

Mayo 2023

# Pembrolizumab en cáncer de mama triple negativo en etapa temprana o localmente avanzado (neoadyuvancia/adyuvancia).

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.<sup>1</sup>

## AUTORES

- Dra. Elena Lazo
- Dr. Jhonatan Mejía
- Dr. Sebastián García Martí
- Dra. Verónica Alfie
- Dr. Lucas Perelli
- Dr. Joaquín Cantos
- Dr. Federico Augustovski
- Dr. Andrés Pichón-Riviere
- Dr. Agustín Ciapponi
- Dra. Andrea Alcaraz
- Dr. Ariel Bardach

---

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios).

Para citar este informe: Lazo, E; Mejía, J; García Martí, S; Alfie, V; Perelli, L; Cantos, J; Augustovski, F; Pichon Riviere, A; Ciapponi, A; Alcaraz, A; Bardach, A. **Pembrolizumab en cáncer de mama triple negativo en etapa temprana o localmente avanzado (neoadyuvancia/ adyuvancia)**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 923, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2023. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

## Pembrolizumab neoadyuvante combinado con quimioterapia, seguida de pembrolizumab adyuvante

## versus quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama triple negativo en etapa temprana o localmente avanzado

### EVIDENCIA

- Alta
- Moderada
- Baja
- Muy baja / Nula

### BENEFICIO NETO

- Mayor
- Considerable
- Menor
- Marginal/Nulo/Incierto/Negativo

### COSTO-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

- Favorable
- Incierto
- No favorable



Aunque hay elementos que favorecen su incorporación, para la decisión se deberían valorar otros factores

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

## Conclusiones

Evidencia de alta calidad muestra que el pembrolizumab neoadyuvante combinado con quimioterapia seguida de pembrolizumab adyuvante versus quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo en etapa temprana o localmente avanzado, produce un beneficio neto considerable porque aumenta la supervivencia libre de progresión y la respuesta patológica completa. Aunque se registró mayor incidencia de eventos adversos, no se observó un aumento significativo de efectos adversos graves.

La mayoría de las guías de práctica clínica, incluida la argentina, desarrolladas para cáncer de mama triple negativo en etapa temprana o localmente avanzado recomiendan, como esquema de elección, la neoadyuvancia con pembrolizumab, paclitaxel y carboplatino, seguido de doxorubicina y ciclofosfamida. Así mismo, recomiendan el uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante.

Los financiadores de países de altos ingresos brindan cobertura para pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante y adyuvante para pacientes con cáncer de mama triple negativo temprano con alto riesgo de recurrencia. Sin embargo, los financiadores latinoamericanos no la mencionan o no señalan la indicación específica del medicamento en dicho grupo de pacientes.

Con respecto a las evaluaciones económicas, el pembrolizumab ha demostrado ser una opción de tratamiento costo-efectiva para pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapa temprana o localmente avanzado en Estados Unidos, desde la perspectiva del financiador. Sin embargo, si bien no se encontraron evaluaciones económicas realizadas en Argentina para esta tecnología, hay elementos para pensar que no sería costo-efectivo dado el costo elevado en relación a su comparador.

# Pembrolizumab in Triple-Negative Breast Cancer

## Conclusions

High-quality evidence suggests that neoadjuvant pembrolizumab in combination with chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab provides a significant net benefit when compared with neoadjuvant chemotherapy for the treatment of early stage or locally advanced triple-negative breast cancer because it increases progression free survival and complete disease response. Despite a higher incidence of adverse events was registered, a significant increase of severe adverse effects was not observed.

Most clinical practice guidelines developed for early stage or locally advanced triple-negative breast cancer, including the one from Argentina, recommend neoadjuvant therapy with pembrolizumab, paclitaxel and carboplatin followed by doxorubicin and cyclophosphamide as scheme of choice. In addition, they recommend the use of pembrolizumab as adjuvant therapy.

Health funders from high-income countries cover pembrolizumab as neoadjuvant and adjuvant therapy in patients with early stage triple-negative breast cancer at high risk of relapse. However, Latin American health funders do not mention it or define a specific indication for this drug in this group of patients.

As regards economic evaluations, pembrolizumab has shown it is a cost-effective treatment option for patients with early stage or locally advanced triple-negative breast cancer in the United States from the funder's point of view. However, although no economic evaluations carried out in Argentina have been found for this technology, there are elements to consider it would not be cost-effective due to its high cost versus its comparator.

To cite this document in English: Lazo, E; Mejía, J; García Martí, S; Alfie, V; Perelli, L; Cantos, J; Augustovski, F; Pichon Riviere, A; Ciapponi, A; Alcaraz, A; Bardach, A. Pembrolizumab in Triple-Negative Breast Cancer Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 923 Buenos Aires, Argentina. May 2023. ISSN 1668-2793. Available in [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)

## 1. Contexto clínico

El cáncer de mama continúa siendo una carga significativa para la salud, con consecuencias importantes en términos de enfermedad y mortalidad a nivel mundial.<sup>2</sup> En la actualidad, ha superado al cáncer de pulmón como el tipo de cáncer más diagnosticado y ocupa el quinto lugar como causa de mortalidad relacionada con el cáncer. Se estima que en 2020 hubo alrededor de 2,3 millones de casos nuevos (11,7% de todos los cánceres) y 685.000 muertes debido a esta enfermedad.<sup>3</sup> En los últimos años, la tasa de incidencia ha aumentado, estimándose que para el año 2040 aumentará en más del 40%, alcanzando aproximadamente tres millones de casos nuevos y un millón de muertes anuales.<sup>3,4</sup> En Argentina, los datos de 2020 reflejan una incidencia en mujeres mayores de 15 años de 105,9 por 100.000 habitantes.<sup>5</sup>

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un subtipo agresivo que constituye aproximadamente el 15-20% de todos los casos. Se caracteriza por la falta de expresión de los receptores de estrógeno, progesterona y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. A diferencia del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, el CMTN se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres jóvenes premenopáusicas menores de 40 años.<sup>6</sup> Debido a su alta heterogeneidad molecular, su capacidad metastásica y las opciones terapéuticas limitadas, el CMTN tiene un pronóstico relativamente desfavorable, con una tasa de supervivencia general a los cinco años del 77%.<sup>7,8</sup> Dado que no hay blancos moleculares claramente definidos, el tratamiento del CMTN localmente avanzado involucra una combinación de cirugía y quimioterapia.<sup>6</sup>

La terapia neoadyuvante con quimioterapia es el enfoque preferido para pacientes con cáncer de mama en etapa temprana o localmente avanzado que presentan un alto riesgo de recurrencia. El régimen de tratamiento más comúnmente utilizado consiste en una combinación de taxanos, antraciclinas y terapia con platino.<sup>9</sup> Se ha comprobado que el uso de combinaciones de quimioterapia en lugar de un solo agente logra tasas de respuesta más favorables.<sup>10,11</sup> Aunque esta estrategia puede ser efectiva inicialmente, la quimioterapia a menudo está asociada con resistencia, recurrencia y alta toxicidad.<sup>12</sup> Por tal motivo, se han desarrollado nuevos enfoques, como la terapia dirigida y la inmunoterapia, con el objetivo de mejorar la supervivencia y el pronóstico de los pacientes. La incorporación de la inmunoterapia ha tenido un impacto revolucionario en el campo de la oncología en los últimos diez años y se ha convertido con éxito en parte del tratamiento estándar para diversas neoplasias malignas.<sup>13,14</sup>

A pesar de que se creía que el cáncer de mama no era inmunogénico, investigaciones recientes han revelado que el subtipo CMTN presenta una alta capacidad de generar una respuesta inmunitaria. El CMTN tiene una carga mutacional relativamente elevada en comparación con otros subtipos, y su microambiente está enriquecido con la presencia de linfocitos infiltrantes de tumores estromales. Estos linfocitos exhiben niveles elevados de moléculas de puntos de control inhibitorias, lo que ha llevado a la inclusión de inhibidores de puntos de control inmunitarios en particular los inhibidores de muerte celular programada 1 (PD-1) y el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1), en el tratamiento de este cáncer.<sup>15</sup> Por lo tanto, se postula el uso de uno de los principales inhibidores de puntos de control

inmunológico, el pembrolizumab, como tratamiento para el CMTN. Esta propuesta se basa en las últimas aprobaciones de los organismos regulatorios, que mencionan el uso del pembrolizumab en combinación con quimioterapia en la etapa neoadyuvante, así como el uso del pembrolizumab como agente único en la etapa adyuvante.<sup>16,17</sup>

## 2. Tecnología

El pembrolizumab, vendido bajo la marca Keytruda®, es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2 en la superficie de las células T. El bloqueo de esta vía podría restaurar las respuestas inmunitarias antitumorales al reducir la inhibición de la inmunidad innata y reactivar las células T citotóxicas específicas del tumor.<sup>18,19</sup>

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) otorgaron en 2021 la aprobación a pembrolizumab para pacientes con CMTN localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana y de alto riesgo de recurrencia, en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante. A su vez, también se aprobó su uso como monoterapia adyuvante. Estas aprobaciones se basaron en los resultados del ensayo clínico aleatorizado KEYNOTE-522, que empleó al pembrolizumab como neoadyuvante y posteriormente como adyuvante en el mismo estudio.<sup>16,17</sup> Además, la FDA menciona que la dosis recomendada de pembrolizumab para CMTN es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas como infusión intravenosa durante 30 minutos. El pembrolizumab se administra en combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante durante 24 semanas y luego como agente único para el tratamiento adyuvante hasta 27 semanas.<sup>16</sup>

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en su última disposición del año 2022, aprobó el uso de pembrolizumab para las mismas indicaciones de tratamiento del CMTN que han sido aprobadas por la FDA y la EMA.<sup>20</sup>

## 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de pembrolizumab para el tratamiento de mujeres con cáncer mama triple negativo de alto riesgo en etapa temprana.

## 4. Métodos

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

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

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), Tripdatabase y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .[VA1]

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

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

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
<b>Población</b>	Mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama triple negativo localmente avanzada o en estadio temprano con alto riesgo de recurrencia
<b>Intervención</b>	- Pembrolizumab en combinación con quimioterapia (neoadyuvancia) seguido de pembrolizumab (adyuvancia)
<b>Comparador</b>	- Quimioterapia basada taxanos, antraciclinas y terapia con platino (neoadyuvancia)
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: supervivencia global, calidad de vida, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

## 5. Resultados

Se incluyeron: un ECA, una RS, una ETS, una EE, cuatro GPC y 14 políticas de cobertura.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Schmid y cols. publicaron en febrero de 2022 datos de seguimiento del KEYNOTE-522 (ECA, doble ciego, controlado con placebo). De los 1174 pacientes que se aleatorizaron, 784 fueron asignados al grupo de quimioterapia con agregado de pembrolizumab y 390 al grupo de quimioterapia con agregado de placebo. La mediana de seguimiento en este cuarto análisis intermedio planificado (corte de datos, 23 de marzo de 2021) fue de 39,1 meses. La supervivencia libre de progresión a los 36 meses fue del 84,5% (IC 95%: 81,7 a 86,9) en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab, en comparación con el 76,8% (IC 95%: 72,2 a 80,7) en el grupo de placebo [cociente de riesgo (HR, su sigla del inglés *hazard ratio*) 0,63; IC 95%: 0,48 a 0,82; p <0,001]. Los eventos adversos ocurrieron predominantemente durante la fase neoadyuvante y fueron consistentes con los perfiles de seguridad establecidos para pembrolizumab y quimioterapia. Se examinaron los eventos adversos relacionados con el tratamiento en un ensayo clínico que evaluó la quimioterapia con pembrolizumab en comparación con placebo en pacientes. Todos los pacientes completaron el tratamiento en febrero de 2020, y la incidencia de eventos adversos fue similar a la informada previamente.

Se observó que los eventos adversos de grado 3 o superior, considerados relacionados con el tratamiento del ensayo, ocurrieron en aproximadamente el 77,1% de los pacientes en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab y en el 73,3% de los pacientes en el grupo de quimioterapia con placebo. Los eventos adversos más comunes en ambos grupos fueron náuseas, alopecia y anemia. La interrupción del régimen del ensayo debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento fue más frecuente en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab en comparación con el grupo de quimioterapia con placebo. Además, se observaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab. En cuanto a los eventos adversos inmunomediados, se encontró una mayor incidencia en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab en comparación con el grupo de quimioterapia con placebo. Estos eventos adversos inmunomediados también provocaron la muerte en algunos pacientes, aunque en una proporción baja. La mayoría de los eventos adversos ocurrieron durante la fase neoadyuvante en lugar de la fase adyuvante del tratamiento.

Mittal y cols. publicaron en 2022 una RS y metaanálisis (MA) con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de los inhibidores de puntos de control combinados con quimioterapia neoadyuvante en comparación con quimioterapia neoadyuvante administrada como monoterapia en pacientes con CMTN en etapa temprana.<sup>21</sup> La búsqueda en bases de datos y literatura gris fue realizada hasta el 31 de octubre de 2020. De los 6 estudios incluidos, hubo cinco ECAs y un ensayo de un solo grupo. Todos los ECAs tenían una combinación de inhibidores de puntos de control con quimioterapia neoadyuvante estándar (uso secuencial de un taxano y antraciclina más ciclofosfamida) en el brazo de intervención. Varios inhibidores de puntos de control evaluados incluyeron inhibidores de PD-1 (pembrolizumab) e inhibidores de PD-L1 (atezolizumab y durvalumab). De los 5 ECA incluidos en el MA, el número total de pacientes evaluados incluyó 822 y 674 pacientes en los brazos de intervención y control, respectivamente. Es importante destacar que esta RS incluye dos estudios relevantes: el estudio KEYNOTE-522 (publicado en febrero de 2020) y el estudio I-SPY 2, los cuales evalúan el uso de pembrolizumab. En general, según la evaluación GRADE, se consideró que la calidad de la evidencia para la supervivencia libre de progresión y la respuesta patológica completa fue alta. En cuanto a los resultados, la supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia en comparación con el control (n ECAs: 2; OR 1,77; IC 95%: 1,21 a 2,60, p: 0,00; I<sup>2</sup>: 0%, p: 0,49). De igual forma, se observó una mejora estadísticamente significativa en la tasa de respuesta patológica completa para el pembrolizumab más quimioterapia en comparación con el control (n ECAs: 2; OR 2,03; IC 95%: 1,47 a 2,79; p: 0,00; I<sup>2</sup>: 82%, p: 0,02). En relación a la seguridad, hubo un aumento significativo en el riesgo de eventos adversos graves para el pembrolizumab más quimioterapia (ECAs: 1; riesgo relativo (RR) 1,66; IC 95%: 1,33 a 2,09). Sin embargo, los efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado tres o superior no aumentaron significativamente en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia en comparación con el control (ECAs: 1; RR 1,06; IC 95%: 0,99 a 1,14). También hubo un aumento significativo en los eventos adversos de especial interés de cualquier grado para el pembrolizumab más quimioterapia (ECAs: 1; RR 2,13; IC 95%: 1,70 a 2,68) y eventos adversos de especial interés de grado tres o superior (ECAs: 1; RR 7,19; IC 95%: 3,37 a 15,31). Los eventos adversos de especial interés informados con mayor frecuencia fueron reacciones

relacionados con la perfusión (ECAs: 1; RR 1,64; IC 95%: 1,13 a 2,36) y disfunción tiroidea (ECAs: 1; RR 4;90 IC 95%: 2,92 a 8,24).

### 5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en diciembre de 2022 una guía de evaluación de tecnología, en la cual se recomienda pembrolizumab combinado con quimioterapia, dentro de su autorización de comercialización, para el tratamiento neoadyuvante y luego continuar solo como tratamiento adyuvante para adultos con CMTN temprano con alto riesgo de recurrencia o localmente avanzado. Además, aclaran que se recomienda solo si la empresa que proporciona pembrolizumab lo hace mediante un acuerdo comercial. Esta recomendación se basó en los resultados del estudio KEYNOTE-522 que mostró mayor probabilidad de una respuesta patológica completa al usar pembrolizumab, además de aumentar el tiempo hasta su recidiva. No obstante, resaltaron que no está claro si pembrolizumab aumenta la sobrevida global de las pacientes señalando que probablemente exista una diferencia estadísticamente significativa con un mayor tiempo de seguimiento. Además, consideraron que pembrolizumab con quimioterapia probablemente sea costo efectivo en comparación con la quimioterapia sola en su contexto.<sup>22</sup>

### 5.3 Costos de la tecnología

El costo de pembrolizumab 100 mg es de ARS 1,433,832.07 (pesos argentinos mayo/2022), equivalentes a aproximadamente USD 6,285.15 (dólares estadounidenses mayo/2022). En cambio el costo de cada uno de los medicamentos utilizados en la quimioterapia son: a) carboplatino 150 mg: ARS 33,173.61 equivalente a aproximadamente USD 145.41 (dólares estadounidenses mayo/2022); b) paclitaxel 150 mg: ARS 152,584.59 equivalente a aproximadamente USD 668.84 (dólares estadounidenses mayo/2022); c) doxorubicina: ARS 16,024.15 (50 mg) equivalente a aproximadamente USD 70.24 (dólares estadounidenses mayo/2022); d) ciclofosfamida 1 g: ARS \$14,719.75 equivalente a aproximadamente USD 64.52 (dólares estadounidenses mayo/2022).<sup>23</sup>

Huang y cols. publicaron en 2023 una evaluación económica con el objetivo de evaluar la costo efectividad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y como monoterapia adyuvante frente a quimioterapia neoadyuvante para pacientes con CMTN de alto riesgo desde la perspectiva del financiador en los Estados Unidos.<sup>24</sup> En el escenario del caso base, pembrolizumab más quimioterapia seguida de pembrolizumab dio como resultado ganancias esperadas de 3,37 años de vida y 2,90 años de vida ajustados por calidad (AVAC), y un costo incremental de USD 79.046 en comparación con la quimioterapia. El costo incremental por AVAC ganado fue de USD 27.285, que es más bajo que todos los umbrales de disposición a pagar de Estados Unidos comúnmente citados. Los análisis de sensibilidad mostraron que los resultados eran sólidos con respecto a los valores plausibles de las entradas y suposiciones clave del modelo. Por lo tanto, pembrolizumab puede considerarse una opción de tratamiento costo efectiva para pacientes con CMTN de alto riesgo en los Estados Unidos, además de su mayor eficacia frente a la quimioterapia, como se demuestra en KEYNOTE-522.

#### 5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

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

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

La guía de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicada en 2023 recomienda el uso de pembrolizumab, carboplatino y paclitaxel seguido de pembrolizumab, ciclofosfamida y doxorubicina como enfoque terapéutico neoadyuvante para el cáncer de mama triple negativo en mujeres en estadio II y III, así como un tratamiento adyuvante con pembrolizumab.<sup>25</sup>

La Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) publicó una actualización de su guía sobre el cáncer de mama en 2023.<sup>26</sup> En dicha actualización, se recomienda como esquema de elección el uso neoadyuvante de pembrolizumab, paclitaxel y carboplatino, seguido de doxorubicina y ciclofosfamida. Además, recomienda el uso de pembrolizumab como tratamiento adyuvante.

La guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, su sigla del inglés *American Society of Clinical Oncology*), publicada en 2022 recomienda el uso de pembrolizumab en combinación de la terapia neoadyuvante, seguido de pembrolizumab como terapia adyuvante a la cirugía.<sup>27</sup> Sin embargo, reconoce la probable aparición de eventos adversos severos relacionados a pembrolizumab por lo que señalan realizar un seguimiento cuidadoso para el manejo de posibles toxicidades.

La guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, su sigla del inglés *European Society for Medical Oncology*) publicada en 2019 no menciona el uso de pembrolizumab como parte del esquema de quimioterapia en sus recomendaciones para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo temprano.<sup>28</sup>

Los financiadores de los países de altos ingresos brindan cobertura para pembrolizumab como tratamiento neoadyuvante y adyuvante para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo temprano con alto riesgo de recurrencia.<sup>29-35</sup> Sin embargo, los financiadores latinoamericanos no la mencionan o no señalan la indicación específica del medicamento en el grupo de pacientes en estudio.<sup>36-41</sup>

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

POLÍTICAS DE COBERTURA			
Financiator o Institución	País	Año	CMTN en neoadyuvancia/ adyuvancia
<b>ARGENTINA</b>			
Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SURGE) (# <sup>42</sup> )	Argentina	2002/2023	NM*/NM*
<b>OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA</b>			
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS <sup>36</sup>	Brasil	2023	NM
Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>37</sup>	Brasil	2023	NM
Garantías Explícitas en Salud (#) <sup>38</sup>	Chile	2023	NM*
Plan de Beneficios en Salud PBS (#) <sup>39</sup>	Colombia	2023	NM*
Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) <sup>40</sup>	México	2023	NM*
Fondo Nacional de Recursos (#) <sup>41</sup>	Uruguay	2023	NM*
<b>OTROS PAÍSES</b>			
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) <sup>30</sup>	Alemania	2022	Sí
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) <sup>29</sup>	Australia	2023	Sí
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>43</sup>	Canadá	2022	Sí
Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>32</sup>	Francia	2023	Sí
Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) <sup>44</sup>	EE.UU.	2023	NM
Aetna <sup>33</sup>	EE.UU.	2023	Sí
Anthem <sup>34</sup>	EE.UU.	2023	Sí
Cigna <sup>35</sup>	EE.UU.	2023	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>22</sup>	Reino Unido	2022	Sí
<b>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</b>			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <sup>25</sup>	EE.UU.	2023	Sí
Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) <sup>26</sup>	Argentina	2023	Sí
American Society of Clinical Oncology (ASCO) <sup>27</sup>	EE.UU.	2022	Sí
European Society for Medical Oncology (ESMO) <sup>28</sup>	Europa	2019	NM

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

## Financiamiento

Esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

## Conflicto de interés

Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

## Informe de Respuesta Rápida

Este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

## Proceso de Consulta Pública

Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: MSD Argentina, Asociación Argentina de Oncología Clínica -AAOC, Sociedad Argentina de Cancerología - SAC, Sociedad Platense de Cancerología, Asociación de Oncólogos Clínicos de Córdoba - AOCC, Instituto de Oncología A. Roffo, Movimiento Ayuda Cáncer de Mama (MACMA), Sociedad Argentina de Mastología. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

## Informe de Respuesta Rápida

### Pembrolizumab en cáncer de mama triple negativo

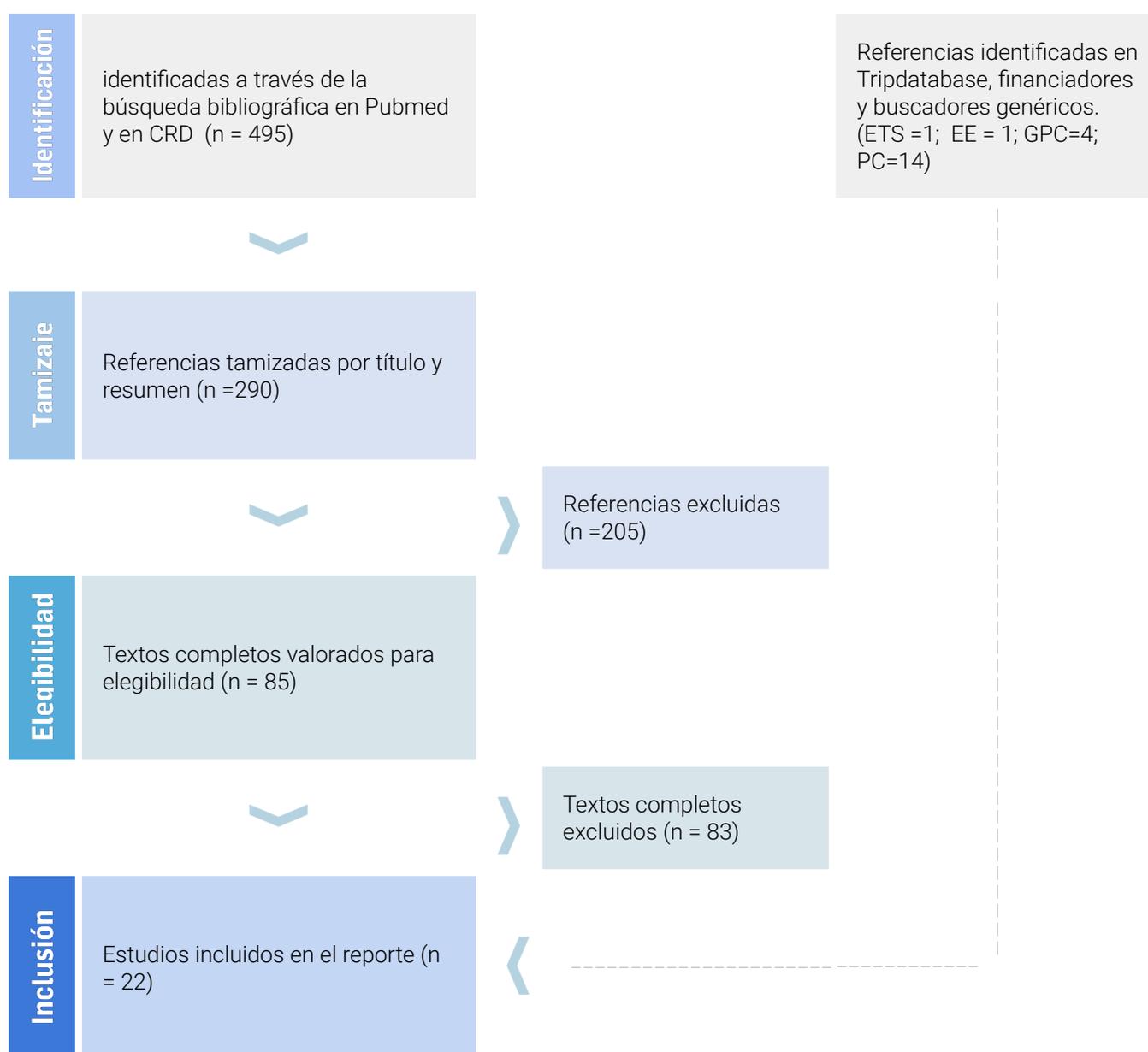
Fecha de realización: Mayo del 2023 / ISSN 1668-2793

- Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>
- **IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I: METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 26 de mayo del 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Breast Neoplasms[Mesh] OR Breast Neop\*[tiab] OR Breast Tumo\*[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom\*[tiab] OR Mammary Neoplas\*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumo\*[tiab] OR Mammary Carcinom\*[tiab] OR HER2[tiab] OR HER 2[tiab] OR BRCA\*[tiab]) AND (Pembrolizumab[Supplementary Concept] OR Pembrolizumab [tiab] OR Keytruda[tiab] OR PD 0332991[tiab] OR lambrolizumab[tiab])

**Figura 1: ■ ■ ■ Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados**



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

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

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

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



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

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

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

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

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

A) Calidad de la evidencia	
<b>Alta</b>	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
<b>Moderada</b>	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto
<b>Baja</b>	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto
<b>Muy baja - Nula</b>	Cualquier estimación del efecto es incierta
<p>La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. <i>BMJ: British Medical Journal</i>. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.</p>	
B) Beneficio neto	
<b>Mayor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sobrevida (RR <math>\leq 0,85</math>) ó</li> <li>■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>\leq 0,75</math>)</li> </ul>
<b>Considerable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sobrevida (RR <math>&gt;0,85</math> y <math>\leq 0,95</math>)</li> <li>■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt;0,75</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>\leq 0,80</math>)</li> </ul>
<b>Menor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sobrevida (RR <math>&gt;0,95</math> y <math>&lt; 1</math>)</li> <li>■ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR <math>&gt;0,90</math> y <math>&lt;1</math>)</li> <li>■ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR <math>&gt;0,80</math> y <math>\leq 0,90</math>)</li> <li>■ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)</li> </ul>
<b>Marginal - Nulo - Incierto - Negativo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.</li> </ul>
<p>El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.</p> <p>La clasificación fue realizada por IECS en base a la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG <i>Methods Resources</i>. <i>IQWiG General Methods</i>. <i>Cologne, Germany</i>. 2015. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/</a>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <math>&lt;0,85</math> pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.</p>	

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

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<b>Favorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó</li> <li>■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario§ ó</li> <li>■ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado¥, 2) la población afectada es pequeña£, 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario§.</li> </ul>
<b>Incierto</b>	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
<b>No favorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó</li> <li>■ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)</li> </ul>

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

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

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

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

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

## Anexo II: EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA

### Pembrolizumab en cáncer de mama triple negativo

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



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

Para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo en etapa temprana de alto riesgo cuando se cumplen todos los siguientes criterios:

- Mayores de 18 años.
- El diagnóstico de cáncer de mama triple negativo mediante la negatividad de los siguientes receptores de las células cancerosas:
  - Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)
  - Estrógeno
  - Progesterona

El medicamento solicitado se utilizará como:

- Tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia; o
- Tratamiento adyuvante continuado después de la cirugía, como agente único.



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

Un tratamiento secuencial:

1. Tratamiento neoadyuvante con:
  - carboplatino más paclitaxel para los ciclos 1 a 4
  - doxorubicina o epirrubicina más ciclofosfamida para los ciclos 5 a 8
  - pembrolizumab para los ciclos 1 a 8
2. Cirugía
3. Tratamiento adyuvante con pembrolizumab durante 9 ciclos.

La dosis recomendada de pembrolizumab para CMTN es de 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas como infusión intravenosa durante 30 minutos. El pembrolizumab se administra en combinación con quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante durante 24 semanas y luego como agente único para el tratamiento adyuvante hasta 27 semanas.



## REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de pembrolizumab el paciente deberá cumplir con los siguientes requisitos: diagnóstico con valoración clínica, resultados de exámenes imagenológicos y/o estudio anatomopatológico. Además, de exámenes hematológicos completos.

## Referencias

1. Bardach E, Patashnik EM. *A Practical Guide for Policy Analysis: The Eightfold Path to More Effective Problem Solving*. CQ Press; 2019.
2. Huang J, Chan PS, Lok V, et al. Global incidence and mortality of breast cancer: a trend analysis. *Aging* . 2021;13(4):5748-5803.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.
4. Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022;66:15-23.
5. Cancer today. Accessed May 17, 2023. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=32&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=3&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=32&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=3&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1)
6. Yao H, He G, Yan S, et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? *Oncotarget*. 2017;8(1):1913-1924.
7. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):61.
8. Hsu JY, Chang CJ, Cheng JS. Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 2022;12(1):729.
9. Santa-Maria CA, O'Donnell M, Nunes R, Wright JL, Stearns V. Integrating Immunotherapy in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Practical Evidence-Based Considerations. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):738-744.
10. de Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JPJ, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(2):183-192.
11. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer* . 2016;10:25-36.
12. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460-2467.
13. Pathak N, Chitikela S, Malik PS. Recent advances in lung cancer genomics: Application in targeted therapy. *Adv Genet*. 2021;108:201-275.
14. Popovic M, Matovina-Brko G, Jovic M, Popovic LS. Immunotherapy: A new standard in the treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *World J Clin Oncol*. 2022;13(1):28-38.
15. Quinn KM. Innovative approaches to immunotherapy in breast cancer. *J Thorac Dis*.

2020;12(8):4536-4540.

16. Center for Drug Evaluation, Research. FDA approves pembrolizumab for high-risk early-stage triple-negative breast cancer. U.S. Food and Drug Administration. Accessed May 17, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-high-risk-early-stage-triple-negative-breast-cancer>
17. European Medicines Agency. Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0110. Published online 2021. Accessed May 17, 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-e-par-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-e-par-assessment-report-variation_en.pdf)
18. Pembrolizumab (Keytruda). Accessed May 17, 2023. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/drugs/pembrolizumab>
19. Jiang X, Wang J, Deng X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*. 2019;18(1):10.
20. ANMAT. Disposición DI-2022-3206. Published online May 2022. [https://boletin.anmat.gob.ar/Mayo\\_2022/Dispo\\_3206-22.pdf](https://boletin.anmat.gob.ar/Mayo_2022/Dispo_3206-22.pdf)
21. Mittal N, Singh S, Mittal R, Kaushal J, Kaushal V. Immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2022;18(6):1754-1765.
22. Overview | Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple-negative early or locally advanced breast cancer | Guidance | NICE. Accessed May 21, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta851>
23. Banco de la Nación Argentina. Accessed April 11, 2023. <https://www.bna.com.ar/>
24. Huang M, A Fasching P, Haiderali A, et al. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States. *Adv Ther*. 2023;40(3):1153-1170.
25. National Comprehensive Cancer Network. *Breast Cancer*. National Comprehensive Cancer Network; 2023. Accessed May 22, 2023. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
26. Asociación Argentina de Oncología Clínica. *Actualización Guías Cáncer de Mama 2023*. Asociación Argentina de Oncología Clínica; 2023. Accessed May 22, 2023. <https://drive.google.com/file/d/19u5EWWONSZLI6sbuo3XlrDxIWsmU6V53/view?pli=1>
27. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer Guideline Expert Panel. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1696-1698.
28. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice

Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-1220.

29. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Published May 20, 2023. <https://www.pbs.gov.au/browse/medicine-listing>
30. Startseite - Gemeinsamer Bundesausschuss. Accessed May 20, 2023. <https://www.g-ba.de/>
31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Accessed May 20, 2023. <https://www.cadth.ca/>
32. Haute Autorité de Santé; Rechercher une recommandation, un avis. Accessed May 20, 2023. [https://www.has-sante.fr/jcms/fc\\_2875208/fr/rechercher-une-recommandation-un-avis](https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875208/fr/rechercher-une-recommandation-un-avis)
33. Aetna - Health insurance plans. Aetna. Accessed May 20, 2023. <https://www.aetna.com/>
34. Anthem - Drug List Selection. Accessed May 20, 2023. <https://www.anthem.com/ms/pharmacyinformation/home.html>
35. Cigna national formulary policies A-Z index. Accessed May 20, 2023. [https://static.cigna.com/assets/chcp/resourceLibrary/coveragePolicies/cnf\\_a-z.html](https://static.cigna.com/assets/chcp/resourceLibrary/coveragePolicies/cnf_a-z.html)
36. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Accessed May 20, 2023. <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
37. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Accessed May 20, 2023. <https://www.gov.br/ans/pt-br>
38. Garantías Explícitas en Salud (GES). Accessed May 20, 2023. <http://www.supersalud.gob.cl/difusion/665/w3-propertyvalue-1962.html>
39. de Colombia M de S y. PS. Plan de Beneficios en Salud (PBS). Accessed May 20, 2023. <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
40. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos - Consejo de Salubridad General . México. Accessed May 20, 2023. <http://www.csg.gob.mx/contenidos/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogos.html>
41. Fondo Nacional de Recursos - Uruguay. Accessed May 20, 2023. <http://www.fnr.gub.uy/>
42. SISTEMA ÚNICO DE REINTEGRO POR GESTIÓN DE ENFERMEDADES (SURGE). SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD. Accessed May 20, 2023. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-731-2023-381402/texto>
43. pembrolizumab. Accessed May 29, 2023. <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-3>
44. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); Coverage database. Accessed May 20, 2023. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/search.aspx>