng161/chapter/4-Modifications-to-usual-service>).

### Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

NICE publicó en 2013 un informe de Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) con el objetivo de evaluar el trastuzumab subcutáneo en estadio temprano y metastásico cáncer de mama HER2+.<sup>4</sup> La evaluación concluyó en la formulación SC no se consideró apropiada para ese país y para ese momento no estaba planificado su evaluación dentro de ningún otro programa de tratamiento. Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, su sigla del inglés *Scottish Medicines Consortium*) publicó un informe en 2013 aceptó la cobertura de trastuzumab SC solamente en las indicaciones aprobadas para la formulación EV, excluyendo su uso en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo, no tratadas previamente con trastuzumab.<sup>37</sup>

### Políticas de cobertura

En Argentina el Ministerio de Salud de la Nación a través del Plan Médico Obligatorio no menciona la cobertura de trastuzumab SC, mientras que la Superintendencia de Servicios de Salud a través del Sistema Único de Reintegro brinda cobertura para ambas vías de administración en las indicaciones evaluadas.<sup>38,39</sup>

Para los países Latinoamérica relevados, Brasil, Chile y Colombia mencionan al tratamiento con trastuzumab pero no especifican la vía de administración a cubrir, mientras que Colombia, México y Uruguay dan cobertura a todas las formulaciones.<sup>40-44</sup> Dentro de los países de altos ingresos relevados Alemania, Australia, Canadá, Francia y Reino Unido brindan cobertura para trastuzumab en ambas presentaciones en las indicaciones evaluadas.<sup>4,34,45-48</sup>



# APORTES DE LA SOCIEDAD CIVIL Y CIENTÍFICA

Con el objeto de reunir todas los enfoques posibles y ordenar sus aportes de manera sistematizada, diferentes actores de la sociedad civil y científica fueron convocados desde la Coordinación General de la CONETEC para su participación en el proceso de evaluación, tanto para brindar información a los grupos de Trabajo como a través de mecanismos concretos de participación (formularios web, exposición y/o votación en reuniones de Mesa Técnica) de acuerdo a lo descrito en los puntos 4.7 y 4.8 del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1).

## PARTICIPACIÓN DE LOS PACIENTES

Para esta instancia se pusieron a disposición 4 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario web de acceso abierto y directo (disponible en la página web CONETEC)
- B. Formulario específico (enviado al listado de asociaciones de pacientes)
- C. Exposición de pacientes expertos (sobre su experiencia personal y visión particular ante los representantes de la Mesa Técnica).
- D. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (2 votos)

No se recibieron formularios respondidos en el sitio web ni de las asociaciones, pero se contó con la experiencia de una paciente experta que relató su experiencia con la patología y distintos tratamientos a lo largo de su enfermedad ante la Mesa Técnica. Finalmente, los representantes de pacientes participaron en la votación del Marco de Valor.

## PARTICIPACIÓN DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

A continuación, se describen los aportes recibidos mediante el formulario A por parte de la Sociedad Argentina de Mastología:

- En relación a los pacientes, se resaltó que el diagnóstico de cáncer a pesar de los innumerables avances en todos los aspectos sobre la enfermedad, genera incertidumbre y temor: en ese contexto, después del diagnóstico los pacientes esperan recibir el mejor tratamiento y quieren que se les brinde la posibilidad de lograrlo en tiempo y forma.
- El Trastuzumab SC ha significado un verdadero avance en la aplicación para los pacientes en todos los aspectos. Reducción de tiempo a algunos minutos recordar que la dosis de carga del Trastuzumab EV (primera aplicación = 90 minutos y 60- 30 minutos las sucesivas) sin necesidad de colocación de una vía EV. Se citan estudios como el PrefHer o HannaH que evidenciaron una preferencia del 91.5% por la vía SC por parte de los pacientes.
- FDA autorizó en el 2020 en aplicación SC la combinación de Trastuzumab y Pertuzumab (ambos con la tecnología hialuronidasa humana recombinante) en 1 vial monodosis. El tratamiento puede ser administrado por un profesional de la salud en un centro de tratamiento o en el hogar del paciente
- La aprobación de la nueva terapia combinada se basa en los resultados de un estudio clínico fase 3 de no inferioridad (FeDeriCa) en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 +. Sin embargo, las reacciones relacionadas con la administración fueron mayores con la inyección combinada SC.

- El estudio de fase 2 PHranceSCa mostró que el 85% de los pacientes que recibieron tratamiento para el cáncer de mama HER2 + prefirieron el tratamiento SC debido al menor tiempo en la clínica y la administración del tratamiento más cómoda.
- Se cita que los costos en nuestro medio no tienen diferencias entre el Herceptin SC y EV, siendo dos drogas originales. El costo de una tecnología para un tratamiento oncológico que demuestre eficacia y seguridad no debe ser una limitante, y debe ser accesible de acuerdo al concepto de equidad.
- Por último, expresan que todas las pacientes con cáncer de mama Her2+ deben recibir el mejor tratamiento, para prolongar la sobrevida libre de enfermedad y/o la sobrevida total, existiendo amplia información al respecto sobre el trastuzumab, referida en las guías de tratamiento americanas y europeas.

Finalmente, para los ítems B y C participaron miembros de la Asociación Argentina de Oncología Clínica.

## PARTICIPACIÓN DE ÁREAS ESPECÍFICAS DEL MINISTERIO DE SALUD

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Formulario específico (enviado al listado de sociedades científicas)
- B. Discusión en las reuniones de Mesa Técnica
- C. Votación en el marco de Valor de la Mesa Técnica (1 voto)

A continuación, se describen los aportes recibidos en el formulario A por parte del Instituto Nacional del Cáncer (INC):

- En relación a la experiencia de los pacientes, se resaltó el temor a la recidiva en aquellos pacientes en adyuvancia, y se comentó que la administración subcutánea podría ser un factor de mayor comodidad posológica.
- Es indudable que el uso de trastuzumab modificó sensiblemente la evolución de las personas con cáncer de mama HER2+, con reducción en la probabilidad de recurrencia y mortalidad. La opción entre el uso EV y SC debe estar centrado en la preferencia del paciente (dolor en sitio de aplicación SC vs. adecuados accesos venosos periféricos vs. catéteres venoso centrales). En términos de seguridad sistémica es similar entre ambas formulaciones, sin embargo, puede verse afectada la seguridad en términos de reacciones locales por la aplicación SC vs. catéter central o accesos venosos periféricos en el desarrollo de dolor e infecciones. Esto puede estar relacionado no solamente a la formulación per se sino al personal encargado de su preparación y aplicación.
- De la formulación SC se beneficiarían aquellas personas que no cuenten con accesos venosos periféricos adecuados (situación frecuente en personas operadas de cáncer de mama y uso de quimioterapia adyuvante) y aquellas con dificultad para poder obtener de manera segura y en tiempo adecuado catéter venoso central en caso de no tener acceso venoso periférico.
- La evidencia científica indica que la formulación SC no fue diferente en términos tanto de eficacia como seguridad. (Jackisch C y col. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 May 1;5(5):e190339. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0339. Epub 2019 May 9.).
- Las guías de práctica clínica ampliamente utilizadas por la comunidad de oncólogos son las desarrolladas por la NCCN y la asociación europea de oncología médica (ESMO). Las mismas no contemplan al momento de realizar sus recomendaciones costos, aceptabilidad o equidad.
- Con respecto a otras tecnologías en desarrollo, cabe mencionar que en ciertos subgrupos de pacientes con cáncer de mama HER2+ definidas como de “alto riesgo de recaída”

se sugiere agregar al Trastuzumab otro agente antiHER2+ (Pertuzumab). Existen formulaciones SC combinadas de estos agentes que están aprobadas actualmente por agencias regulatorias internacionales ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761170s000lbl.pdf)) siendo posible que en un tiempo estén disponibles en Argentina.

- El costo siempre es importante. En este caso cabe considerar más allá del costo directo de la medicación y/o ampollas necesarias. Por un lado, la dosis fija de la formulación SC implica que no hay sobrante de medicación y por lo tanto su uso no incluye un desperdicio de la misma. También la formulación SC tiene menor complejidad y costos en la aplicación. La dosis EV como está relacionada al peso del paciente, de manera frecuente existe sobrante de medicación ya que no puede ser almacenada una vez abierta hasta la próxima aplicación, con el descarte de la misma.

## PARTICIPACIÓN DE LA INDUSTRIA

Para esta instancia se pusieron a disposición 3 (tres) modelos de participación:

- A. Exposición de evidencias y análisis económicos ante los representantes de la Mesa Técnica
- B. Colaboración voluntaria con información requerida por los Grupos de Trabajo.
- C. Envío de información complementaria a representantes de la Mesa Técnica.

Mediante gestiones coordinadas a través de la Dirección Médica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe) se generó la participación de las exposiciones ante la Mesa Técnica (24 de noviembre 2020) para los representantes del laboratorio Roche, en relación a datos de evidencia clínica y aspectos económicos. Se solicitó a los expositores el envío de las presentaciones y material adicional para su distribución a los miembros de la Mesa Técnica, así como el contacto con el Grupo de Trabajo.

# CONCLUSIONES

El tratamiento con trastuzumab ha demostrado claros resultados en indicadores clínicos relevantes para combatir el cáncer de mama metastásico y precoz, en combinación con otros esquemas terapéuticos. La evidencia evaluada permite además establecer que trastuzumab SC es una formulación que presenta los mismos beneficios que la forma EV en relación a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad para el tratamiento del cáncer de mama temprano y avanzado.

La formulación presenta un costo adicional de impacto considerable respecto al uso de fármacos biosimilares de trastuzumab utilizados en el país, aunque la vía de administración ofrecería beneficios en cuanto a la comodidad y facilidad de aplicación.

## PROCESO FINAL DE EVALUACIÓN

De acuerdo a los considerandos del Manual Operativo de Estructura y Funcionamiento (Documento Técnico N° 1), a partir de los datos preliminares expuestos en el informe, se dio participación a la Mesa Técnica y a la Mesa de Recomendaciones de manera sucesiva para la conformación del resultado final de la evaluación.

### MESA TÉCNICA

Conformada por 13 (trece) representantes de diferentes espacios, su objetivo es acercar todas las perspectivas técnicas necesarias para el correcto consenso e integración del Marco de Valor.

Esta instancia tuvo como funciones participar en reuniones de presentación de resultados del Grupo de Trabajo, así como presentaciones de pacientes y la industria, emitiendo en base a dichos informes la votación sobre los criterios del Marco de Valor, generando una justificación explícita avalando la opción elegida.

### CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Utilizando la metodología GRADE, la Mesa Técnica clasificó a la calidad de evidencia al comparar trastuzumab SC con trastuzumab EV respecto a la sobrevida global o sobrevida libre de eventos o eventos adversos como ALTA, no siendo inferior la presentación SC en relación a la presentación EV.

### MAGNITUD DEL BENEFICIO

Para la comparación entre trastuzumab SC frente a las alternativas de tratamiento en la indicación evaluada, se utilizó la clasificación propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Alemania). La Mesa Técnica clasificó la magnitud del beneficio como INSIGNIFICANTE en comparación con la formulación endovenosa a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo, no siendo diferente el beneficio observado con ambas presentaciones. El mismo resultado se definió en relación al riesgo de eventos adversos.

### IMPACTO ECONÓMICO

El análisis de impacto presupuestario a partir de asumir la misma eficacia y efectos adversos entre la comparación de las dos formulaciones EV y SC, encontró que la formulación SC dominaría a la formulación EV del mismo productor, ya que ante el mismo beneficio clínico ofrece prestaciones de mayor comodidad y manejo por el mismo costo. Al tomar en cuenta la comparación con los dos biosimilares de trastuzumab disponibles actualmente en Argentina, el uso de trastuzumab SC produce un incremento de entre \$16.000 y \$58.000 pesos argentinos por cada ciclo de utilización, dependiendo de cual biosimilar se compara, aunque obteniéndose un beneficio en relación a la cantidad de tiempo que las pacientes permanecen en

la institución de salud para su aplicación y la mejor en la calidad de vida asociado a un aumento en la comodidad de la misma. Extrapolándose este costo a la cantidad de mujeres potenciales con cáncer de mama HER2 + en Argentina con indicación de utilizar trastuzumab, se estima un costo adicional de entre 920 y 3.300 millones de pesos por año (entre un 10% - 30% de incremento en el gasto).

En base a estos resultados, la Mesa Técnica clasificó la certeza de la evaluación económica como ALTA, con generación de un gasto de EXTENSO para la incorporación de trastuzumab SC. Como conclusión, la evaluación económica FAVORECE PROBABLEMENTE AL COMPARADOR (trastuzumab biosimilar EV).

### IMPACTO EN LA EQUIDAD

Para este dominio, la Mesa Técnica concluyó que la incorporación de trastuzumab SC frente a sus comparadores tiene un IMPACTO NEUTRO en la equidad, a partir de la evidencia evaluada y las percepciones de cada representante en función de las características de este atributo.

### IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Teniendo en cuenta la metas del desarrollo sustentable 2030 aprobadas por la Organización de la Naciones Unidas (ONU) en 2015 y las políticas sustantivas del Ministerio de Salud de la Nación de la Argentina referidas a reducción de mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento de las mismas, podría asumirse que la implementación de la tecnología evaluada probablemente colabore con alcanzar dichas metas, siendo probable que interfiera con la implementación y desarrollo de otras metas o políticas del Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Por lo expuesto, la Mesa Técnica consideró la cobertura del fármaco en esta indicación en el país con IMPACTO PROBABLEMENTE NEGATIVO EN LA SALUD PÚBLICA frente a sus comparadores activos.

En base la información evaluada, se recibieron las votaciones de los 13 representantes para la tecnología en evaluación. Los resultados de la comparativa en relación a la tecnología evaluada y su comparador se muestran a continuación:

<b>ATRIBUTOS DEL MARCO DE VALOR</b>	<b>TRASTUZUMAB SC VS BIOSIMILAR IV</b>
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	<b>ALTA</b>
MAGNITUD DEL BENEFICIO	<b>INSIGNIFICANTE</b>
MAGNITUD DEL RIESGO	<b>INSIGNIFICANTE</b>
IMPACTO RELACIÓN GASTO / AHORRO	<b>GASTO EXTENSO</b>
IMPACTO ECONÓMICO INTERVENCIÓN VS COMPARADOR	<b>PROBABLEMENTE COMPARADOR</b>
CERTEZA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA	<b>ALTA</b>
IMPACTO EN LA EQUIDAD	<b>SIN IMPACTO</b>
IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA	<b>PROBABLEMENTE NEGATIVO</b>

## MESA DE RECOMENDACIONES

Este espacio tiene como función la votación de una recomendación respecto al marco posible de cobertura de la tecnología evaluada. Por dicho motivo, convoca a la participación de financiadores clave del sistema de salud, con peso de representatividad en función de número de afiliados bajo cobertura. Las recomendaciones generadas se efectivizan mediante un proceso de votación final.

Para poder cumplir con sus funciones, la Mesa de Recomendaciones evaluó la presentación del Grupo de Trabajo la votación del Marco de Valor realizado por la Mesa Técnica, que suma en su proceso de elaboración las consideraciones de los pacientes, datos específicos aportados por los productores de tecnología y opiniones de las sociedades científicas. Sobre este reporte se realizó una votación para una recomendación final no vinculante.

### RECOMENDACIÓN:

Existe alto nivel de evidencia que demuestra que el uso de trastuzumab subcutáneo original para el tratamiento de carcinoma de mama HER2 neu+ no presenta mayores beneficios ni tampoco riesgos en comparación con el uso de trastuzumab intravenoso biosimilar. Con un nivel de certeza alta para las evaluaciones económicas, este análisis favorece al uso del trastuzumab EV biosimilar, dado el extenso gasto que implica la incorporación de trastuzumab SC original a los precios corrientes. La tecnología, al momento de la evaluación económica realizada para este informe, implicaría incrementar sensiblemente los umbrales de gasto sanitario de referencia considerados por la CONETEC:

- incrementaría 6,1 veces el límite de aumento porcentual de gasto sanitario global (0,015%) del país disponible para incorporación de innovación tecnológica
- incluir su cobertura en un escenario aún conservador sería equivalente a dejar de cubrir el gasto anual en salud de 50.261 personas, o bien necesitando incorporar 50.261 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir servicios para cubrir la incorporación de esta tecnología
- a nivel individual, cubrir el tratamiento anual de 1 paciente equivale a dejar de cubrir el gasto en salud anual de 52 personas o requerir la incorporación de 52 personas que aporten su gasto anual en salud, pero sin consumir ningún servicio
- financiar su incorporación resulta equivalente a la cobertura de 16.434 haberes mínimos jubilatorios anuales

Completando el análisis del marco de valor, el uso de trastuzumab SC original tendría un impacto neutro en la equidad y probablemente negativo para la salud pública.

Por lo tanto, en el contexto actual y ante la existencia de biosimilares de uso alternativo y comparable en cuanto a resultados clínicos relevantes, se recomienda NO CUBRIR la tecnología en evaluación.

## CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

Durante el proceso de consulta pública dispuesto por la CONETEC, se recibieron aportes de la cámara de productores de tecnología farmacéutica, de laboratorios productores de las tecnologías y de especialistas en Oncología independientes, en relación a temáticas como la consideración de la evidencia, las conclusiones de la Mesa Técnica, y sugerencias de ajustes en los parámetros y el formato de presentación de los datos en la evaluación económica.

Las solicitudes fueron evaluadas en consulta metodológica con el Grupo de Trabajo e incorporadas las aclaraciones correspondientes y/o modificaciones específicas al presente informe final.



# REFERENCIAS

1. Schott A, Hayes D, Vora S. UpToDate. Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Published 2020. Accessed December 30, 2020.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
3. Dent S, Ammendolea C, Christofides A, et al. A multidisciplinary perspective on the subcutaneous administration of trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Curr Oncol*. 2019;26(1):e70-e80. doi:10.3747/co.26.4220
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and metastatic HER2-positive breast cancer: subcutaneous trastuzumab. <https://www.nice.org.uk/advice/esnm13/chapter/Overview>. Published 2013. Accessed December 30, 2020.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21551>
6. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013. doi:10.1200/JCO.2013.50.9984
7. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Estadísticas - Incidencia. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
9. IBM Micromedex solutions. Trastuzumab. [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Published 2020. Accessed December 30, 2020.
10. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(26):2736-2740. doi:10.1200/JCO.2018.79.2697
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#breast](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#breast). Published 2020. Accessed December 30, 2020.
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 9548/15. [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Noviembre\\_2015/Dispo\\_9548-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2015/Dispo_9548-15.pdf). Published 2015. Accessed December 30, 2020.
13. U.S Food and Drug Administration. Herceptin Hylecta. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761106>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
14. European Medicines Agency (EMA). Herceptin 150 mg powder for infusion and 600 mg solution for injection in vial: summary of product characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_en.pdf). Published 2019. Accessed December 30, 2020.
15. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Umbral de costo efectividad para la evaluación de tecnologías sanitarias. <https://www.argentina.gob.ar/banco-de-recursos-para-investigar/umbral-de-coste-efectividad-para-la-evaluacion-de-tecnologias>. Published 2021. Accessed February 4, 2020.
16. Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10191):2599-2612. doi:10.1016/S0140-6736(19)30650-6
17. Quartino AL, Hillenbach C, Li J, et al. Population pharmacokinetic and exposure–response analysis for

- trastuzumab administered using a subcutaneous “manual syringe” injection or intravenously in women with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;77(1):77-88. doi:10.1007/s00280-015-2922-5
18. Woodward N, De Boer RH, Redfern A, et al. Results From the First Multicenter, Open-label, Phase IIIb Study Investigating the Combination of Pertuzumab With Subcutaneous Trastuzumab and a Taxane in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer (SAPPHIRE). *Clin Breast Cancer.* 2019;19(3):216-224. doi:10.1016/j.clbc.2019.02.008
  19. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869-878. doi:10.1016/S1470-2045(12)70329-7
  20. Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, et al. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *Eur J Cancer.* 2016;62:62-75. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.087
  21. Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, et al. Subcutaneous vs Intravenous Trastuzumab for Patients With ERBB2-Positive Early Breast Cancer: Final Analysis of the HannaH Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):e190339. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0339
  22. Lüdtke-Heckenkamp K, Kümmel S, Ruf-Dördelmann A, et al. Second interim analysis of HerSCin, a German non-interventional study of subcutaneous trastuzumab for HER2-positive early breast cancer in routine clinical practice. *Ann Oncol.* 2017;28:v53-v54. doi:10.1093/annonc/mdx362.028
  23. Pivot X, Verma S, Fallowfield L, et al. Efficacy and safety of subcutaneous trastuzumab and intravenous trastuzumab as part of adjuvant therapy for HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the randomised, two-cohort PrefHer study. *Eur J Cancer.* 2017;86:82-90. doi:10.1016/j.ejca.2017.08.019
  24. Gligorov J, Ataseven B, Verrill M, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab for the adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: SafeHer phase III study's primary analysis of 2573 patients. *Eur J Cancer.* 2017;82:237-246. doi:10.1016/j.ejca.2017.05.010
  25. Kummel S, Tondini C, Abraham J, Al E. Subcutaneous trastuzumab (H SC) with intravenous pertuzumab (P IV) and docetaxel (D IV) in HER2-positive advanced breast cancer (BC): Meta-PHER second interim analysis [abstract no. 323P]. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 8):viii103.
  26. Mazzotta M, Krasniqi E, Barchiesi G, et al. Long-Term Safety and Real-World Effectiveness of Trastuzumab in Breast Cancer. *J Clin Med.* 2019;8(2):254. doi:10.3390/jcm8020254
  27. Jacquin J-P, Uwer L, Savignoni A, et al. Safety profile of subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer: The French HERmione non-interventional prospective study. *Breast.* 2020;49:1-7. doi:10.1016/j.breast.2019.10.002
  28. Syrios J, Pappa E, Volakakis N, et al. Real-World Data on Health-Related Quality of Life Assessment in Patients With Breast Cancer Receiving Subcutaneous Trastuzumab. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 2018;12:1178223418758031. doi:10.1177/1178223418758031
  29. Rojas L, Muñiz S, Medina L, et al. Cost-minimization analysis of subcutaneous versus intravenous trastuzumab administration in Chilean patients with HER2-positive early breast cancer. *PLoS One.* 2020;15(2):e0227961. doi:10.1371/journal.pone.0227961
  30. O'Brien GL, O'Mahony C, Cooke K, et al. Cost Minimization Analysis of Intravenous or Subcutaneous Trastuzumab Treatment in Patients With HER2-Positive Breast Cancer in Ireland. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(3):e440-e451. doi:10.1016/j.clbc.2019.01.011
  31. Lopez-Vivanco G, Salvador J, Diez R, et al. Cost minimization analysis of treatment with intravenous or subcutaneous trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer in Spain. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2017;19(12):1454-1461. doi:10.1007/s12094-017-1684-4
  32. Banco Nación. Cambio de divisas. <https://www.bna.com.ar/Personas>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
  33. Kairos web. Trastuzumab. <https://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=4220>. Published 2020.



Accessed December 30, 2020.

34. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer overview. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
35. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
36. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Drogas de alto costo en el tratamiento del cáncer de mama metastásico: recomendaciones basadas en evidencia. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/07/1006117/drogas-de-alto-costo-en-el-tratamiento-del-cancer-de-mama.pdf>. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
37. Scottish Medicines Consortium (SMC). trastuzumab, 600mg/5mL solution for injection (Herceptin®) SMC No. (928/13). [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2434/trastuzumab\\_herceptin\\_final\\_december\\_2013\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2434/trastuzumab_herceptin_final_december_2013_for_website.pdf). Published 2013. Accessed December 30, 2020.
38. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Resolución 37/2019. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/200079/20190114>. Published 2019. Accessed December 30, 2020.
39. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-310-2004-94218>. Published 2004. Accessed December 30, 2020.
40. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Trastuzumab. <http://conitec.gov.br/tecnologias-incorporadas-ampliam-acesso-das-mulheres-a-assistencia>. Published 2018. Accessed December 30, 2020.
41. Ministerio de Salud de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Trastuzumab. <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadomedicamentos.aspx?value=H4sIAAAAAAAAAEAGNgZGB-g%2BA8EIBoE2EAMheT8IMz0fFsjlwsDtaTS4sLS1JRE25KixOKS0qrS3MQkbgDYN4DvOAAAAA%3D%3D>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
42. Ministerio de salud de Chile. Problema de Salud AUGÉ N°8 Cáncer de mama. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/cancer-de-mama/recomendaciones-grade/>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
43. Fondo Nacional de Recursos. Trastuzumab. [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). Published 2020. Accessed December 30, 2020.
44. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION\\_2017\\_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf). Published 2017. Accessed December 30, 2020.
45. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva de medicamento/Anexo XII: Trastuzumab. <https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=trastuzumab>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
46. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Trastuzumab. <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10682F-10743K-10798H-10803N-10811B-10817H>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report. Trastuzumab. <https://www.cadth.ca/search?keywords=trastuzumab>. Published 2020. Accessed December 30, 2020.
48. Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer de mama. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein](https://www.has-sante.fr/jcms/c_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein). Published 2020. Accessed December 30, 2020.

[www.argentina.gob.ar/salud](http://www.argentina.gob.ar/salud)