COSTO– EFECTIVIDAD DE LA BIOPSIA LÍQUIDA PARA DEFINIR CAMBIO FARMACOLÓGICO EN CANCER DE MAMA HER2 + AVANZADO EN COLOMBIA.

Declaración de autonomía: "Declaramos bajo gravedad de juramento, que hemos escrito el presente artículo con fines de grado, por nuestra propia cuenta, y que por lo tanto, su contenido es original. Declaramos que hemos indicado clara y precisamente todas las fuentes directas e indirectas de información, y que este artículo no ha sido entregado a ninguna otra institución con fines de calificación o publicación".

Declaración de exoneración de responsabilidad: "Declaramos que la responsabilidad intelectual del presente trabajo es exclusivamente de sus autores. La Universidad del Rosario no se hace responsable de contenidos, opiniones o ideologías expresadas total o parcialmente en él".

Diana Carolina Sánchez Calderón
Estudiante

Adriana Pedraza López
Estudiante

Catalina Mancera Urrego
Estudiante

Aurelio Mejía Mejía
Tutor

Bogotá, Febrero 5 de 2019

COSTO– EFECTIVIDAD DE LA BIOPSIA LÍQUIDA PARA DEFINIR CAMBIO FARMACOLÓGICO EN CANCER DE MAMA HER2 + AVANZADO EN COLOMBIA.

Diana Sánchez-Calderón[1], Adriana Pedraza[2], Catalina Mancera Urrego[3], Aurelio Mejía-Mejía[4],

Resumen

Introducción: El cáncer de seno tiene elevada prevalencia e incidencia en el mundo y genera altos costos para los sistemas de salud. El subtipo HER2 +, representa el 30% del cáncer de mama y es considerado de mal pronóstico. Las terapias anti-HER2 presentan resistencia requiriendo frecuentemente cambio en las líneas de tratamiento. La biopsia líquida es una técnica poco invasiva, de fácil acceso y con alta sensibilidad y especificidad para detectar resistencia molecular al tratamiento, incluso previo a manifestaciones clínicas, y puede ser usada como alternativa a la biopsia de tejido en cáncer de mama. **Objetivo:** Determinar la costo-efectividad de la inclusión de la biopsia líquida para definir cambios terapéuticos en mujeres con cáncer de seno HER2 + avanzado en Colombia. **Metodología:** Se realizó modelo de árbol de decisiones y análisis determinístico basado en búsqueda de la literatura de primera y segunda línea de tratamiento (Trastuzumab, Pertuzumab, Docetaxel y TDM1 respectivamente), resistencia , desenlaces, sensibilidad y especificidad de la prueba para detectar resistencia molecular. La efectividad se midió mediante AVAC y los costos fueron obtenidos de bases de datos de validez nacional, proveedores, Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de Colombia y estudios locales. **Resultados:** El uso de biopsia liquida sumado al tratamiento convencional resultó más costoso y menos efectivo que el tratamiento convencional sin biopsia liquida: US$177.985,35 y 0,533889206 AVAC. El costo incremental con biopsia líquida fue de USD $7.333,17 y la efectividad incremental fue de 0,00042256 AVAC, en relación al comparador. **Discusión y Conclusiones**: No se considera pertinente incluir La biopsia sumada al tratamiento del cáncer de mama avanzado HER2+ en Colombia, porque no fue costo efectiva. Se requiere mayor evidencia en la utilidad de la prueba de acuerdo a la capacidad de financiamiento en Colombia y otros países.

Palabras Clave: Costo-efectividad, biopsia líquida, biomarcadores, cáncer de mama HER2+, evaluación económica.

[1] Médico cirujano, Mg(C) Administración en salud Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
[2] Enfermera, Mg (C) Administración en salud Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
[3] Médico cirujano, Mg (C) administración en salud Universidad del Rosario Bogotá, Colombia.
[4] Economista, Mg en Economía de la salud. Docente Universidad del Rosario, Bogotá Colombia.

Introducción

El Cáncer de mama es una patología de gran interés en salud pública por cuanto sus cifras de prevalencia, incidencia y mortalidad han venido siendo crecientes en las últimas décadas. Según el Globocan, iniciativa de la International Agency for Research on Cancer IARC, los tumores de la mama se consideran la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres y la segunda causa de muerte en el mundo, con 1,67 millones de nuevos casos diagnosticados a nivel global (Ferlay et al., 2015).

De acuerdo al estudio CONCORD, llevado a cabo por el *Cancer Research UK* de la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, la supervivencia neta determinada a 5 años para el cáncer de mama fue del 80%, pero marcadamente menor en países poco desarrollados o en vía de desarrollo, indicando que Colombia tuvo una supervivencia que osciló entre el 66 a 76%, explicado por las demoras diagnósticas y las dificultades de acceso al tratamiento óptimo. (Allemani et al., 2015).

Para Colombia, , para el 2016 la tasa de mortalidad por tumores malignos de la mama fue de 12,79 por cada 100.000 mujeres ("Sistema integral de información de la Protección social SISPRO. Observatorio Nacional de Cancer Colombia. Ministerio de Salud.," 2018) y se calculó la supervivencia global a 2 años en un 80% (Pardo & Vries, 2017), la cual disminuye hasta en un 12% luego de una demora de 3 meses en iniciar el tratamiento(Piñeros et al., 2011), aumentando simultáneamente los costos en proporción al incremento del estadío clínico.(Gamboa et al., 2016)

El costo de la atención del cáncer de mama es oneroso. Se proyecta que para 2035, los Estados Unidos gastarán entre 3,6 y 7,6 billones de dólares en el manejo de pacientes con cáncer de mama. (Tartari, Santoni, Pistelli, & Berardi, 2017). En el Reino Unido se calculó la permanencia hospitalaria entre 6 a 9 meses de pacientes con cáncer de seno, con un costo equivalente entre USD$14.000 a USD$18.000 (Hall et al., 2015), mientras que en un estudio mexicano, el costo de atención promedio por año-paciente para pacientes diagnosticadas en 2002 y con seguimiento hasta el año 2006, se estimó entre USD $4.000 para estadios tempranos y hasta USD$11.000 en estadio avanzado.(Knaul et al., 2009).

En Colombia, se determinó que el cáncer metastásico tuvo un costo total de USD$53.000 por paciente en un periodo de seguimiento de 5 años, mientras que el cáncer de mama regional alcanzó un costo cercano a los USD$25.000 , sin tener en cuenta recaídas (Gamboa et al., 2016). Se encontró que los costos de la quimioterapia representan del 77% al 84% del total del costo de acuerdo al estadio de la enfermedad, lo cual es consistente con otros reportes a nivel mundial donde se estiman estos costos entre el 42 y el 87% del total de los costos (Daroudi et al., 2015; González-Robledo, Wong, Ornelas, & Knaul, 2015). En Colombia, entre 2007 y 2011, se diagnosticaron 7600 casos nuevos de cáncer de mama al año y 2226 fallecimientos por la misma causa durante el mismo periodo. Al ingresar el 5.8% se encontraban en estadio I, el 28.3% en estadio II, el 39% en estadio III, el 7.3% en estadio IV y el 19.7% sin información (Pardo & de Vries, 2018). Otro estudio determinó que el 31,2% de los cánceres de mama se encontraban en estadio I a IIA; el 57,1%, localmente avanzado en estadio IIB a IIIC; el 4,5%, metastásico en estadio IV, y el 7,1% no tenía información (Piñeros et al., 2008), datos que permiten estimar el costo del manejo.

El tratamiento del cáncer de seno es heterogéneo y varía de acuerdo al estadio clínico de su detección. En el cáncer de seno avanzado, los regímenes terapéuticos incluyen los llamados medicamentos diana molecular, anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1, lapatinib), los cuales están descritos que solos o en asocio a quimioterapia, permiten el control de la enfermedad, llegando a reportarse supervivencia global entre 48 meses hasta 5 años para canceres HER2positivo metastásico. (Blanchette et al., 2018) (Yardley et al., 2014) (Maffuz-Aziz et al., 2017).

El cáncer de mama con amplificación del gen ER BB-2 y / o la sobre expresión la proteínas transmembrana de la familia de los receptores de crecimiento epidérmico HER2, se ha identificado entre el 10% al 34% de los cánceres de mama invasivos (Ross, Slodkowska, Symmans, Pusztai, & Ravdin, 2009) y se considera de mal pronóstico debido a su alta proliferación y características histológicas (Yao & Fu, 2018a). Además, defectos en la señalización celular, desequilibrio en la expresión de proteínas proaptoptóticas y antiapoptóticas, así como otros mecanismos bioquímicos y mutaciones (genes PI3K, PIK3CA) pueden condicionar resistencia a agentes quimioterápicos y terapias anti HER2 (de Melo Gagliato, Jardim, Marchesi, & Hortobagyi, 2016; Flores de Mera, 2016).

Estas condiciones genéticas que median una pobre respuesta al manejo son detectadas mediante muestras directas del tumor o biopsia de tejido usualmente, lo cual es invasivo para el paciente. Como alternativa, ha sido reportada en la literatura la técnica de biopsia líquida, que consiste en una prueba que permite detectar en diferentes fluidos (sangre, orina, liquido cefaloraquideo, saliva) células tumorales circulantes (CTC) o fracciones circulantes de ácidos nucléicos tumorales: ADN tumoral circulante (ctDNA), micro ARNs (miRNA) entre otros, que contienen una representación completa del genoma del tumor (Murtaza et al., 2013). La biopsia líquida facilita el seguimiento, apoyo en cambio de decisión terapéutica y determinación de pronóstico (Polasik et al., 2017), siendo poco invasiva y con niveles altos de concordancia con relación a biopsia de tejidos, (Chu & Park, 2017) (Diehl et al., 2008), ésta última, que muchas veces limita la secuenciación genética del tumor y la determinación de su heterogeneidad (Krishnamurthy, Spencer, Torkamani, & Nicholson, 2017).

A partir de la implementación de nuevas plataformas genéticas para el monitoreo del cáncer, estudios han demostrado costo efectividad a la hora de definir la necesidad de cambio de tratamiento o adición de medicamentos quimioterapéuticos al tratamiento de base (Calvo et al., 2018; Diaby et al., 2016; Diaby et al., 2017; Jacobs et al., 2013; Marguet et al., 2016). Teniendo en cuenta la alta heterogeneidad de los tumores sólidos de la mama, gracias a la determinación de CTC y ctDNA, ha sido posible adelantar monitoreo terapéutico, lo cual impacta de manera directa el pronóstico y la supervivencia, (Appierto et al., 2017), dada la sensibilidad de la prueba del 80% y especificidad cercana al 100% (Krishnamurthy et al., 2017).Otras ventajas incluyen comprender anormalidades moleculares del tumor, (Alix-Panabières & Pantel, 2016; Colomer et al., 2017), lograr un tratamiento personalizado, de acuerdo a los marcadores expresados por el tumor detectado en cada paciente y poder llegar a manejos más selectivos. (Alix-Panabières & Pantel, 2016).

La terapia monoclonal con medicamentos antiHER2, se considera de primera línea para el manejo de cáncer de mama avanzado. (Nicolini et al., 2018; Palacios et al., 2018). De ésta manera la

implementación de la técnica de biopsia líquida en el seguimiento de pacientes con carcinoma de mama en estadio avanzado, puede favorecer el cambio de manejo farmacológico tempranamente y evitar los periodos largos de tratamiento en espera de evidencia clínica de resistencia, lo cual, de acuerdo a reportes de la literatura, suele ocurrir en menos de un año de tratamiento con medicación anti HER2. (Hainsworth et al., 2016; Labidi et al., 2016)

En Colombia, aunque la Guía de práctica clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama ha considerado la inclusión de terapias diana dentro del manejo de cáncer tipificado como HER2 positivo (González, 2013), no considera la realización rutinaria de biopsia líquida para tomar decisiones frente al cambio de terapia farmacológica en caso de resistencia detectada.

Teniendo en cuenta que los recursos en salud son limitados, se hace necesaria la priorización de las decisiones frente a la evidencia demostrada, los recursos disponibles, los aspectos éticos y el contexto local, regional, nacional o internacional, en torno a la financiación de la inclusión de nuevas tecnologías en los sistemas de salud. (Daniels, 2000; Mejía, 2008) (Sabik & Lie, 2008).

Existe por su parte un vacío en la literatura sobre los costos del tratamiento del cáncer usando biomarcadores que impacte decisiones terapéuticas desde una perspectiva clínica y económica. Para ello, se planteó la realización de una evaluación económica en salud como insumo para apoyar la toma de decisiones frente al uso y la pertinencia en la financiación de la tecnología biopsia líquida en el cáncer de mama avanzado tipo HER2 positivo, en Colombia.

Metodología

Este estudio corresponde a una evaluación económica del tipo costo-efectividad, desarrollado a partir de una pregunta de investigación económica, diseñada mediante la estrategia PICO que se desglosa a continuación y basado en las recomendaciones metodológicas del Manual metodológico del Instituto de evaluación económica en salud IETS. (Moreno Viscaya, Mejía Mejía, & Castro Jaramillo, 2014)

Población objetivo: mujeres con cáncer de mama, HER2 positivo con receptor hormonal negativo, en estadio avanzado (III y IV según American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer) candidatas a manejo con medicamentos de diana-molecular, en Colombia.

Intervención: Adición de la biopsia líquida al tratamiento de primera línea, que consiste en una prueba que permite detectar células tumorales circulantes (CTC) o fracciones circulantes de tumor ctDNA, a partir de fluidos como sangre, orina y saliva y contiene una representación completa del genoma del tumor. (Murtaza et al., 2013). A la vez, permite establecer perfiles genéticos para los diferentes tipos de cáncer (Chu & Park, 2017), detectando tempranamente la resistencia al manejo farmacológico para proceder al cambio de línea terapéutica.

Comparador: Tratamiento convencional de primera línea (Pertuzumab, Trastuzumab y Docetaxel) para cáncer de mama Her2+ en estadío avanzado en Colombia.

Desenlace: La efectividad se midió mediante AVAC (años de vida ajustados por calidad), que son una medida de desenlace que permite evaluar el impacto de las tecnologías incluidas en la evaluación económica sobre calidad de vida y sobre la expectativa de vida de la población objeto, tal como lo describe el Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en Salud, IETS (Moreno Viscaya et al., 2014). Los AVAC han sido ampliamente utilizados como medida de desenlace en estudios de cáncer. Las ponderaciones de utilidad se estimarán a partir de información extraída de la literatura, las cuales serán discutidas con expertos temáticos. La búsqueda se realizará en las bases de datos de Pubmed, EBSCO y Google Scholar.

> **Pregunta de investigación:** *Cuál es la relación costo-efectividad de la adición de la biopsia líquida al tratamiento convencional para definir el cambio en el manejo farmacológico en pacientes con cáncer de mama HER2 + en estadío avanzado en Colombia, comparada con tratamiento convencional sin biopsia líquida?*

Horizonte temporal: Se adopta un horizonte de un año basado en determinaciones de la literatura que muestran una mediana de fallo terapéutico en régimen trastuzumab + docetaxel de 9,8 meses como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. (Marty et al., 2005) Adicionalmente la detección de resistencia a través de biopsia liquida genera una ganancia de ocho semanas comparado con métodos imagenológicos convencionales en la detección de resistencia medicamentosa a la hora de definir cambio farmacológico (Ma et al., 2016), de tal modo que se espera detectar resistencia entre el 1 y el 3 ciclo de medicación en primera línea mediante la biopsia.

No se han identificado estudios que permitan evaluar resistencia en horizontes mayores a un año, lo cual probablemente tiene que ver con la sobrevida global de pacientes en estadío avanzado de la enfermedad. Con el experto clínico que ha apoyado este estudio, se determinó evaluar la resistencia que ocurre durante el primer año de tratamiento.

Perspectiva: La perspectiva de esta evaluación económica corresponde a la del Sistema General de Seguridad social en salud colombiano. Específicamente se considerarán los costos médicos directos asociados a primera y segunda línea de tratamiento (medicamentos, consultas, exámenes paraclínicos) y los desenlaces de salud en términos de mortalidad y los referidos por los pacientes en términos de calidad de vida.

Tasa de Descuento: No aplica, por ser el horizonte temporal de un año.

Estructura del modelo y supuestos: Árbol de decisiones.

Diseño del modelo: Para estimar los costos y beneficios de cada alternativa (adición de biopsia líquida al tratamiento convencional), se diseñó un árbol de decisiones que refleja los principales

cursos de acción de la enfermedad en un paciente en el corto plazo. El diseño del árbol se basó en revisión de la literatura como artículos indexados en bases de datos como Scielo Pubmed, Embase, guías de manejo local Colombiana del Instituto Nacional de Cancerología, guías internacionales de American society of clinical oncology y National Comprenhensive Cancer Network, sobre el manejo de Cáncer de mama HER2+ en estado avanzado que incluyó la búsqueda de las líneas de tratamiento de primera y segunda línea, tiempo y porcentaje de resistencia a primera línea y escalamiento a la segunda, desenlaces probables según tratamiento y fase de la enfermedad, así como la sensibilidad y especificidad de la biopsia líquida para detectar resistencia a primera línea de tratamiento. De igual manera se validó la información de manejo farmacológico con un oncólogo clínico y con un experto investigador en genómica del cáncer. La búsqueda bibliográfica contempló evaluaciones económicas de biopsia líquida para cáncer de mama en Colombia y en el mundo, la cual no arrojó ningún resultado. En este sentido, el modelo propuesto se basó en lo hallado en guías de práctica clínica y consulta de expertos.

Figura del modelo:

En la figura 1., se presenta el modelo del árbol de decisiones que representa el curso de la enfermedad y los diferentes escenarios planteados para el estudio.

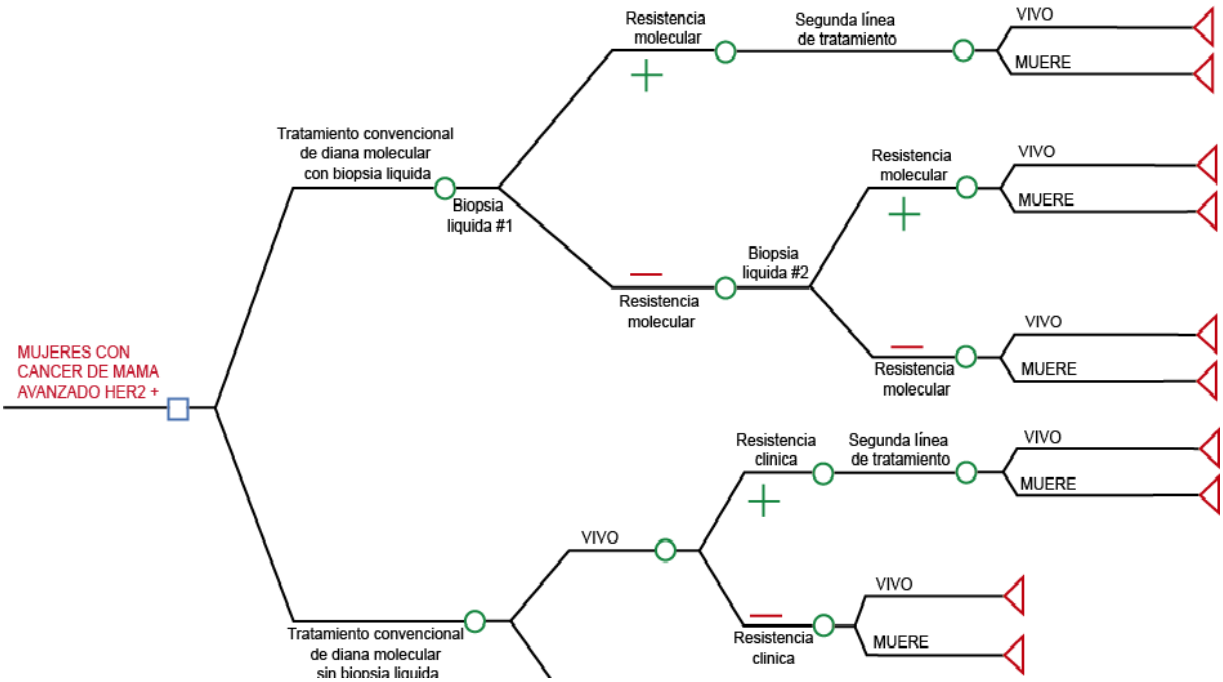

Figura 1. Modelo tipo árbol de decisiones.

Explicación del modelo y supuestos:

- El modelo refleja los desenlaces a un año de un paciente que inicia tratamiento de novo y está clasificado con un cáncer de mama HER2+, HR negativo, en estadío avanzado (III y IV).

- Los pacientes a quienes no se les realiza la prueba de biopsia liquida inician el esquema Trastuzumab, Pertuzumab y Docetaxel, como primera línea de tratamiento, de acuerdo con NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Breast Cancer Version 1.2018, (Gradishar et al., 2018) y la práctica clínica usual. No se consideraron medicamentos de hormonoterapia dado que la población a estudio corresponde a la tipificación Receptor Hormonal negativo.

- En el modelo se asume que todas las pacientes que reciben este tratamiento de primera línea desarrollan resistencia clínica (Labidi et al., 2016; Yao & Fu, 2018b), aunque no todas en el primer año. Habiendo detectado resistencia clínica, las pacientes pasarían a una segunda línea de tratamiento, que en nuestro modelo consiste en Trastuzumab Emtamsine (TDM1). (Diaby et al., 2017; Yao & Fu, 2018b)
- En caso de incluirse la biopsia líquida, esta puede dar resultado positivo o negativo en la primera medición para resistencia o en una posterior toma, que en el modelo se asume se realizaría a los 4 y 8 meses, después de iniciado el tratamiento de primera línea, de acuerdo a la recomendación clínica de profesionales de apoyo en esta evaluación y según modelo de seguimiento reportado en la literatura. (Appierto et al., 2017) .
- El modelo no contempla la realización de biopsia líquida al mes cero en razón a que una vez el paciente es tipificada con cáncer HER2 positivo, es ubicado en un régimen terapéutico de primera línea, al menos por un ciclo.
- Si la prueba de biopsia líquida resulta positiva para resistencia, los pacientes migrarán al tratamiento de segunda línea, que en el caso de este estudio corresponde al régimen Trastuzumab Emtansine (TDM1), de acuerdo a las guías ASCO y NCCN. (Giordano et al., 2014; Gradishar et al., 2018)

- No se modeló la tercera línea de tratamiento. No se documentó evidencia sobre el uso de la prueba de biopsia líquida, posterior a la segunda línea de tratamiento.

Probabilidades de transición

Tabla No. 1. Probabilidades del Modelo

Probabilidades del modelo				
Parámetro	Valor	Rango		Fuente
Estrategia tratamiento con Biopsia biopsia líquida				
Resistencia molecular positiva con la primera línea de tratamiento	0,057	IC 0,55	0,95	(Baselga et al., 2014)
Resistencia molecular positiva con la segunda línea de tratamiento	0,176	0,18	0,27	(Sakai et al., 2018)
Estrategia convencional sin biopsia líquida				
Resistencia clínica a primera línea de tratamiento	0,15	-	-	(Swain et al., 2013)
Probabilidades de muerte				
Probabilidad de muerte primera línea a un año	0,056	IC 0,52	0,84	(Swain et al., 2013)
Probabilidad muerte segunda línea a un año	0,148	IC 11,5	18	(Verma et al., 2012)

La búsqueda de las probabilidades del modelo contempló consulta en las bases de datos Ebsco y Pubmed con las siguientes palabras clave: breast cancer HER2 positive, liquid biopsy, ctDNA, first line treatment, second line treatment (Fecha de búsqueda: Agosto de 2018). Se buscaron estudios que reportaran la probabilidad de resistencia molecular y resistencia clínica, esta última estimada mediante el tiempo libre de progresión con manejo de primera línea. Se buscaron además estudios que reportaran las probabilidades de sobrevida en la primera y segunda línea de tratamiento.

Se seleccionaron 5 estudios que cumplieron con los criterios de búsqueda. Las probabilidades extraídas de los estudios reportados, fueron a 12 meses. Se tuvo como base el estudio pivotal de primera línea para manejo de pacientes con carcinoma de seno avanzado HER2 positivo: CLEOPATRA y de acuerdo a éste se revisaron los estudios consistentes con el horizonte temporal del estudio.

El primer estudio seleccionado para la extracción de las probabilidades del modelo en la estrategia convencional sin biopsia líquida fue Swain, et.al (2013) el cual demostró que la combinación de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel comparado con trastuzumab más docetaxel y placebo usados en primera línea de tratamiento del cáncer de seno HER 2 positivo, prolonga el tiempo libre de progresión. Este estudio otorgó los datos correspondientes a la resistencia clínica a primera línea de tratamiento a los 5 meses. Se tomó este dato como primer reporte de progresión de la enfermedad

que da el primer indicio de resistencia al tratamiento convencional de primera línea lo cual implica que se deba cambiar el manejo farmacológico del paciente a segunda línea de manejo.

Este mismo estudio (Swain et.al, 2013), determinó que la sobrevida global de los pacientes HER2 positivos tratados con la primera línea de tratamiento descrita (pertuzumab, trastuzumab y docetaxel del estudio Cleopatra) fue mayor que en los pacientes tratados sin pertuzumab, por tanto fue el estudio seleccionado para obtener datos relacionados con la mortalidad en primera línea de manejo.

El estudio de Verma et.al, 2012 aborda el comportamiento de pacientes tratados con Trastuzumab emtansine (TDM1) con o sin tratamiento previo de trastuzumab o sus combinaciones con pertuzumab y taxanos, revisando el tiempo libre de progresión, sobrevida global y seguridad. De este estudio se extrajo el dato relacionado con mortalidad en segunda línea de manejo, es decir tratamiento con TDM1.

El estudio de Baselga et.al, 2014, demostró la utilidad del uso de biomarcadores en el para explorar el pronóstico o valor predictivo de la detección del receptor HER2, por tanto fue el insumo para obtener los datos correspondientes a resistencia en primera línea de tratamiento.

Por último, el estudio de Sakai et.al, 2018 utilizó la técnica de amplificación genómica en DNA circulante del tumor de pacientes con cáncer de seno HER2 positivo, como valor predictivo de resistencia a TDM1, por lo tanto fue el insumo para extraer el dato correspondiente a la resistencia a segunda línea de manejo.

Se revisaron otros estudios (Perez et al., 2017; Yao & Fu, 2018b; Yeo et al., 2018) los cuales se descartaron por no contar con datos precisos a 12 meses de seguimiento o por considerar una muestra con pocos pacientes.

Valoración de los desenlaces: La efectividad se midió mediante AVAC (años de vida ajustados por calidad), los cuales son una medida de desenlace que permite evaluar el impacto de las tecnologías incluidas en la evaluación económica sobre calidad de vida y sobre la expectativa de vida de la población objeto, tal como lo describe el Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en Salud, IETS (Moreno Viscaya et al., 2014). Los AVAC han sido ampliamente utilizados como medida de desenlace en estudios de cáncer. Las ponderaciones de utilidad se estimaron a partir de información extraída de la literatura, las cuales fueron discutidas con expertos temáticos. La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, EBSCO y Google Scholar considerando las siguientes palabras clave: cost-efectiveness, first line treatment, QUALY, AND breast cancer HER2+. Se encontraron 34 artículos de los cuales se excluyeron 28 por no cumplir estrictamente con los criterios de búsqueda y 1 artículo por haber contado sólo con el abstract y no haber podido acceder al texto completo. Se seleccionaron entonces 4 fuentes:

Tabla No. 2 Ponderaciones de utilidad encontradas en la literatura

Fuente / Línea de Tratamiento	Durkee et. al, 2016	Diaby, et. al, 2016 USA	Le, Bae and Kang 2016	Diaby,2017 MX
Primera Línea	0,65	0,669	-	0,669
Segunda línea	-	0,225	0,5	0,225

El estudio escogido fue el de Diaby et.al, 2017, el cual considera un análisis de costo efectividad de 4 secuencias diferentes de tratamientos para el cáncer de seno avanzado HER2 positivo en pacientes mexicanos, dentro de las cuales, la descrita como primera secuencia es exactamente la que plantea el presente estudio.(Diaby et al., 2017) Adicionalmente se consideró que el tipo de población es similar a la colombiana por tratarse de latinoamericanos. El estudio del mismo autor realizado en población norteamericana en 2016, tomó como referencia las mismas valoraciones de utilidad del estudio de Lyod y cols.(Lloyd, Nafees, Narewska, Dewilde, & Watkins, 2006)

Identificación, medición y valoración de costos: Se tuvieron en cuenta todos los costos asociados a las tecnologías evaluadas y a los desenlaces en salud incluidos en el modelo de decisión planteado. Se utilizaron como fuentes de información bases de datos institucionales de validez nacional, consulta directa y otras fuentes, tal como lo estipula el manual metodológico del IETS.(Moreno Viscaya et al., 2014)

Los costos de los medicamentos se obtuvieron del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) a través del termómetro de precios de medicamentos del Ministerio de salud de Colombia. Se consultó por principio activo de los medicamentos y se filtró por canal institucional, obteniendo valores únicos de cada uno. ("Termómetro de precios de medicamentos. MInisterio de salud, Colombia,")

El costo de consultas médicas, pruebas diagnósticas y se seguimiento (laboratorio clínico, imagenología, biopsia de tejido), estudios de extensión, tratamiento quirúrgico, quimioterapia adyuvante, radioterapia, rehabilitación, fueron tomadas del estudio de Gamboa (2016), el cual costeó el tratamiento de Cáncer en Colombia en todos los estadíos de la enfermedad, por lo cual se adoptó un costo promedio anual para estadíos III y IV(según American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer), objeto del presente estudio. (Gamboa et al., 2016). Se excluyeron todos los costos comunes a las alternativas, costos asociados a hormonoterapia toda vez que la población no recibe este medicamento.

El costo de la biopsia líquida se obtuvo directamente con los proveedores internacionales (Foundation medicine, Archer DX, Oncomine Thermofisher, Sophia DM). Se tuvo en cuenta el costo para la mutación simple y los paneles de 28, 42, 58 y 62 genes)

Su valor inicialmente expresado en dólares americanos (USD), se convirtió a pesos colombianos (COP) con la tasa representativa del mercado 1 USD = 3.000 COP

Análisis incremental: los costos y desenlaces esperados de cada alternativa se compararon, esperando obtener uno de los siguientes escenarios:

a. La biopsia líquida es más costosa y menos efectiva que el tratamiento convencional sin biopsia líquida, en cuyo caso sería una alternativa dominada.
b. La biopsia líquida es menos costosa y más efectiva que el tratamiento convencional sin biopsia líquida, en cuyo caso sería una alternativa dominante o costo ahorradora.
c. La biopsia líquida es más costosa y más efectiva que el tratamiento convencional sin biopsia líquida.
d. La biopsia líquida menos costosa y menos efectiva que el tratamiento convencional sin biopsia líquida

En el caso de que ninguna alternativa sea dominante, se calculará la relación incremental de costo-efectividad, la cual se podrá comparar con un umbra de 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, según la sugerencia de la Organización Mundial de la Salud, obteniendo los datos del PIB per cápita del Banco de la República, para el año en el cual se realiza la evaluación. Esto debido a que Colombia no cuenta con una estimación de umbral para evaluaciones económicas. (Moreno Viscaya et al., 2014)

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico, para estimar el efecto de la incertidumbre sobre las conclusiones del modelo.
Se modificó la variable costo de biopsia liquida, considerando un valor mínimo de 500 USD y valor máximo de 1.500 USD , teniendo en cuanta los diferentes precios reportados por los proveedores y de acuerdo al número de mutaciones reportadas en cada panel, con el objeto de verificar la relación de costo efectividad de la prueba.
No se consideró en el análisis determinístico la variación del desempeño de la biopsia liquida, por tratarse de una tecnología que no tiene implicaciones terapéuticas por sí misma. La literatura no reporta un rango específico de sensibilidad y especificidad, por cuanto no se consideró variación sobre esa variable.

Resultados

Resultados del caso base

En la Tabla No.3 se muestra el resultado del case base, comparando las dos tecnologías en salud propuestas en este estudio y partiendo del costo mínimo de la prueba de biopsia líquida (USD$500). Se evidencia que no tomar biopsia liquida es la alternativa menos costosa con un valor de US$177.985,35 y una efectividad de 0,533889206, alternativa considerada por el tratamiento de una paciente con un horizonte temporal de 1 año. Por otra parte se muestra que la alternativa más costosa es tomar la biopsia liquida, con un costo total US$185.318,52 (valor incremental de US $7.333,17 frente a la alternativa sin biopsia liquida) y una efectividad de 0,533466647.

Dado que el escenario obtenido es que la biopsia liquida en más costosa y menos efectiva que el tratamiento convencional sin biopsia liquida, se trata de una alternativa dominada. Por lo tanto, no se calculó la relación incremental de costo-efectividad.

Tabla No. 3 Resultados del Caso base

CASO BASE				
Tecnología	**Costo**	**Costo incremental**	**Efectividad**	**Efectividad incremental**
Biopsia	$555.955.586,746 COP USD$177.985,35	$21.999.534,710 COP USD $7.333,17	0,533466647	0,00042256
No biopsia	$533.956.052,037 US$185.318,52		0,533889206	

Resultados del análisis de Sensibilidad

Al realizar la modificación de la variable costo, se calculó la Biopsia líquida por USD$500, el cual también se calculó con costo de USD$1000 y USD$1500. Se evidenció que independiente de la variación del valor esta variable, continúa siendo una alternativa dominada, inclusive llevándola a costo de $0.

Discusión y Conclusiones

El Cáncer de mama es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres y la segunda causa de muerte en el mundo, lo cual lo convierte en una patología de gran impacto social y económico para las naciones (Ferlay et al., 2015). Dentro de ella, el subtipo HER2, representa entre el 10 al 34% de los casos. (Ross et al., 2009). La evolución de las alternativas terapéuticas ha sido de gran importancia para la sobrevida global de la enfermedad, consiguiendo que el uso de terapias como Trastuzumab alcancen una supervivencia global de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo superior a los 48 meses (Blanchette et al., 2018), con reportes que alcanzan los 3.5 años desde el momento de inicio de la terapia en el entorno metastásico (Yardley et al., 2014) hasta sobrevidas globales a 5 años de 74,9% (Maffuz-Aziz et al., 2017), considerando en la actualidad que la terapia monoclonal con medicamentos antiHER2, es de primera línea para el manejo de cáncer avanzado. (Nicolini et al., 2018; Palacios et al., 2018).

La biopsia líquida ha demostrado beneficios y subsanar limitaciones en la tipificación genómica de los tumores, frente a la realización del examen patológico clásico de los mismos, las velocidades de procesamiento de las muestras y la invasividad que implican los procedimientos. (Krishnamurthy et al., 2017) Provee ventajas adicionales como detección de resistencia al tratamiento, para favorecer terapias dirigidas y establecer anormalidades moleculares del tumor que son dinámicas, con la facilidad de tomas secuenciadas (Alix-Panabières & Pantel, 2016; Colomer et al., 2017).

Dados los resultados obtenidos, no se considera pertinente incluir aún, la biopsia líquida dentro de los planes de beneficios del Sistema general de aseguramiento en salud en Colombia, específicamente en el tratamiento del cáncer de mama avanzado HER2+, por cuanto no resultó costo efectiva. Sin embargo, es importante anotar que la diferencia en la efectividad de los dos comparadores fue mínima frente a desenlace medido en años de vida ajustados por calidad.

Como limitación del presente estudio, no se realizó un análisis de incertidumbre de tipo probabilístico, el que puede configurar modificaciones potenciales en los resultados. Por otra parte, la inexistencia de estudios económicos de tipo costo-efectividad que involucren a la biopsia líquida en cáncer de mama, hace que no haya sido posible realizar comparaciones de acuerdo al tipo de estudio planteado. Esta situación provee oportunidades futuras de investigación para consolidar una mejor evidencia de evaluaciones económicas de esta tecnología, ya que la probabilidad de los beneficios esperados pueden exceder los costos y no sería apropiado descartarla categóricamente, a pesar de tratarse, en el caso del presente estudio, de una tecnología dominada.

La definición de resistencia al manejo con medicamentos de diana molecular, permitiría hacer ajustes al tratamiento y cambios a quimioterapia convencional de forma oportuna, lo cual representa un gran potencial en estadíos tempranos, que no fueron contemplados en este estudio. Esto, a su vez, favorecería al sistema de salud por cuanto se reducirían costos. Este beneficio aplica también para los pacientes por cuanto se disminuye la exposición a terapias diana, cuyos efectos más comúnmente descritos son cardiotoxicidad, reacciones alérgicas, neumopatía, hemato-toxicidad y efectos gastrointestinales (Labidi et al., 2016). Adicionalmente, es probable que si se

considera la realización de la biopsia y su secuenciación genómica en Colombia, los costos se reduzcan.

Considerando que la sensibilidad de la biopsia líquida es del 80% y su especificidad del 100% (Krishnamurthy et al., 2017), y que en la medida que la técnica de secuenciación genómica logre reducir la proporción de falsos negativos al aumentar su sensibilidad, probablemente se convertiría en la prueba de primera elección para diagnóstico, seguimiento y definición de pronóstico tanto en los pacientes con cáncer de mama como en otras localizaciones, lo cual evidencia la necesidad de realizar mayores estudios al respecto, en diferentes estadios de la enfermedad, tomando en consideración que los recursos en salud son limitados y se deben priorizar las decisiones frente a la evidencia, de acuerdo al contexto de cada país y sus posibilidades de financiación de nuevas tecnologías en salud. (Daniels, 2000; Mejía, 2008).

Consideraciones éticas: De acuerdo a la Resolución 8430, se considera un estudio sin riesgo. No se hará divulgación de los resultados en casas comerciales, no se contó con patrocinio o sujeción de la industria farmacéutica, no se contempló mención de medicamentos con marcas comerciales y se garantizará la búsqueda adecuada de literatura científica en fuentes confiables. Este estudio puede afectar las decisiones terapéuticas de los pacientes con cáncer de mama en Colombia. Por ello, se siguieron las recomendaciones del IETS para el desarrollo de este tipo de estudios, lo cual se espera contribuya a reducir los posibles sesgos en el análisis, considerando a su vez la discusión con expertos en el tratamiento de esta población, para minimizar la posibilidad de generar recomendaciones que la afecten.

BIBILOGRAFIA

Alix-Panabières, C., & Pantel, K. (2016). Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer discovery, 6*(5), 479-491.

Allemani, C., Weir, H. K., Carreira, H., Harewood, R., Spika, D., Wang, X.-S., . . . Bonaventure, A. (2015). Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet, 385*(9972), 977-1010.

Appierto, V., Di Cosimo, S., Reduzzi, C., Pala, V., Cappelletti, V., & Daidone, M. G. (2017). *How to study and overcome tumor heterogeneity with circulating biomarkers: the breast cancer case.* Paper presented at the Seminars in cancer biology.

Baselga, J., Cortes, J., Im, S. A., Clark, E., Ross, G., Kiermaier, A., & Swain, S. M. (2014). Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol, 32*(33), 3753-3761. doi:10.1200/JCO.2013.54.5384

Blanchette, P. S., Desautels, D. N., Pond, G. R., Bartlett, J. M. S., Nofech-Mozes, S., Yafe, M. J., & Pritchard, K. I. (2018). Breast Cancer Research and Treatment. *Factors infuencing survival among patients with HER2-positive*. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4734-x

Calvo, J. P., Albanell, J., Rojo, F., Ciruelos, E., Aranda-López, I., Cortés, J., . . . Colomer, R. (2018). Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de

Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama. *Revista Española de Patología*.

Chu, D., & Park, B. H. (2017). Liquid biopsy: unlocking the potentials of cell-free DNA. *Virchows Arch*. doi:10.1007/s00428-017-2137-8

Colomer, R., Aranda-López, I., Albanell, J., García-Caballero, T., Ciruelos, E., López-García, M., . . . Palacios-Calvo, J. (2017). Biomarkers in breast cancer: A consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clinical and Translational Oncology*, 1-12.

Daniels, N. (2000). Accountability for reasonableness: Establishing a fair process for priority setting is easier than agreeing on principles. *BMJ: British Medical Journal, 321*(7272), 1300.

Daroudi, R., Sari, A. A., Nahvijou, A., Kalaghchi, B., Najafi, M., & Zendehdel, K. (2015). The economic burden of breast cancer in Iran. *Iranian journal of public health, 44*(9), 1225.

de Melo Gagliato, D., Jardim, D., Marchesi, M., & Hortobagyi, G. N. (2016). Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget, 7*(39), 64431-64446.

Diaby, V., Adunlin, G., Ali, A. A., Zeichner, S. B., de Lima Lopes, G., Kohn, C. G., & Montero, A. J. (2016). Cost-effectiveness analysis of 1st through 3rd line sequential targeted therapy in HER2-positive metastatic breast cancer in the United States. *Breast cancer research and treatment, 160*(1), 187-196.

Diaby, V., Ali, A. A., Williams, K. J., Ezendu, K., Soto-Perez-de-Celis, E., Chavarri-Guerra, Y., & de Lima Lopes, G. (2017). Economic evaluation of sequencing strategies in HER2-positive metastatic breast cancer in Mexico: a contrast between public and private payer perspectives. *Breast cancer research and treatment, 166*(3), 951-963.

Diehl, F., Schmidt, K., Choti, M. A., Romans, K., Goodman, S., Li, M., . . . Diaz, L. A., Jr. (2008). Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med, 14*(9), 985-990. doi:10.1038/nm.1789

Durkee, B. Y., Qian, Y., Pollom, E. L., King, M. T., Dudley, S. A., Shaffer, J. L., . . . Horst, K. C. (2016). Cost-effectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology, 34*(9), 902.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., . . . Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer, 136*(5).

Flores de Mera, M. d. l. L. (2016). *Bases moleculares de la resistencia a taxanos y nuevas alternativas terapéuticas en el cáncer avanzado de mama y próstata.*

Gamboa, Ó., Buitrago, L. A., Lozano, T., Dieleman, S., Gamboa, C., León Guzmán, É., . . . Fuentes, J. (2016). Costos directos de la atención del cáncer de mama en Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología, 20*, 52-60.

Giordano, S. H., Temin, S., Kirshner, J. J., Chandarlapaty, S., Crews, J. R., Davidson, N. E., . . . Levinson, J. (2014). Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology, 32*(19), 2078.

González-Robledo, M. C., Wong, R., Ornelas, H. A., & Knaul, F. M. (2015). Costs of breast cancer care in Mexico: analysis of two insurance coverage scenarios. *ecancermedicalscience, 9*.

González, A. (2013). Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama-Guía Completa. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. In.

Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., . . . Giordano, S. H. (2018). Breast cancer version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*.

Hainsworth, J. D., Murphy, P. B., Alemar, J. R., Daniel, B. R., Young, R. R., & Yardley, D. A. (2016). Use of a multiplexed immunoassay (PRO Onc assay) to detect HER2 abnormalities in circulating tumor cells of women with HER2-negative metastatic breast cancer: lack of response to HER2-targeted therapy. *Breast cancer research and treatment, 160*(1), 41-49.

Hall, P., Hamilton, P., Hulme, C., Meads, D., Jones, H., Newsham, A., . . . Velikova, G. (2015). Costs of cancer care for use in economic evaluation: a UK analysis of patient-level routine health system data. *Br J Cancer, 112*(5), 948.

Jacobs, V. R., Kates, R. E., Kantelhardt, E., Vetter, M., Wuerstlein, R., Fischer, T., . . . Thomssen, C. (2013). Health economic impact of risk group selection according to ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 in node-negative primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment, 138*(3), 839-850.

Knaul, F. M., Arreola-Ornelas, H., Velázquez, E., Dorantes, J., Méndez, Ó., & Ávila-Burgos, L. (2009). El costo de la atención médica del cáncer mamario: el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social. *salud pública de méxico, 51*, s286-s295.

Krishnamurthy, N., Spencer, E., Torkamani, A., & Nicholson, L. (2017). Liquid biopsies for cancer: coming to a patient near you. *Journal of clinical medicine, 6*(1), 3.

Labidi, S., Mejri, N., Lagha, A., Daoud, N., El Benna, H., Afrit, M., & Boussen, H. (2016). Targeted therapies in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Care, 11*(6), 418-422.

Le, Q. A., Bae, Y. H., & Kang, J. H. (2016). Cost-effectiveness analysis of trastuzumab emtansine (T-DM1) in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2): positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat, 159*(3), 565-573. doi:10.1007/s10549-016-3958-x

Lloyd, A., Nafees, B., Narewska, J., Dewilde, S., & Watkins, J. (2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer, 95*(6), 683-690. doi:10.1038/sj.bjc.6603326

Ma, F., Zhu, W., Guan, Y., Yang, L., Xia, X., Chen, S., . . . Qian, H. (2016). ctDNA dynamics: a novel indicator to track resistance in metastatic breast cancer treated with anti-HER2 therapy. *Oncotarget, 7*(40), 66020.

Maffuz-Aziz, A., Labastida-Almendaro, S., Sherwell-Cabello, S., Ruvalcaba-Limón, E., Domínguez-Reyes, C. A., Tenorio-Torres, J. A., & Rodríguez-Cuevas, S. (2017). Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Ginecología y Obstetricia de México, 84*(08), 498-506.

Marguet, S., Mazouni, C., Ramaekers, B. L., Dunant, A., Kates, R., Jacobs, V. R., . . . Bonastre, J. (2016). European cost-effectiveness study of uPA/PAI-1 biomarkers to guide adjuvant chemotherapy decisions in breast cancer. *European Journal of Cancer, 63*, 168-179.

Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., Snyder, R., Mauriac, L., Tubiana-Hulin, M., . . . Extra, J.-M. (2005). Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology, 23*(19), 4265-4274. doi:10.1200/jco.2005.04.173

Mejía, A. M. (2008). Evaluación económica de programas y servicios de salud. *Revista Gerencia y Políticas de Salud, 7*(15), 91-113.

Moreno Viscaya, M., Mejía Mejía, A., & Castro Jaramillo, H. E. (2014). Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. *Bogotá DC: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud–IETS*.

Murtaza, M., Dawson, S. J., Tsui, D. W., Gale, D., Forshew, T., Piskorz, A. M., . . . Rosenfeld, N. (2013). Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature, 497*(7447), 108-112. doi:10.1038/nature12065

Nicolini, A., Barak, V., Biava, P., Ferrari, P., Rossi, G., & Carpi, A. (2018). Use of immunotherapy to treat metastatic breast cancer. *Current medicinal chemistry*.

Palacios, J. C., Albanell, J., Rojo, F., Ciruelos, E., Aranda-López, I., Cortés, J., . . . Colomer, R. (2018). Consensus statement on biomarkers in breast cancer by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Revista espanola de patologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Anatomia Patologica y de la Sociedad Espanola de Citologia, 51*(2), 97-109.

Pardo, C., & de Vries, E. (2018). Supervivencia al cáncer de mama y cervix en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. *Colombia Medica, 49*(1).

Pardo, C., & Vries, E. d. (2017). Overall survival of cancer patients in the Colombian National Cancer Institute. *Revista Colombiana de Cancerología, 21*(1), 12-18.

Perez, E. A., Barrios, C., Eiermann, W., Toi, M., Im, Y. H., Conte, P., . . . Ellis, P. (2017). Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol, 35*(2), 141-148. doi:10.1200/JCO.2016.67.4887

Piñeros, M., Sánchez, R., Cendales, R., Perry, F., Ocampo, R., & García, Ó. A. (2008). Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. *Rev Colomb Cancerol, 12*(4), 181-190.

Polasik, A., Tzschaschel, M., Schochter, F., de Gregorio, A., Friedl, T. W., Rack, B., . . . Müller, V. (2017). Circulating Tumour Cells, Circulating Tumour DNA and Circulating MicroRNA in Metastatic Breast Carcinoma–What is the Role of Liquid Biopsy in Breast Cancer? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 77*(12), 1291.

Ross, J., Slodkowska, E., Symmans, F., Pusztai, L., & Ravdin, P. (2009). The HER-2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted. *The Oncologist*, 1-49.

Sabik, L. M., & Lie, R. K. (2008). Priority setting in health care: Lessons from the experiences of eight countries. *Int J Equity Health, 7*, 4. doi:10.1186/1475-9276-7-4

Sakai, H., Tsurutani, J., Iwasa, T., Komoike, Y., Sakai, K., Nishio, K., & Nakagawa, K. (2018). HER2 genomic amplification in circulating tumor DNA and estrogen receptor positivity predict primary resistance to trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer, 25*(5), 605-613. doi:10.1007/s12282-018-0861-9

Sistema integral de información de la Protección social SISPRO. Observatorio Nacional de Cancer Colombia. Ministerio de Salud. (2018). Retrieved from http://www.sispro.gov.co/Pages/Observatorios/cancer.aspx

Swain, S. M., Kim, S.-B., Cortés, J., Ro, J., Semiglazov, V., Campone, M., . . . Knott, A. (2013). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The lancet oncology, 14*(6), 461-471.

Tartari, F., Santoni, M., Pistelli, M., & Berardi, R. (2017). Healthcare cost of HER2-positive and negative breast tumors in the United States (2012–2035). *Cancer treatment reviews, 60*, 12-17.

Termómetro de precios de medicamentos. MInisterio de salud, Colombia. Retrieved from https://minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx

Verma, S., Miles, D., Gianni, L., Krop, I. E., Welslau, M., Baselga, J., . . . Group, E. S. (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med, 367*(19), 1783-1791. doi:10.1056/NEJMoa1209124

Yao, M., & Fu, P. (2018a). Advances in anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer. *Chinese Clinical Oncology*. 10.21037/cco.2018.05.04

Yao, M., & Fu, P. (2018b). Advances in anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer. *Chinese clinical oncology, 7*(3).

Yardley, D. A., Tripathy, D., Brufsky, A. M., Rugo, H. S., Kaufman, P. A., Mayer, M., . . . Yood, U. (2014). Long-term survivor characteristics in HER2-positive metastatic breast cancer from registHER. *British Journal of Cancer* 2756–2764.

Yeo, W., Luk, M. Y., Soong, I. S., Yuen, T. Y., Ng, T. Y., Mo, F. K., . . . Ngan, R. K. (2018). Efficacy and tolerability of trastuzumab emtansine in advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Hong Kong Med J, 24*(1), 56-62. doi:10.12809/hkmj176808