

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

**Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)**

**Título**

Asociación Trastuzumab + Emtansine (T-DM1) para tratamiento del cáncer de mama Her-2 positivo en estadio metastásico, refractario a quimioterapia de primeras líneas incluyendo Trastuzumab y un Taxano

**Autores**

Santiago Hasdeu, Coordinador Comité Provincial de Biotecnología de Neuquén, [hasdeusanti@gmail.com](mailto:hasdeusanti@gmail.com)  
Ernesto Ruiz, Comité Provincial de Biotecnología de Neuquén  
Laura Lamfre, Comité Provincial de Biotecnología de Neuquén  
Luis Justo, Área Bioética Subsecretaría de Salud de Neuquén

**Colaboradores**

Dra. Adriana Novoa, Referente de la Red Provincial de Rastreo de Cáncer de Mama de Neuquén

**Conflictos de interés**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés. Se anexan planillas.  
Un investigador invitado a participar del informe de evaluación manifestó un conflicto de interés por contar con un familiar con cáncer de mama. El mismo prefirió no participar de la realización del informe.

**Fecha de realización**

Enero-Febrero 2014

**Fecha de última actualización**

Febrero 2014

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

**Resumen ejecutivo**

Tecnología:

Indicaciones:

Características de la tecnología:

Pregunta:

Búsqueda y análisis de la evidencia científica:

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:

Recomendaciones:

Intervención no recomendada

Fuerza de las recomendaciones: débil (evidencia de eficacia y seguridad surge de un único estudio de fase III, no hay estudios de costo-efectividad realizados en nuestro país pero las estimaciones lo muestran probablemente no costo-efectivo)

## Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén

### Contexto

#### Solicitud y primera evaluación:

En enero de 2014 se recibe en el Comité Provincial de Medicamentos y Biotecnología un pedido de incorporación de la asociación Trastuzumab + Emtansine (T-DM1) para una paciente con cáncer de mama Her-2 positivo que progresó pese a recibir tratamiento quimioterápico con antraciclinas y vinorelbine. Se diagnosticaron metástasis pulmonares por lo que recibió docetaxel y Trastuzumab presentando progresión y toxicidad. El servicio de oncología solicita Lapatinib + Capecitabine al Comité de Medicamentos del Hospital Provincial Neuquén. El mismo rechaza la incorporación de Lapatinib en base a un informe de ETS donde se concluía que en los estudios controlados y randomizados publicados no se demuestra que el Lapatinib modifique la sobrevida global de las pacientes con éstas características (Informe de ETS Lapatinib Comité de Medicamentos, Neuquén 2011). La paciente comienza a recibir Capecitabine y su oncólogo solicita T-DM1 (asociación de Trastuzumab + Emtansine). El Comité de Medicamentos del HPN rechaza inicialmente la incorporación en base a un desfavorable perfil de costo-beneficio y solicita la evaluación por el Comité Provincial.

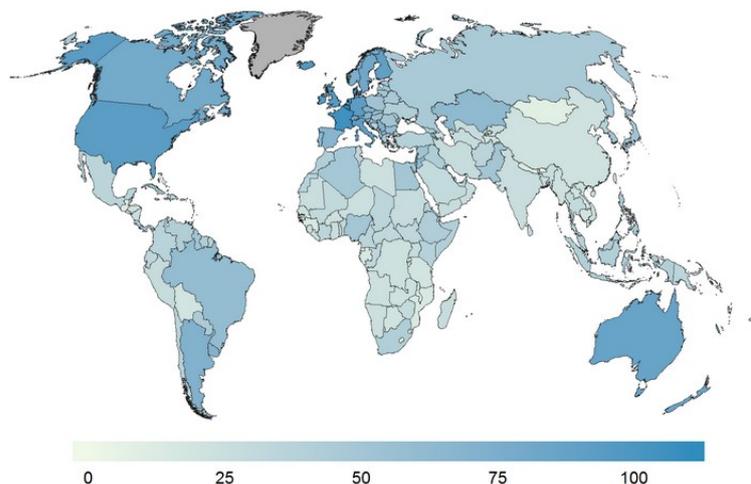
#### Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Neuquén:

En el subsector público de salud de Neuquén los medicamentos que son cubiertos en forma gratuita para la población son evaluados por un comité multidisciplinario que realiza la evaluación de tecnología sanitaria. Siguiendo los lineamientos de la OMS se tiene en cuenta la eficacia, efectividad, seguridad, calidad, y la evaluación económica de cada medicamento antes de su incorporación al Formulario Terapéutico Provincial. El impacto organizativo, el impacto en la equidad y la accesibilidad, así como otros aspectos bioéticos son evaluados.

#### Información Epidemiológica:

A nivel mundial el cáncer de mama es el principal cáncer y la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. Con algunas diferencias entre países, la Argentina presenta una elevada incidencia de cáncer de mama. La incidencia de éste tipo de cáncer a nivel mundial se ilustra en el siguiente gráfico:

Estimación de la Incidencia de Cáncer de Mama a nivel Mundial en 2012.



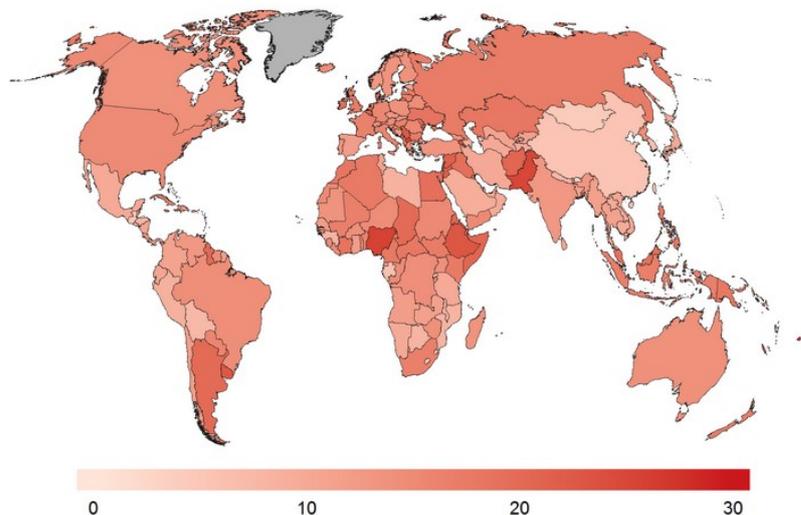
Fuente: Globocan [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)

Tasas estandarizadas ajustadas por 100,000 habitantes

La mortalidad por cáncer es elevada, presentándose también diferencias regionales y entre países de las mismas regiones. En el siguiente gráfico se ilustra la mortalidad por países por cáncer de mama:

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

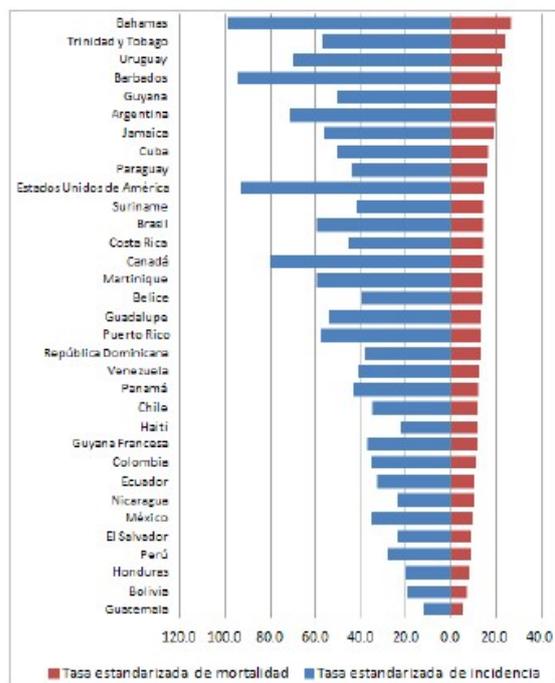
Estimación de la Mortalidad de Cáncer de Mama a nivel Mundial en 2012.



Fuente: Globocan [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)  
Tasas estandarizadas ajustadas por 100,000 habitantes

En el siguiente gráfico se observa que Argentina presenta una de las más altas tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad por cáncer de mama de la región de Latinoamérica y el Caribe.

**Tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad de  
cáncer de mama por 100.000 mujeres, 2012**

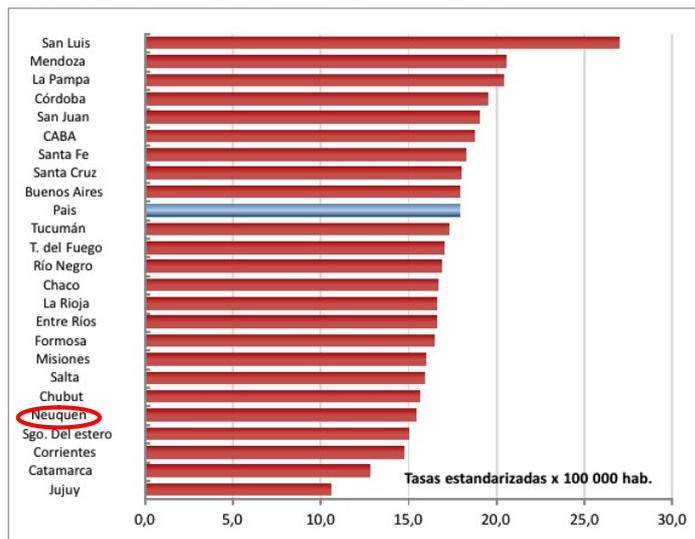


Fuente: GLOBOCAN 2012 (IARC), disponible en <http://globocan.iarc.fr/>. The World Bank Group 2014 Indicators; available from: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>

A nivel Nacional se observan diferencias entre las jurisdicciones. Para traducir el verdadero riesgo de morir por cáncer de mama, debe realizarse un ajuste por la estructura poblacional de cada jurisdicción (ya que hay jurisdicciones con mayor población añosa, que es la que presenta un mayor riesgo). Al realizar éste ajuste se observa la situación comparativa de las distintas provincias y del promedio nacional en el siguiente gráfico:

## Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén

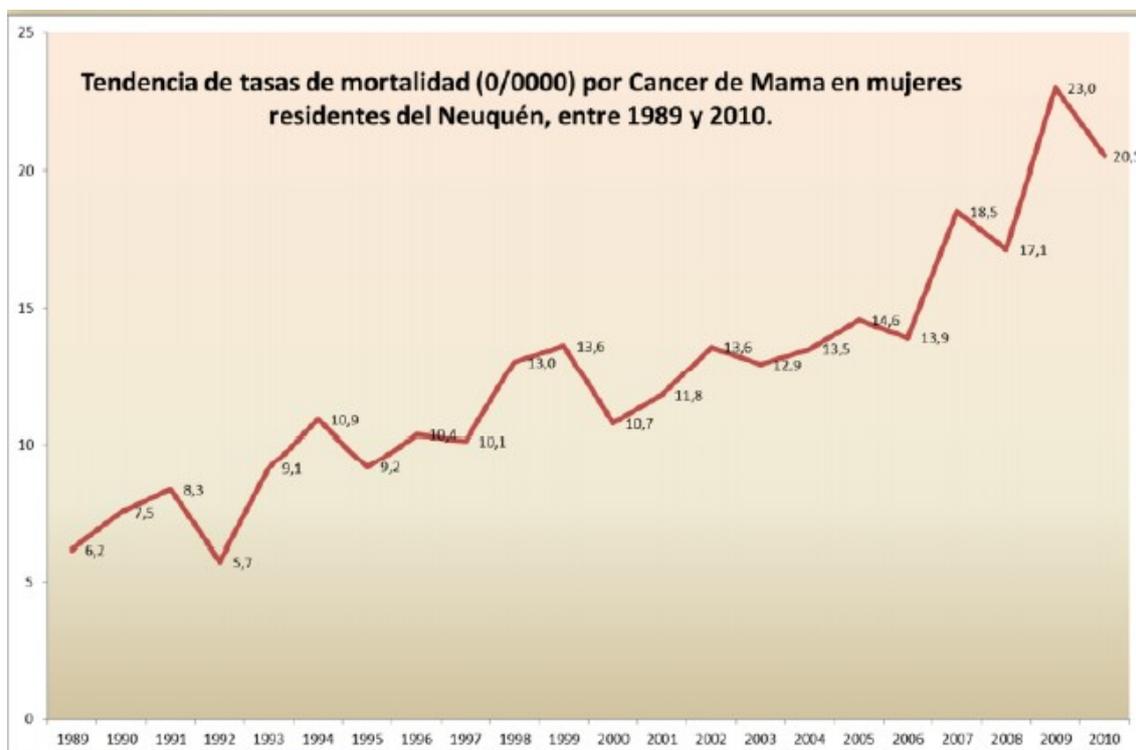
Gráfico 9: Mortalidad por cáncer mama en mujeres según provincias. Tasas estandarizadas por edad según población mundial por 100000 habitantes. Argentina, 2012.



Fuente: SIVER/INC–Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de mortalidad de la DEIS-Argentina, 2014

Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>

Si bien la tasa estandarizada de mortalidad muestra a Neuquén con una mortalidad levemente inferior a la del resto del país, hay indicadores que muestran que es un problema de gran magnitud, mortalidad y tendencia en aumento: En la Provincia de Neuquén la principal causa de muerte son los tumores, y el cáncer de mama es la forma más común de cáncer en mujeres, y la principal causa de muerte. La tasa de mortalidad en Neuquén es de 20,5 por 10 mil habitantes, y ha mantenido una tendencia en ascenso desde el año 1986 como se observa en el gráfico siguiente:



Fuente: Tomado de "Cáncer de Mama, Una mirada en la provincia del Neuquén desde la Epidemiología

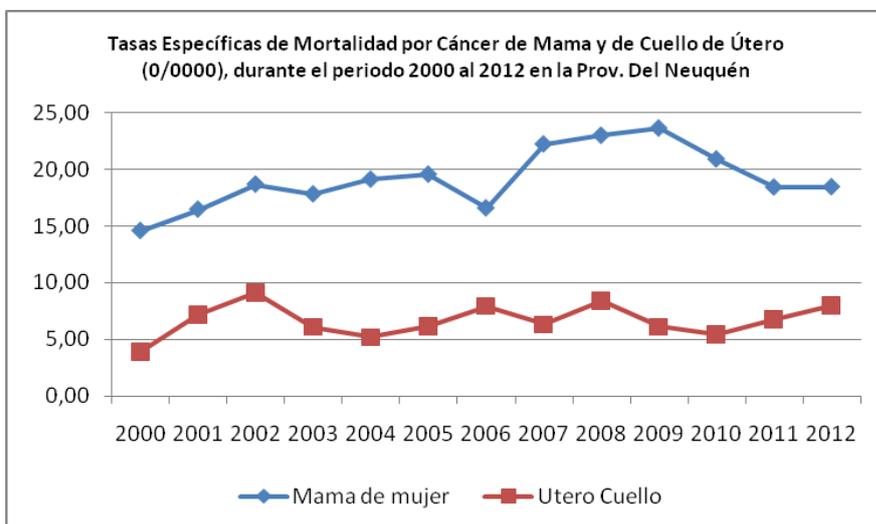
## Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén

Encuentro Interjurisdiccional para el logro de acuerdos para un Programa de abordaje del Cáncer de Mama”. Sala de Situación, Ministerio de Salud de Neuquén, Septiembre del 2011.

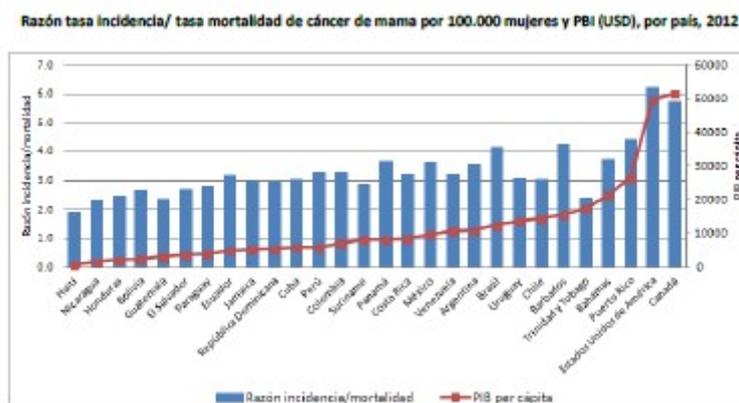
Los autores del informe citado mencionan como probables hipótesis explicativas:

- Cambios en el Proceso de salud – enfermedad - atención.
- Transformación Socio-Económicos, Demográficos y Epidemiológicos en la población.
- Política de mejoramiento del dato estadístico por parte de la Subsecretaría de Salud.
- Transformación en la calidad, cantidad y accesibilidad de la tecnología disponible para el diagnóstico.
- Diferentes abordajes terapéuticos de las pacientes.
- Cambios en el comportamiento del evento en la salud bajo estudio.

El gráfico siguiente muestra las tendencias y las diferencias en las tasas de mortalidad por cáncer de mama y por cáncer de cuello uterino. Ambos tipos de tumores, son susceptibles de prevención y/o detección precoz. Se destaca que la mortalidad por cáncer de mama es aproximadamente entre 3 y 4 veces más alta que la de los otros dos tipos de cáncer ginecológico en Neuquén, como por ejemplo el cáncer de cuello de utero.



La relación entre incidencia y mortalidad por cáncer de mama se relaciona con el PBI de los países, donde los países con mayor riqueza logran una mejor relación entre incidencia y mortalidad. Por el contrario los países más pobres obtienen una peor relación entre incidencia y mortalidad. Esta correlación se ilustra en el siguiente gráfico.



Fuentes: GLOBOCAN 2012 (IARC), disponible en <http://globocan.iarc.fr/>. The World Bank Group 2014 Indicators; available from: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>

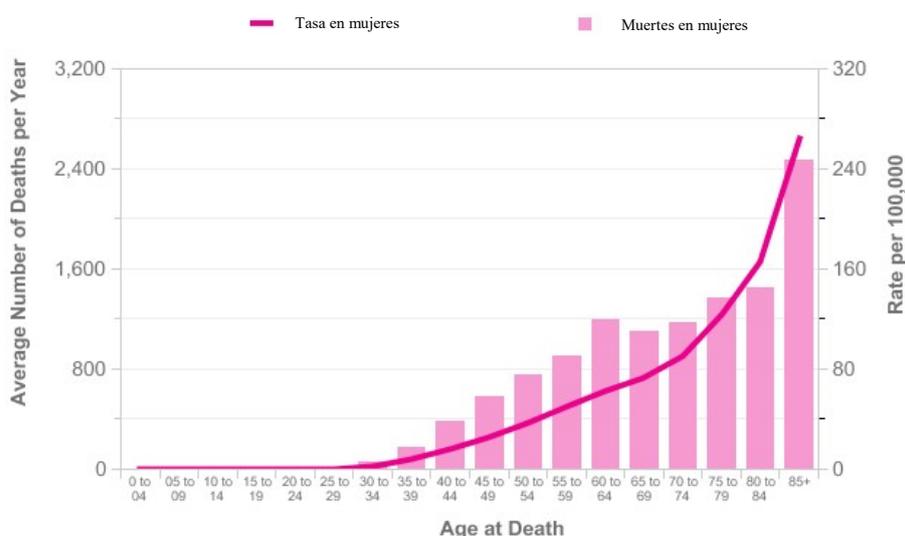
## Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén

Como se observa en el gráfico los países más desarrollados (con mayor PBI per cápita) presentan relaciones de incidencia/mortalidad mayores. Si bien pueden existir múltiples explicaciones para esta correlación, evidentemente la organización y provisión de servicios de salud debe jugar un papel importante.

También existe una relación descripta entre la edad de las pacientes y la incidencia y la mortalidad por cáncer de mama, siendo mayor la incidencia y la mortalidad en las mujeres más añosas, como se ilustra en el siguiente gráfico:

Cancer Research UK. Breast Cancer

Promedio de muertes por año y mortalidad específica por edad. Tasas por 100,000 población de UK



Fuente: Tomado de <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/faqs/#How>

Actualizado al 2014 hay 297.764 mujeres en Neuquén (proyección del censo 2010). El subsector público de salud de Neuquén brinda cobertura para toda la población, entre ellas a aquellas pacientes que no cuentan con obra social o prepaga. Aproximadamente un 35% de la población sólo cuenta con cobertura por Salud Pública en Neuquén, lo que representa 104.218 mujeres.

Solo en el subsector público de salud de Neuquén se diagnostican aproximadamente 100 nuevos casos de cáncer de mama anualmente (Fuente: Anatomía Patológica del HPN). Mueren por cáncer de mama 63 mujeres neuquinas por año (Fuente: Informe Registro Provincial de Tumores de Neuquén). En hombres el cáncer de mama es infrecuente. La incidencia y la mortalidad varían con la edad como se observó en el gráfico superior.

El cáncer de mama suele ser diagnosticado en estadio temprano, y en una menor proporción, en estadio avanzado, cuando el tumor se ha diseminado dentro de la mama o hacia otros órganos. Existe un número importante de mujeres que han recibido un tratamiento con intenciones curativas en estadios tempranos, que más adelante desarrollan una recaída a nivel local o con metástasis a distancia.

La estrategia más efectiva y costo-efectiva para disminuir la morbi-mortalidad por cáncer de mama está basada en la detección precoz y atención oportuna de estadios tempranos. Las estrategias recomendadas con éste fin por diversas autoridades sanitarias son la auto-evaluación mamaria, la evaluación periódica por médicos entrenados, la estratificación de riesgo, y la mamografía que puede complementarse con otros métodos diagnósticos ante imágenes sospechosas. Si bien existe cierta controversia acerca de la evidencia científica sobre la reducción de la mortalidad con programas de rastreo con mamografía, especialmente en mujeres menores de 50 años (Göttsche Peter C, Jørgensen Karsten Juhl. Cochrane 2009 y Anthony B Miller et al. BMJ 2014), la OMS y OPS plantea que entre sus principales actividades para lograr los objetivos figura “Mejorar la calidad y el acceso a los programas de detección, especialmente para lograr una detección temprana de los cánceres de mama y cervico-uterino” (<http://www.paho.org>). El

## **Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén**

Instituto Nacional del Cáncer de Argentina comparte esta visión y recomienda trabajar fuertemente coordinando todos los esfuerzos para lograr diagnosticar la mayor cantidad de casos en estadios tempranos y potencialmente curables (Viniestra y al INC 2010).

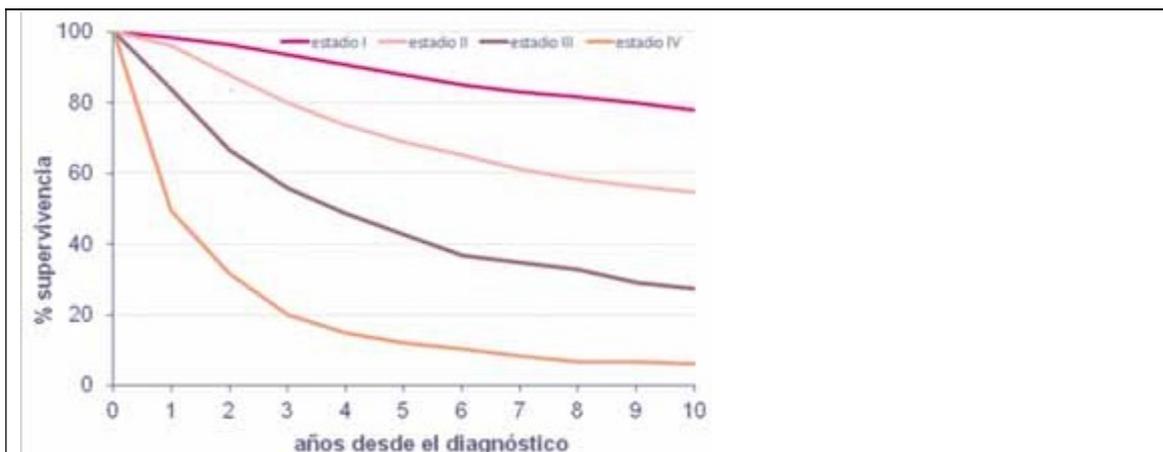
La situación actual del rastreo y detección temprana de cáncer de mama en Neuquén muestra importantes desafíos, ya que no se alcanza a realizar el número de estudios mamográficos mínimos esperados para la población blanco, sin cobertura de obra social o prepaga (Red Provincial de Atención de Patología Mamaria, informe 15 agosto 2013). Co-existen dificultades en la accesibilidad por motivos relacionados al paciente (cuestiones culturales, autocuidado, adherencia a las prescripciones médicas, etc.) y por causas propias del sistema de salud (accesibilidad geográfica, dificultades para conseguir turnos, disponibilidad y distribución del equipamiento, recursos humanos capacitados para realización y lectura de las mamografías en cantidad suficiente, controles de calidad del funcionamiento de los mamógrafos y de los informes de los estudios, tiempos de espera para conseguir la evaluación por especialistas debido a las fallas en gestión de turnos e interconsultas, realización de biopsias y turnos quirúrgicos, entre otros.) Se sospechan mayores asimetrías y desigualdades en la accesibilidad de las pobladoras de algunas regiones como por ejemplo del oeste de la capital neuquina, que tienen como centro más cercano el mamógrafo del Hospital Provincial Neuquén. Este último hace cerca de 3 mil estudios anuales cuando se estiman que serían necesarias cerca de 17 mil (estimaciones realizadas por la referente de la Red Provincial de Atención de Patología mamaria). Esto implica una cobertura que no alcanza a las necesidades de Mamografías de tamizaje, teniendo en cuenta que además deben realizarse los estudios complementarios, seguimiento de pacientes y estudios pre-quirúrgicos. En un informe realizado por el Instituto Nacional del Cáncer, el subsector público de Neuquén reconocía demoras de más de 30 días para conseguir un turno para mamografía (Viniestra, Paolini y Arrosi. INC - OPS 2010). En opinión de la referente provincial del Programa de Cáncer de Mama, otras etapas relacionadas con el proceso de rastreo y detección precoz también muestran desafíos como es la carga en línea unificada de todos los estudios provinciales, ya que el registro unificado de todas las Mamografías de rastreo permitiría disminuir los tiempos de demora al diagnóstico, utilizando las alarmas por casos de sospecha. Otras áreas sobre las cuales se está trabajando es mejorar la derivación oportuna a especialistas en mama para avanzar con estudios antes imágenes sospechosas, la gestión de turnos para biopsias, entre otros. Sobre estos desafíos el Red Provincial de Atención de Patología Mamaria se encuentra trabajando activamente, articulando tareas para colaborar y unificar criterios entre especialistas en imágenes, las residencias médicas, bio-ingeniería, informática, el INC, LUNCEC, efectores privados, entre otros.

### Tratamiento del cáncer de mama

Las opciones de tratamiento para el cáncer de mama son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, según el estadio. Asociada a ésta última se incorporaron la terapia endócrina y biológica según la expresión de receptores específicos por parte del tumor, y el estatus hormonal de la paciente (mujeres pre o post-menopáusicas). Aunque el cáncer de mama metastásico es tratable, actualmente es curable en pocas ocasiones. La mortalidad por cáncer de mama varía según el estadio al momento del diagnóstico (los casos con metástasis al diagnóstico son los que tienen menos sobrevida, y los casos localizados, o estadio I los que mayor sobrevida tienen). La sobrevida varía según la fuente donde se tomen los datos, encontrándose mayor sobrevida reportada en los estudios de eficacia, y una menor sobrevida en los registros epidemiológicos. Mientras que algunos autores (Stockler 2000), reportan para los estadios metastásicos una mediana de supervivencia de 18 a 24 meses, los registros británicos muestran que la mediana de sobrevida de estos casos avanzados (estadio IV) es de solo 12 meses. En el gráfico siguiente se muestra la mortalidad por estadio tomada de registros epidemiológicos del Reino Unido:

Supervivencia de pacientes con cánceres de mama diagnosticados en el Reino Unido entre 1985 y 1989 y seguidos hasta 1999. Análisis de 2002 (citado por informe INC, Viniestra y col 2010).

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**



Entre el 20 y el 30% de los tumores de mama presentan amplificación o sobreexpresión del proto-oncogen HER2/neu. Esto predice la respuesta a ciertos tipos de quimioterapia: serían más sensibles a la terapia con doxorrubicina y a la adición de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado. Algunos autores plantean que las pacientes con tumores que sobre-expresan el Her-2 representan un subgrupo con peor pronóstico y una mayor mortalidad.

En el subsector público de Neuquén se diagnostican aproximadamente 24 casos nuevos de cáncer de mama invasivo que sobre-expresan Her2/neu por año. De ellos, aproximadamente seis son en estadio metastásico y el resto en estadios más tempranos (Datos provistos por el Servicio de Anatomía Patológica del HPN 2014). Algunas de estas pacientes tienen cobertura de obras sociales o prepaga, lo que es importante para la evaluación de la demanda potencial del fármaco solicitado y la proyección del impacto presupuestario (ver más adelante evaluación económica).

Actualmente hay 6 pacientes por año con cobertura exclusiva por salud pública que realizan tratamiento con Trastuzumab para cáncer de mama Her-2 positivo en estadio metastásico (datos provistos por Farmacia de HPN enero 2014). Se asume que al menos 6 pacientes por año, con cobertura exclusiva por salud pública, serían candidatas a recibir T-DM1 al progresar o presentar toxicidad inaceptable con esquemas que contengan Trastuzumab y un Taxano.

### **Trastuzumab Emtansine (T-DM1)**

**Nombre comercial:** Kadcyla

Aprobación por agencias regulatorias:

**FDA:** Aprobación el 22 de febrero de 2013 ([www.fda.gov/drugs](http://www.fda.gov/drugs))

**EMA:** Aprobación en Septiembre 2013 (<http://www.pharmafield.co.uk/be/post/2013/09/23/Breast-cancer-drug-gains-EMA-approval.aspx>)

**ANMAT:** Disposición Número 7250-13 aprobación ANMAT de trastuzumab emtansine, kadcyla noviembre 2013 ([www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar))

## Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén

### Preguntas

- 1- ¿En mujeres con cáncer de mama Her-2 positivo en estadio metastásico, refractario a quimioterapia de primeras líneas incluyendo Trastuzumab y un Taxano el tratamiento con Trastuzumab Emtansine (T-DM1) es más eficaz (medido en sobrevida global y/o calidad de vida) que el tratamiento standard?
- 2- ¿En mujeres con cáncer de mama Her-2 positivo en estadio metastásico, refractario a quimioterapia de primeras líneas incluyendo Trastuzumab y un Taxano el tratamiento con Trastuzumab Emtansine (T-DM1) es más seguro que el tratamiento standard?
- 3- Desde la perspectiva de Salud Pública de Neuquén, ¿el tratamiento con Trastuzumab Emtansine (T-DM1) para las mujeres con cáncer de mama Her-2 positivo en estadio metastásico, refractario a quimioterapia de primeras líneas incluyendo Trastuzumab y un Taxano, es más costo-efectivo que el tratamiento standard?
- 4- ¿Cuál es la costo-efectividad y cuál es la proyección de impacto presupuestario de la incorporación de Trastuzumab Emtansine (T-DM1) para ésta indicación en Salud Pública de Neuquén?
- 5- ¿Cuál es el impacto en la equidad de ésta incorporación/no incorporación y cuáles son las implicancias bioéticas?

### Introducción

#### Descripción de la Tecnología:

El Trastuzumab Emtansine, también conocido como trastuzumab-DM1 o trastuzumab-MCC-DM1, en abreviatura T-DM1, es un nuevo medicamento que se encuentra en fase experimental y pertenece al grupo de los anticuerpos monoclonales conjugados. Está compuesto por un anticuerpo monoclonal, el Trastuzumab, enlazado químicamente a un agente citotóxico, el emtansine. La fracción Trastuzumab se une a las células tumorales que expresan el HER2, y luego del ingreso al interior celular, la fracción DM1 se libera y se une a la tubulina, afectando el funcionamiento del ensamble del mismo. De esta forma el DM1 inhibe la división celular y la proliferación de células que sobre expresan el Her2. Se plantea que la unión no reducible entre las moléculas de Trastuzumab y DM1 contribuirían a una mayor eficacia y menor toxicidad ([www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)).

#### Código ATC:

L01XC14

#### Presentación:

Viales de 100 mg y 160 mg.

#### Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado que debe reconstituirse con agua para infusión endovenosa. Luego de la reconstitución con 5 ml de agua (vial de 100 mg) y con 8 ml de agua (vial de 160 mg) la concentración es de 20 mg/ml.

#### Dosis y duración del tratamiento:

Tanto ANMAT como la FDA plantean que la dosis es de 3,6 mg/kg por vía endovenosa en ciclos cada 21 días (3 semanas). Ambas agencias indican que los pacientes deben ser tratados hasta observarse progresión o toxicidad inaceptable. El estudio EMILIA utilizó tratamiento durante una mediana de 9,4 meses en el grupo intervención con T-DM1 (Sunil Verma et al, NEJM 2012).

#### Indicaciones:

Mujeres con Cáncer de mama Her-2 positivo confirmado por método FISH (>2) en estadio metastásico o localmente avanzado no resecable en pacientes que han recibido previamente Trastuzumab y un Taxano. Hay estudios en cáncer gástrico pero ésta indicación aún no fue autorizada por ANMAT

#### Riesgos, Perfil de Seguridad:

Teratogenicidad y Fertilidad: Por su efecto sobre los microtúbulos el T-DM1 es potencialmente embriotóxico y teratogénico.

Hipersensibilidad al trastuzumab.

En el estudio EMILIA, la tasa de eventos adversos grado 3 o mayores con T-DM1 fue del 41%, mientras que fue del 57% en el grupo comparador lapatinib + capecitabine. El T-DM1 se asoció a mayor riesgo de

## **Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén**

plaquetopenia y elevación de amino transferasas comparado con lapatinib + capecitabine. Por otro lado presentó menos riesgo de diarrea, vómitos, náuseas y eritrodisestesias palmo-plantares que el comparador.

La FDA le exige un “Black Box Warning” por hepatotoxicidad, toxicidad cardíaca y toxicidad embrio-fetal.

### **Precio:**

En Argentina no se encuentran precios publicados en internet (Kairos on line y alpha-beta), ni realizando una búsqueda libre en google. Incluso tampoco se logró obtener una cotización comunicándose telefónicamente con el área comercial del laboratorio.

En Estados Unidos a valores de Diciembre 2013, cada vial de 100 mg costaba entre US\$2.934 a US\$3.053 por vial (Este precio se obtenía con un cupón de descuento). De este modo una mujer de 64 kg de peso requeriría unos 224 mg, o 2,24 viales a un costo de US\$6.705 (\$52.302 pesos argentinos) por cada ciclo de infusión (AHRQ 2013).

Es probable que el precio en Argentina sea muy superior. Aún en el caso que fuera el mismo (y se mantuviera fijo) implicaría \$52.302 pesos argentinos por ciclo por paciente (tipo de cambio \$7,8 por dólar al momento de realización de éste informe). Como el tratamiento debe continuarse hasta la progresión o toxicidad inaceptable, entonces la duración del tratamiento sería variable. En el estudio Emilia la sobrevida libre de progresión fue de 9,6 meses (37,6 semanas) en el grupo que recibió T-DM1. Esto implicaría la necesidad de realizar 12,8 ciclos, lo que equivaldría a un costo de \$669.471 por paciente con T-DM1.

### **Tecnologías alternativas**

Para cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores de estrógenos negativos, el Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén reconoce y recomienda secuencialmente las mismas líneas terapéuticas que recomienda el NICE del Reino Unido para su población a cargo. Las mismas se describen en orden secuencial a continuación (ver más abajo diferencias según el perfil de receptores a estrógenos (\*)):

1- Antraciclinas

2- Si es her2+: Trastuzumab + Paclitaxel (si progresa suspenden y pasan a 3)

3- Si es her2-: (o progresó con Trastuzumab) utilizar en orden las siguientes tres líneas:

-primera línea post Trastuzumab: Docetaxel

-segunda línea post Trastuzumab: Vinorelbine o Capecitabine

-tercera línea post Trastuzumab: Capecitabine o Vinorelbine

En cualquiera de las etapas y según las preferencias del paciente, la tolerancia y los efectos adversos, evaluar la suspensión de quimioterapia y el seguimiento por cuidados paliativos

(\*) En casos de receptores de estrógenos positivos se incluye el Tamoxifeno, y en mujeres postmenopáusicas los inhibidores de la aromataasa como Letrozole. En ninguno de los dos casos con receptores de estrógenos positivos el NICE avala el uso de Trastuzumab por considerar que no hay evidencias sobre su efectividad.

En las pacientes que han atravesado diversas líneas de tratamiento quimioterápico incluyendo un taxano y Trastuzumab, y aún así han progresado, las alternativas disponibles en otros sistemas de salud son: Combinación de Lapatinib + Capecitabine, Lapatinib monoterapia, capecitabine monoterapia, cuidados paliativos.

-Lapatinib asociado a Capecitabine: Si bien hay estudios que muestran que estos esquemas podrían mejorar algunos puntos finales, no hay evidencia en estudios controlados y randomizados que el Lapatinib mejore la sobrevida global. Por este motivo no fue incluido en el formulario terapéutico provincial de Neuquén (ver informe Lapatinib en cáncer de mama avanzado, Comité de Medicamentos, Neuquén 2011), así como tampoco está incorporado en el Reino Unido (Cita NICE). Otros subsectores públicos de Salud sí cubren al Lapatinib (cita Australia, etc.)

Capecitabine: Hay 5 estudios publicados de los cuales uno es un Fase III controlado randomizado y cuatro estudios son fase II. El estudio Fase III (O'Shaughnessy J et al 2002) compara Docetaxel más

## **Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén**

Capecitabine vs Docetaxel solo, encontrando mayor sobrevida sin cambios en la calidad de vida y con mayor toxicidad para la combinación (N=511).

Dos estudios Fase II evaluaron Capecitabine en monoterapia. Uno la comparó con el esquema CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo) en pacientes recibiendo primera línea por Ca de Mama metastásico (N=93). No encontró diferencias significativas. El otro estudio comparó monoterapia de capecitabine en segunda y tercera línea luego de haber fracasado con antraciclinicos, contra paclitaxel. Tampoco este estudio encontró diferencias entre ambos esquemas (N=41)

En dos pequeños estudios Fase II multicentricos no controlados que comparaban la eficacia de capecitabine en pacientes que habían recibido varias líneas de quimioterapia y eran refractarios a Taxanos, se observó una tasa de respuesta del 20% y 26%, mediana de tiempo a la progresión de 3 meses y una mediana de sobrevida de 12 meses (N=162, N=74).

Cuidados paliativos: Todas las guías de tratamiento del cáncer (en general, así como de cáncer de mama) sugieren discutir la opción de cuidados paliativos ante casos metastásicos, con bajas chances de curación, con comorbilidades importantes, y/o donde diversos scores pronósticos orienten a una baja probabilidad de sobrevida a corto plazo de la paciente. Esto dependerá en gran medida de las preferencias de las pacientes, así como de las características del oncólogo, la relación médico-paciente y la articulación del trabajo multidisciplinario con paliativistas, psico-oncólogos, etc. Según Robert Twycross ( Medicina y Cuidados Paliativos , Filosofía y consideraciones Éticas) la decisión de limitar la terapia curativa y ofrecer cuidados paliativos es una decisión crucial; los intentos por curar lo incurable no van en el mejor interés del paciente que realmente necesita cuidados paliativos. Incluso, el tratamiento anti-canceroso no radical (llamado tratamiento paliativo) no debería ofrecerse a menos que exista una posibilidad real de que las cargas físicas, psicológicas y financieras del tratamiento sean sobrepasadas por los potenciales beneficios que ella ofrece al paciente. Desde el punto de vista del paciente, prolongar la vida por unas semanas o meses, generalmente no es una justificación adecuada para iniciar una terapia cuyo costo será una calidad de vida marcadamente reducida durante la mayor parte del tiempo extra, a causa de los efectos adversos o de la ruina económica inducida por los gastos incurridos.

Hay estudios en curso de asociar Trastuzumab Emtansine + Pertuzumab como otra alternativa pero este último no está aprobado en Argentina aún.

### **Estrategia de Búsqueda**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo. Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en buscadores de precios on line, y consultas a proveedores y distribuidores. Se realizó una búsqueda sobre la cobertura de la misma dentro de los siguientes sistemas de salud: Australia, Reino Unido, Canadá, Escocia, Brasil, Uruguay. Y sobre aseguradoras/prestadores de servicios de salud: AETNA, Blue Cross, ISSN, entre otros. Se contactaron al Banco Nacional de Drogas Oncológicas de Argentina, al Ministerio de Desarrollo Social de la Nación y al Hospital de Oncología Roffo.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta febrero 2014.

Se excluyeron textos en otro idioma y los que no se pudieran acceder a texto completo por diversas vías. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y meta-análisis, evaluaciones de T.S. e informes de seguridad.

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	trastuzumab emtansine	37 resultados: -2 GPC -15 estudios controlados -5 sinopsis basadas en la evidencia	
COCHRANE LIBRARY	trastuzumab emtansine OR T-DM1 OR emtansine	6 resultados: -2 ETS -4 estudios	- 1 ETS - 3 estudios controlados
LILACS	trastuzumab emtansine OR T-DM1	-	-
CRD YORK	trastuzumab emtansine OR T-DM1 OR emtansine	-3	-2
PUBMED	trastuzumab emtansine OR emtansine filtro fase II trials OR T-DM1	7 resultados	3 estudios

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

**Resultados**

Estudio	Diseño/n/población/comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/ Grado (CEBM) o Fuerza (GRADE) de la recomendación
<p><b>Emilia. Estudio Fase III Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. Verma S, Miles D, Gianni L,; N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1783-91.</b></p>	<p>ECR abierto 991 pts con Ca mama avanzado HER-2 +</p> <p>Tratadas previamente con trastuzumab + taxano</p> <p>Rama 1 trastuzumab emtansine (T-DM1) Rama 2 lapatinib +capecitabina</p>	<p>Inicial:</p> <p>a) Solo Progresión libre de enf. (PLE)</p> <p>Luego de un análisis interino se agregó, mortalidad global como otro PF primario</p> <p>b) Seguridad</p>	<p>a) Mediana de PLE 9.6 m con T-DM1 vs 6.4 m con lapatinib/capecitabina (HR para progresión o muerte por cualquier causa, 0.65; IC 95% 0.55 a 0.77; P&lt;0.001)</p> <p>b) MG: Mediana de 30.9 m vs. 25.1 m; HR para muerte por cualquier causa, 0.68; IC 95% CI, 0.55 a 0.85; P&lt;0.001)</p> <p>c) Seguridad: no hubo diferencias significativas, pero si mayor frecuencia de sangrado con T-DM1</p>	<p>1) 1er estudio controlado fase III, relativamente pequeño</p> <p>2) Abierto</p> <p>3) Resultado principal combinado (PLE +MG1)</p> <p>4) El outcome principal fue modificado por un análisis interino, sumando MG y aumentando la muestra. No se especifica porque se tomó esta decisión.</p> <p>5) No se pre-especificó cuál sería la mínima respuesta clínicamente significativa</p> <p>6) El outcome primario fue una mejora de 3.2 meses en la SLP y una mejora del 35% del outcome combinado (HR 0.65). La mejoría en la mediana de MG fue de 5,8 meses. Al año la diferencia tasa de MG fue 6,8% y de 12,4% a los dos años.</p> <p>7) Como era de esperar por la naturaleza de lo</p>	<p><b>D</b></p>

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

				avanzado de la enfermedad, a partir del año de seguimiento, la población expuesta a ambos tratamientos fue del 10% de la original (107/996). Si bien la sobrevida actuarial mostró diferencias estadísticamente significativas, un estudio con mayor muestra puede dar resultados distintos	
<p><b>Cancer 2013;000:000-000. October 2013. Patient-Reported Outcomes From EMILIA, a Randomized Phase 3 Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Versus Capecitabine and Lapatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer.</b> Manfred Welslau, Veronique Diéras, Joo-Hyuk Sohn, Sara A. Hurvitz, Deepa Lalla, Liang Fang, Betsy Althaus, Ellie Guardino, and David Miles</p>	Mismo estudio EMILIA (ver fila de arriba) al cual le realizan mediciones de calidad de vida	<p>-Tiempo al empeoramiento (medido como tiempo desde la randomización hasta que se obtenía un descenso <math>\geq 0</math> a 5 puntos en la escala TOI-PBF</p> <p>- Pacientes que presentaban una mejoría en el TOI-PBF</p> <p>- Pacientes que reportaban empeoramiento en la escala de Diarrhea assesment scale</p>	<p>El tiempo al empeoramiento de los síntomas se retrasó en el grupo T-DM1 comparado con capecitabine + lapatinib (7.1 meses versus 4.6 meses; HR=0.796 P=0.0121).</p> <p>No hubo diferencias significativas en cuanto a mejoría de síntomas (55.3% vs 49.4%) P=0.0842.</p> <p>El número de pacientes que reportaron síntomas de diarrea aumentó entre 1.5 a 2 veces en el grupo capecitabine + lapatinib mientras se mantuvo estable en el grupo T-DM1</p>	<p>1) Serios conflictos de interés de los autores</p> <p>2) Se administraba el cuestionario en momentos puntuales del tratamiento. Por ser drogas con distinta fármaco -cinética esto podría impactar en los resultados</p> <p>3) No se utilizaron otros instrumentos genéricos (Euro-Qol, SF-36) que podrían haber complementado/ confirmado las observaciones</p> <p>4) Al tratarse de un estudio no enmascarado y esponsorado por la industria, y con serios conflictos de interés, existe un alto riesgo de sesgos múltiples</p>	

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

<p>J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3234-41. doi: 10.1200/JCO.2011.40.5902. Epub 2012 May 29. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, et al</p>	<p>Fase II Una rama 110 ptes con Ca Mama Metastásico (CMM) HER2 + que progreso a pesar del tto previo, tratadas en una sola rama, con T-DM1.</p>	<p>Tasa de respuesta objetiva  SLE</p>	<p>tasa de respuesta objetiva 34.5% (95% CI, 26.1% to 43.9%), mediana de progresión libre de enfermedad 6.9 meses (95% CI, 4.2 to 8.4 meses), mediana de duración de la respuesta 7.2 meses</p>	<p>Estudio Fase II</p>	
<p>J Clin Oncol. 2013 Mar 20;31(9):1157-63. doi: 10.1200/JCO.2012.44.9694. Epub 2013 Feb 4. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, et al.</p>	<p>Fase II 137 ptes con Cancer de Mama Metastásico (CMM) HER2 + que progreso a pesar del tto previo, Rama 1 trastuzumab emtansine Rama II trastuzumab más docetaxel</p>	<p>Sobrevida libre de progresión (SLP)  Seguridad</p>	<p>SLP 9.2 vs 14.2 (5 meses de diferencia) (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.36 to 0.97). Seguridad: EA que llevaron a la discontinuación del tto <b>34.8%</b> en grupo control vs 7.2% en el grupo T-DM1.</p>	<p>Estudio Fase II</p>	
<p>J Clin Oncol. 2011 Feb 1;29(4):398-405. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5865. Epub 2010 Dec 20. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. <a href="#">Burris HA 3rd</a>, <a href="#">Rugo HS</a>, <a href="#">Vukelja SJ</a>, <a href="#">Vogel CL</a>, <a href="#">Borson RA</a>, <a href="#">Limentani S</a>, <a href="#">Tan-Chiu E</a>, <a href="#">Krop IE</a>,</p>	<p>Fase II Una rama 112 pts con Ca Mama Metastásico HER-2 + que progresó con tto</p>	<p>Tasa de respuesta objetiva</p>	<p>Tasa de respuesta objetiva 25.9% (95% CI, 18.4% to 34.4%)</p>	<p>Estudio Fase II</p>	

**Interpretación de los resultados sobre eficacia y seguridad**

El único estudio fase III publicado es el estudio EMILIA (NEJM 2012) descripto en detalle en la tabla superior. Del mismo se destacan las siguientes características

**Estudio EMILIA**

- 1) 1er y único estudio controlado fase III
- 2) Relativamente pequeño
- 3) Abierto (no enmascarado)
- 4) Financiado por la industria farmacéutica
- 5) El outcome principal fue modificado por un análisis interino, sumando la mortalidad global y aumentando la muestra. No se especifica porque se tomó esta decisión.
- 6) No se pre-especificó cuál sería la mínima respuesta clínicamente significativa
- 7) El outcome primario fue una mejora de 3.2 meses en la supervivencia libre de progresión (HR 0.65, significativo). La mejoría en la mediana de supervivencia global fue de 5,8 meses. Al año la diferencia en la tasa de supervivencia global fue de 6,8% y de 12,4% a los dos años.

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

- 8) Como era de esperar por la naturaleza de lo avanzado de la enfermedad, a partir del año de seguimiento, la población expuesta a ambos tratamientos fue del 10% de la original (107/996). Si bien la sobrevida actuarial mostró diferencias estadísticamente significativas, un estudio con mayor muestra puede dar resultados distintos
- 9) Respecto a la seguridad, no hubo diferencias significativas, pero sí mayor frecuencia de plaquetopenia, sangrado y elevación de transaminasas con T-DM1.

Como conclusión se puede afirmar que en éste único y primer estudio fase III se observa que el Trastuzumab Emtansine podría ser eficaz y seguro comparado con Lapatinib+Capecitabine.

Otros estudios fase II:

J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3234-41. doi: 10.1200/JCO.2011.40.5902. Epub 2012 May 29.  
A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine.

Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Rugo HS

110 pacientes con Cáncer de Mama Metástasico (CMM) HER2 + que progresó a pesar del tratamiento previo, tratadas en una sola rama, con T-DM1.  
Resultados: Tasa de respuesta objetiva 34.5% (95% CI, 26.1% a 43.9%), mediana de progresión libre de enfermedad 6.9 meses (95% CI, 4.2 a 8.4 meses), mediana de duración de la respuesta 7.2 meses

J Clin Oncol. 2013 Mar 20;31(9):1157-63. doi: 10.1200/JCO.2012.44.9694. Epub 2013 Feb 4.  
Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer.  
Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V, Chu YW, Perez EA.

137 pacientes con Cáncer de Mama Metastásico (CMM) HER2 + que progresó a pesar del tto previo, tratadas con trastuzumab emtansine vs trastuzumab más docetaxel .  
Puntos finales primarios: sobrevida libre de progresión (SLP) y seguridad. Secundarios: sobrevida global, tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta objetiva.  
Resultados: SLP 9.2 vs 14.2 (5 meses de diferencia) (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.36 to 0.97). Seguridad: EA que llevaron a la discontinuación del tto 34.8% en grupo control vs 7.2% en el grupo T-DM1.  
No hubo diferencias en la sobrevida global.

**Evaluaciones de Tecnología Sanitaria que analicen la eficacia y seguridad de T-DM1:**

**Australia:** Al día de hoy no se cubre el T-DM1 en el sistema de Salud Pública Australiano. Su agencia de ETS realiza un informe donde aclara que en el único trial publicado de fase 3 T-DM1 muestra ser eficaz y con un perfil de seguridad aceptable. El motivo del rechazo es que al precio de venta no resulta costo-efectivo desde su perspectiva.

**Canadá:** Al día de hoy no se cubre el T-DM1 en el sistema de Salud Pública Canadiense. Su agencia de ETS realiza un informe donde aclara que en el único trial publicado de fase 3 T-DM1 muestra ser eficaz y con un perfil de seguridad aceptable. El motivo del rechazo es que al precio de venta no resulta costo-efectivo desde su perspectiva.

**UK NICE:** Se encuentra en proceso de análisis y aún no se han expedido. Al día de hoy no se cubre en el sistema de Salud Pública Inglés

**Austria:** ETS publicada en mayo 2013 cuando el medicamento aún no había sido aprobado por la EMA. Menciona y analiza el estudio Emilia, discute los costos. No realiza una recomendación a favor ni en contra de la incorporación de la tecnología.

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

**Escocia:** No tiene nada publicado al respecto

**Uruguay:** No se encontró nada publicado sobre ETS ni políticas de cobertura de ésta tecnología. Se contactó al grupo evaluador del Ministerio de Salud solicitando más información pero no se recibió respuesta.

**Brasil:** No se encontró nada publicado sobre ETS ni políticas de cobertura de ésta tecnología. Se contactó al grupo evaluador del Ministerio de Salud solicitando más información; Respondieron que no tienen nada publicado por ahora.

**Políticas de cobertura**

Sistemas de Salud Pública: Trastuzumab Emtansine no se cubre para cáncer de mama metastásico o avanzado en los sistemas de salud Pública de Inglaterra, Australia, Canadá, Brasil y Uruguay.

El Banco Nacional de Drogas Oncológicas de Argentina no cubre la tecnología (comunicación personal con Dra. Silvia Agosto enero 2014)

Aún no fue utilizado en pacientes en el Hospital Roffo al momento de la elaboración de éste informe (comunicación personal oncólogo del Hospital Roffo Dr. Hong-I).

Sistemas privados: En Estados Unidos Aetna considera que el trastuzumab emtansine (Kadcyla) debe cubrirse para los pacientes con cancer de mama HER2-positivo recurrente o metastatico que previamente fueron tratados con trastuzumab.

En Estados Unidos Blue Cross considera que el trastuzumab emtansine (Kadcyla) debe cubrirse para los pacientes con cancer de mama HER2-positivo recurrente o metastatico que previamente fueron tratados con trastuzumab (<https://www.bcbsal.org/providers/policies/final/523.pdf>)

En Argentina no se logró acceder a información sobre la cobertura de T-DM1 en seguros privados de salud.

El ISSN (Instituto de Seguridad Social del Neuquén), la obra social provincial que cubre cerca del 30% de la población de Neuquén no lo cubre.

## Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén

**Pregunta N°4: ¿Cuál es la costo-efectividad y cuál es la proyección de impacto presupuestario de la incorporación de Trastuzumab Emtansine (T-DM1) para ésta indicación en Salud Pública de Neuquén?**

### Costo-efectividad:

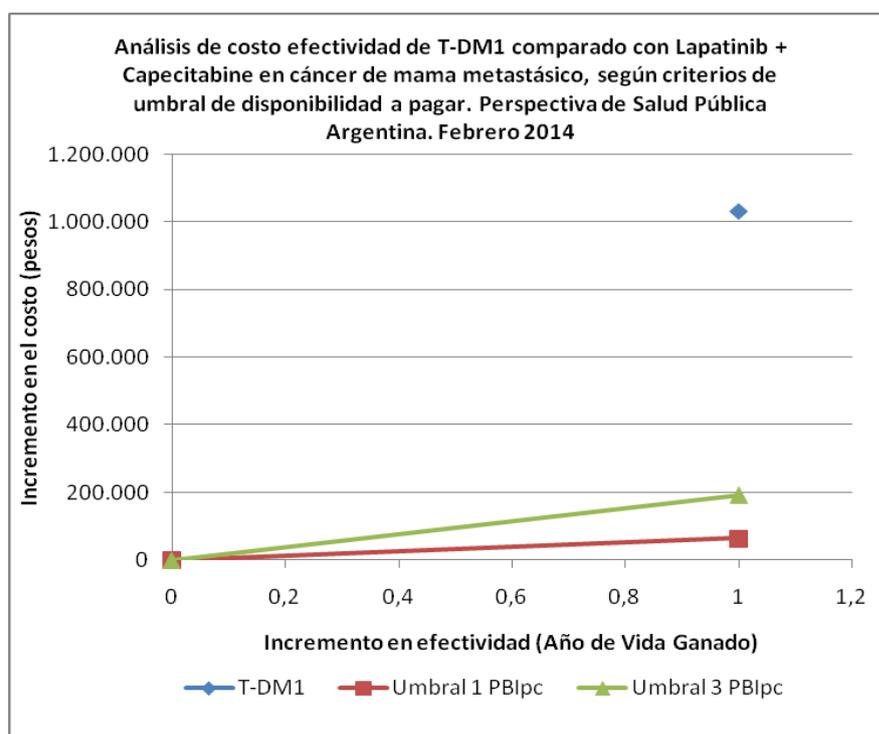
En la búsqueda bibliográfica no se encontraron estudios de costo-efectividad ni costo-utilidad realizados desde la perspectiva de Argentina, ni de otros países Latinoamericanos, ni países en desarrollo. Las evaluaciones de costo-efectividad realizadas por Australia y Canadá concluyen que trastuzumab emtansine no es costo-efectivo desde sus perspectivas, y por eso no lo incorporan en sus formularios terapéuticos.

Se destaca que en las evaluaciones de costo-efectividad realizadas por Canadá y Australia se observa que el precio al cual el laboratorio solicita incorporar el medicamento se mantiene en secreto por pedido de la industria. Estas políticas de información no transparente favorecen que la industria presente en los países y regiones distintos precios según su conveniencia, lo que va en contra de la idea del medicamento como bien común.

Si bien no se realizó un estudio de costo-efectividad formal, se plasmaron los resultados directos de efectividad del estudio EMILIA, como meses de sobrevida global, y se tomaron los costos de T-DM1 estimados por AHRQ a diciembre 2013 y los costos de Lapatinib + Capecitabine de la Dirección de Abastecimiento de la Subsecretaría de Salud de Neuquén. Para estimar el costo del tratamiento se calculó el número de ciclos esperados, tomando los meses de sobrevida libre de progresión de cada brazo de tratamiento, ya que si la enfermedad progresa se debe terminar el tratamiento.

De esta forma se calculó un Coeficiente de Costo Efectividad Incremental (ICER) como la diferencia en los costos de tratamiento del brazo T-DM1 y el brazo control, dividido la diferencia en años de sobrevida global. Como resultado, se estima un costo incremental de \$1.030.902 por año de vida ganado (ICER). Para definir la incorporación de una tecnología, la OMS recomienda para los países en desarrollo tomar como umbral de decisión entre 1 y 3 PBI per cápita. De esta forma, al comparar con dicho umbral se observa que el ICER excede varias veces el PBI per cápita de Argentina. De hecho el incremento de costos por año de vida ganado implica 16 PBI per cápita de nuestro país, lo que muestra que T-DM1 no es una estrategia costo-efectiva desde la perspectiva Argentina.

Tal resultado se ilustra en el siguiente gráfico:



## **Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén**

### **Impacto presupuestario:**

El costo estimado promedio del tratamiento con Trastuzumab emtansine es de \$669.471 y el de la estrategia comparativa con Lapatinib + Capecitabine es de \$171.202. La diferencia entre ambos muestra un incremento de costo promedio de \$498.269 por paciente, y teniendo en cuenta una proyección de 6 pacientes por año que serían pasibles de ser tratadas por ser refractarias a esquemas incluyendo taxanos y trastuzumab, podría esperarse un gasto extra de 2,99 millones de pesos por año. Si se tiene en cuenta que los registros epidemiológicos muestran una tasa de incidencia y una tasa de mortalidad que continúan en ascenso desde 1986 hasta la fecha, debería esperarse que el número de pacientes con estadios avanzados de cáncer de mama aumente en los próximos años.

A modo de establecer comparaciones, el impacto presupuestario de incorporar T-DM1 para pacientes con cáncer metastásico en Salud Pública de Neuquén implicaría una erogación anual equivalente al 40% del gasto anual en medicamentos oncológicos.

### **Pregunta N° 5: ¿Cuál es el impacto en la equidad de ésta incorporación/no incorporación y cuáles son las implicancias bioéticas?**

Hay dos niveles en los que se puede desarrollar la tarea de evaluar la incorporación o adquisición de un producto farmacéutico.

El primero sería desde la perspectiva de la salud pública, en el que corresponde fijar criterios generales para ese tipo de procesos, y en el que la pregunta sería ¿debe este fármaco incorporarse a la lista de medicamentos que acepta/adquiere la provincia (Formulario Terapéutico Provincial)?

El segundo sería la consideración de casos particulares, caso en el cual el interrogante sería si corresponde que el SS adquiera el fármaco para una determinada persona, según su historia, situación clínica, pronóstico, etc, aún por fuera del FTP.

En el nivel 1, los criterios deberán revisarse a la luz de

- a) La bondad o excelencia del producto desde el punto de vista técnico
- b) El marco de los Derechos Humanos, en particular el del Derecho a la Salud
- c) Los principios de igualdad y equidad
- d) La relación entre el costo del producto, sus posibles beneficios, y su articulación con el resto del gasto en salud. Deberá ponderarse especialmente el peso de los servicios y/o productos que serían desplazados en su ejecución por el nuevo gasto propuesto.
- e) La necesidad ética de la eficiencia del gasto público

En el nivel 2 se agrega la significación de la adquisición para esa persona que lo solicita en particular. Cuál es su situación clínica, que utilidad podría brindarle la droga y con qué grado de certeza, cuáles serían los riesgos individualizados, como ha sido su trayectoria en el sistema de salud (¿corresponden criterios de reparación hacia quienes no han tenido acceso a cuidados preventivos o tempranos por deficiencias del SS?). Cobra especial importancia el trabajo desde una ética del cuidado, como moduladora necesaria de la ética de la justicia, necesariamente más impersonal. Se desconocen los datos necesarios para esta evaluación.

En el caso del TDM1 cabe mencionar que solo hay un estudio en el que se demuestran sus posibles beneficios (EMILIA), y los otros dos protocolos importantes que están en desarrollo el TH3RESA termina en junio del 2015, y el MARIANNE en febrero del 2016. Por otra parte el producto comercial (Kadcyla, Roche) no se encuentra disponible aún en el mercado (fuente Sector Desarrollo Comercial de Roche), pese a haber sido autorizado por la ANMAT. Llama la atención que se haya solicitado la provisión de un producto no disponible en nuestro país, y que solo podría conseguirse accediendo al desarrollo de alguno de los protocolos de investigación clínica que hay con Kadcyla en la Argentina, ninguno de los cuales está en ejecución en nuestra provincia, según los registros de la CAIBSH.

Conclusión: la falta de datos sistemáticos sobre posibles beneficios (solo 1 estudio), sumado al hecho de que el producto no está aún disponible en nuestro país, y que no tiene precio fijado en forma transparente (accesible al público), vuelve al pedido abstracto, a menos que se indique cual sería la fuente de aprovisionamiento de la droga.

Desde el punto de vista de la equidad, la realización de un gasto muy elevado en un medicamento aún en etapa de desarrollo y por lo tanto de beneficios inciertos no responde a criterios mínimos de justicia distributiva ni de equidad, al existir gastos equivalentes de eficacia comprobada y con beneficios ciertos.

## Comité Provincial de Biotecnologías Salud Pública, Provincia de Neuquén

### Recomendaciones

Intervención no recomendada

### Conclusiones

#### **Comentarios finales sobre el rol del T-DM1 y la asignación de recursos limitados:**

Pese a que las acciones preventivas son mucho más efectivas, en relación a su costo, que las curativas, el sanitarista Federico Tobar estimaba que en Argentina se destina un 4,55% del gasto total en salud en prevención, y cerca del 95,5% en intervenciones curativas (Tobar, Federico. ¿Es más barato prevenir que curar?). También se estima que en nuestro país se invierte unas 100 veces más fondos en cuidados paliativos que en actividades preventivas (Fundación Sanatorio Guemes 2011). Los informes de la OMS/OPS y del Instituto Nacional del Cáncer en Argentina insisten en apuntar los mayores esfuerzos en detectar las formas tempranas de cáncer de mama, como estrategia principal para lograr reducir el impacto de esta enfermedad. A nivel local el Programa de Prevención de Cáncer de Mama trabaja en forma intersectorial para mejorar la situación del rastreo y detección precoz de estadios tempranos. Para las formas metastásicas de cáncer de mama, el subsector de salud pública de Neuquén cubre actualmente las mismas líneas de quimioterapia que se cubren en el sistema de salud pública inglés (antraciclina, Trastuzumab, docetaxel, vinorelbina y capecitabina; Ante las debilidades claramente identificadas por el programa de Prevención de Cáncer de Mama en Salud Pública de Neuquén, parece razonable, en forma general, recomendar invertir prioritariamente en mejorar todos los aspectos relacionados al diagnóstico y tratamiento precoz de los estadios tempranos de cáncer de mama. Una vez cubiertos estos en forma adecuada, podría pensarse en seguir incorporando tecnologías en las formas incurables de cáncer metastásico, que presentan un bajo impacto en la salud poblacional con un costo de oportunidad elevado.

### Referencias Bibliográficas

- Cáncer de Mama, Una mirada en la provincia del Neuquén desde la Epidemiología  
Encuentro Interjurisdiccional para el logro de acuerdos para un Programa de abordaje del Cáncer de Mama. Sala de Situación, Ministerio de Salud de Neuquén, Septiembre del 2011
- Globocan. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
- Cáncer de Mama en las Américas. OPS-OMS 2012
- Estadísticas sobre el cáncer. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>
- Novoa, Adriana. Red Provincial de Atención de Patología mamaria, Provincia de Neuquén Informe 15 agosto 2013
- Viniegra, Paolini y Arrosi. Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control INC, OPS 2010
- Gøtzsche Peter C, Jørgensen Karsten Juhl. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 1, Art. No. CD001877
- Anthony B Miller et al. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. BMJ 2014;348:g366
- Mortalidad por cáncer está decayendo en algunos países de las Américas, según nuevo informe de la OPS/OMS. Disponible en [http://www.paho.org/uru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=775:mortalidad-por-cancer-](http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=775:mortalidad-por-cancer-)

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

[esta-decayendo-en-algunos-paises-de-las-americas-segun-nuevo-informe-de-la-opsoms&catid=697:noticias](#) )

Disposición Número 7250-13 aprobación ANMAT de trastuzumab emtansine ,kadcycla noviembre 2013

<http://www.pharmafield.co.uk/be/post/2013/09/23/Breast-cancer-drug-gains-EMA-approval.aspx>)

Novel new Drugs 2013. FDA. [www.fda.gov/drugs](http://www.fda.gov/drugs)

Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.

Beverly A. Teicher, Ph.D., and James H. Doroshow, M.D. The Promise of Antibody–Drug Conjugates. *N Engl J Med* 2012;367:1847-8

Manfred Welslau, Veronique Diéras, Joo-Hyuk Sohn, Sara A. Hurvitz, Deepa Lalla, Liang Fang, Betsy Althaus, Ellie Guardino and David Miles. Patient-Reported Outcomes From EMILIA, a Randomized Phase 3 Study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) Versus Capecitabine and Lapatinib in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Cancer* 2013;000:000-000.

Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V, Chu YW, Perez EA. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 20;31(9):1157-63. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer.

Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Rugo HS. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 10;30(26):3234-41. A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine.

Anna Nachtnebel, Marta Polkowska, Jadwiga Czczot. Horizon Scanning in Oncology. Trastuzumab emtansine (Kadcyla™) for previously treated patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer. Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft May 2013.

National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 2.2013 – Invasive Breast Cancer.

Cardoso, F., et al., Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2012. 23 Suppl 7: p. vii11-9.

Cardoso, F., et al., 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast*, 2012. 21(3): p. 242-52.

National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment 2010; Disponible en:

[http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/page2#Section\\_627](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/page2#Section_627).

Burris, H.A., et al., Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(4): p. 398-405.

Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, Tan-Chiu E, Krop IE, Michaelson RA, Girish S, Amler L, Zheng M, Chu YW, Klencke B, O'Shaughnessy JA. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 1;29(4):398-405. doi: 10.1200/JCO.2010.29.5865. Epub 2010 Dec 20.

Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer. Girish S, Gupta M, Wang B, Lu D, Krop IE, Vogel CL, Burris

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

Iii HA, LoRusso PM, Yi JH, Saad O, Tong B, Chu YW, Holden S, Joshi A. Cancer Chemother Pharmacol. 2012 May;69(5):1229-40. doi: 10.1007/s00280-011-1817-3. Epub 2012 Jan 20.

A phase II study of trastuzumab emtansine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who were previously treated with trastuzumab, lapatinib, an anthracycline, a taxane, and capecitabine. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, Guardino E, Lu M, Zheng M, Girish S, Amler L, Winer EP, Rugo HS. J Clin Oncol. 2012 Sep 10;30(26):3234-41. doi: 10.1200/JCO.2011.40.5902. Epub 2012 May 29.

Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V, Chu YW, Perez EA. J Clin Oncol. 2013 Mar 20;31(9):1157-63. doi: 10.1200/JCO.2012.44.9694. Epub 2013 Feb 4. Erratum in: J Clin Oncol. 2013 Aug 10;31(23):2977.

Verma, S., D. Miles, and L. Gianni, Protocol for: Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 2013. 367(19): p. 1783-91.

AHRQ Healthcare Horizon Scanning System – Potential High-Impact Interventions Report Priority Area 02: Cancer. Prepared for: Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. ECRI Institute. June 2013. Disponible en [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)

Public Summary Document Product: Trastuzumab emtansine, injection, 100 mg and 160 mg, Kadcyła® Sponsor: Roche Products Pty Ltd Date of PBAC Consideration: July 2013

Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer. UK February 2009

Beverly A. Teicher, and James H. Doroshow. The Promise of Antibody–Drug Conjugates. NEJM 2012, november 8: 367;19

Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation Trastuzumab Emtansine (Kadcyla). Canada 14 January 2014

<https://www.bcbsal.org/providers/policies/final/523.pdf>

Abdel-Kader Martín, Laila. Valoración de variables subrogadas en Oncología. Cáncer de mama avanzado y metastático. Evaluation of surrogate variables in Oncology. Advanced and metastatic breast cancer. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA 2009 / 12

O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. J Clin Oncol 2002;20:2812-23.

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

**Anexos**

---

**Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)**

Yo, \_\_\_\_\_ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

\_\_\_\_\_  
(firma)

\_\_\_\_\_  
(fecha)

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

**Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford<sup>1</sup>)**

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regal de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estándares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita,	Opinión de	Opinión de expertos sin	Opinión de expertos sin lectura crítica	Opinión de expertos sin

**Comité Provincial de Biotecnologías  
Salud Pública, Provincia de Neuquén**

		o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”
--	--	--	--	---	---	---

<sup>1</sup> <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

**Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)<sup>2</sup>**

<b>Fuerza de la recomendación</b>	<b>Calidad de la Evidencia</b>	<b>Balance entre efectos deseables e indeseables</b>	<b>Preferencias</b>	<b>Consumo de recursos o costo</b>
<b>Fuerte</b>	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
<b>Débil</b>	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

<sup>2</sup> <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>