

## Antecedents

- El càncer de mama (CM) és la neoplàsia més freqüent en dones i la principal causa de mort per càncer en dones europees.<sup>1</sup>
- Pertuzumab és un anticòs monoclonal que inhibeix la dimerització del receptor 2 del factor de creixement epidèrmic (HER2). El receptor es troba amplificat i/o sobreexpressat en un 15-20% dels CM i s'associa a un pitjor pronòstic en absència de tractament específic.<sup>2,3</sup>
- El tractament neoadjuvant s'administra previ a la cirurgia i té com a objectius millorar les opcions quirúrgiques, determinar la resposta a la quimioteràpia (QT) i augmentar la supervivència lliure de malaltia. També és el tractament estàndard per a pacients amb CM localment avançat, incloent-hi l'inflamatori, independentment de la mida del tumor.<sup>4-6</sup>
- L'autorització per l'European Medicines Agency (EMA) de pertuzumab és en el tractament neoadjuvant del CM HER2 positiu, localment avançat, inflamatori o en estadi precoç amb alt risc de recaiguda<sup>3</sup> i es basa en dades de dos estudis fase 2, oberts, aleatoritzats i multicèntrics: NEOSPHERE<sup>7,8</sup> i TRYPHAENA.<sup>9,10</sup> A l'estudi NEOSPHERE, la variable principal era la taxa de resposta patològica completa (RpC) a la mama, mentre que a l'estudi TRYPHAENA, malgrat que l'objectiu primari va ser la seguretat cardíaca, també es va avaluar l'eficàcia mitjançant l'RpC, que

va ser una variable secundària. A l'estudi NEOSPHERE, la taxa d'RpC va ser de 29% al braç T+D<sup>‡</sup> i 45,8% al braç P+T+D<sup>‡</sup> (p = 0,0141). A l'estudi TRYPHAENA, les taxes d'RpC van ser de 61,6% al braç de P+T+FEC/P+T+D, 57,3% al braç FEC/P+T+D i 66,2%, al braç P+TCH.<sup>‡</sup>

- El març de 2016, en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF), es va avaluar pertuzumab per al tractament neoadjuvant de pacients adults amb CM HER2 positiu<sup>4</sup> i es va recomanar el seu ús segons criteris clínics en combinació amb trastuzumab i QT en pacients amb ECOG 0-1 i tumor HER2 positiu localment avançat, inflamatori o en estadi precoç (II i III) i/o afectació ganglionar axil·lar. No es va considerar adequat el seu ús en pacients amb cardiopatia, amb FEVE < 50% i/o amb malaltia que no es consideri d'alt risc de recaiguda.<sup>4,11</sup>
- En aquest context, del maig de 2017 al març de 2019, es va acordar un esquema de pagament per resultats en salut (EPR) basat en la resposta segons la valoració radiològica prèviament a la resecció del tumor i/o ganglis, en què van participar 23 centres hospitalaris del SISCAT.

<sup>‡</sup>P: pertuzumab; T: trastuzumab; D: docetaxel; FEC: 5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel + carboplatí + trastuzumab.

## Metodologia

- S'han seleccionat les pacients que han iniciat tractament, entre l'1 de maig de 2017 i el 30 de novembre de 2018, amb pertuzumab per al CM HER2 positiu localment avançat, inflamatori o en estadi precoç (II o III) amb alt risc de recaiguda al SISCAT, incloses al Registre de pacients i tractaments de medicació hospitalària i dispensació ambulatoria (RPT-MHDA) del CatSalut. La data d'extracció i anàlisi de les dades és novembre de 2019.
- S'han inclòs les pacients amb la indicació avaluada i que complien les recomanacions del PHF i a les quals se'ls ha administrat pertuzumab en combinació amb trastuzumab i un esquema de QT de 4 cicles (84 dies) amb antraciclina, ciclofosfamida i taxà, o amb 5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida, o amb taxà en casos de comorbiditat (aquesta darrera condició s'ha inclòs d'acord amb les expertes clíniques consultades); o bé un esquema de 6 cicles (126 dies) amb docetaxel i carboplatí.
- S'han exclòs les pacients sense variables d'inici ni seguiment, amb errors d'enregistrament o amb una pauta quimioteràpica diferent de les especificades.
- S'ha avaluat la **resposta precirúrgica** d'acord amb la valoració radiològica i s'ha calculat la taxa de resposta global (TRG). S'ha establert una data teòrica de fi de tractament (DTFT) en funció de l'esquema de QT i s'han considerat avaluables aquelles pacients amb una data de seguiment propera a la DTFT (finestra temporal considerada: de menys 21 dies a més 56 dies de la DTFT).
- S'ha avaluat la **resposta postcirúrgica** amb l'indicador de resposta patològica completa (absència de tumor residual a la mama i/o als ganglis). En aquelles pacients amb diferents valors registrats, s'ha considerat que hi havia una RpC quan s'ha notificat "sí" en algun dels seguiments. En la resta de casos s'ha considerat la resposta enregistrada en el darrer seguiment. S'ha analitzat també en funció dels receptors hormonaals.
- S'han analitzat les dades de mortalitat, vinculant les dades de l'RPT-MHDA amb el Registre central de persones assegurades (RCA) per obtenir l'estat vital i, quan correspongui, la data de defunció. Data de consulta: el mes de novembre de 2019.
- No ha estat possible realitzar una anàlisi de la supervivència global (SG), per la immaduresa de les dades, ja que en el moment de l'anàlisi no s'havien produït el 50% dels esdeveniments.
- L'avaluació de la durada del tractament s'ha fet d'acord amb les dades registrades a l'RPT-MHDA.
- La despesa dels tractaments farmacològics s'ha calculat a partir de les dades de facturació de pertuzumab per al període inclòs entre el mes de maig de l'any 2017 fins a l'octubre de l'any 2019. No s'ha analitzat la despesa de la QT associada ni cap altre tipus de costos.

## Resultats

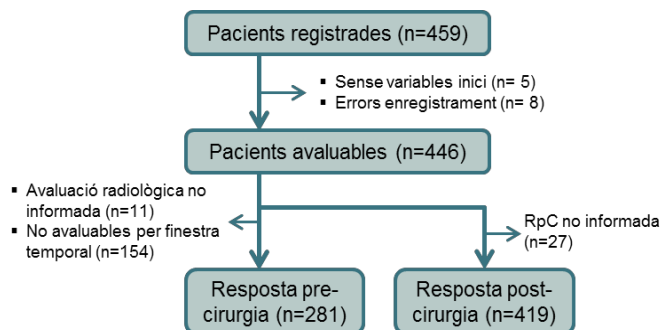
- A l'RPT-MHDA, s'han registrat 459 pacients que han iniciat tractament neoadjuvant amb pertuzumab en el període estudiat. S'han exclòs 13 casos i queden 446 pacients amb resposta avaluable. A la figura 1 es mostra el flux de pacients i els motius d'exclusió.
- En la valoració de la resposta precirúrgica segons avaluació radiològica, a 11 (2,3%) no se'ls havia registrat l'avaluació radiològica i 154 (34,8%) s'han considerat no avaluables per les dates de seguiment fora de la finestra temporal establerta. Finalment, s'ha avaluat la resposta de 281 (63,6%) pacients.
- En l'avaluació de la resposta patològica postcirúrgica s'han exclòs 27 (6,1%) casos, pels quals no havia estat registrada. Per tant, s'ha avaluat la resposta patològica en 419 (93,9%) pacients.

**Taula 1.** Edat i sexe de les pacients tractades

	N pacients (N = 446)
Mitjana (anys)	54,6
Mediana (anys)	54
DE (anys)	12,2
Rang (anys)	27-85
Percentils	
25	45
75	64
18-44 anys (%)	108 (24,2)
45-69 anys (%)	283 (63,5)
≥ 70 anys (%)	55 (12,3)
Dona	445 (99,8)
Home	1 (0,2)

- A l'inici del tractament les pacients avaluades (n = 446) tenien una edat mitjana (desviació estàndard [DE]) de 54,6 (12,2) anys i una edat mediana (rang interquartílic [RIQ]) de 54 (19) anys. Per gènere, 445 (99,8%) són dones i hi ha 1 (0,2%) home. A la taula 1 es recullen l'edat i sexe de les pacients.
- Els valors basals de les principals característiques clíniques emprades per valorar els criteris d'indicació de les pacients es mostren a la taula 2.
- La majoria de les pacients tractades tenien un ECOG 0 a l'inici del tractament (n = 313; 70,2%) i una FEVE ≥ 50% (n = 444; 99,6%). Pel que fa a l'estat dels receptors hormonals (receptor d'estrògens [ER] i receptors de progestàgens [PR]), el 61,4% (n = 274) de les pacients presentaven un o ambdós receptors positius i el 35,0% (n = 156) presentaven ambdós receptors hormonals negatius.
- En el moment d'iniciar el tractament neoadjuvant, un 58,7% (n = 262) de les pacients tenien un tumor en estadi precoç (IIA i

**Figura 1.** Flux de pacients



**Taula 2.** Característiques de les pacients a l'inici del tractament

	N pacients (%)
FEVE:	
≥ 50%	444 (99,6)
< 50%	2 (0,4)
ECOG:	
0	313 (70,2)
1	133(29,8)
Estadificació tumor de CM:	
IIA	54 (12,1)
IIB	208 (46,6)
IIIA	96 (21,5)
IIIB	45 (10,1)
IIIC	43 (9,6)
Estat dels receptors hormonals:	
Positiu (un o ambdós)	274 (61,4)
Negatiu (ambdós)	156 (35,0)
No disponible	16 (3,6)
Esquema QT adjuvant:	
Antraciclina + ciclofosfamida + taxà	387 (86,8)
Docetaxel + carboplatí	30 (6,7)
5 FU + epirubicina + ciclofosfamida	13 (2,9)
Taxà	14 (3,1)
Altres esquemes QT fora dictamen	2 (0,5)

IIB) i un 41,3% (n = 184) localment avançat o inflamatori (IIIA, IIIB, i IIIC).

- L'esquema de QT coadjuvant més emprat va ser antraciclina, ciclofosfamida i taxà (n = 387; 86,8%), seguit de docetaxel i carboplatí (n = 30; 6,7%). En 14 (3,1%) casos es van tractar les pacients amb taxà. L'esquema menys prescrit va ser amb 5FU, epirubicina i ciclofosfamida (n = 13; 2,9%). 2 pacients (0,5%) tenien una pauta de QT diferent de les especificades al dictamen.

## Compliment dels criteris i recomanacions de l'Acord

- El compliment de les recomanacions establertes a l'Acord va ser del 99,1% (n = 442). En les pacients que no complien les recomanacions, 2 casos presentaven una FEVE < 50% a l'inici del tractament i 2 casos tenien una QT coadjuvant diferent de

les especificades.

- No es considera com a incompliment de les recomanacions els casos amb QT amb taxà, ja que queda justificat per les comorbiditats associades (n = 14).

## Dades de seguiment i resultats en salut

- La resposta radiològica precirurgia va ser completa en 175 (62,3%) pacients; en 89 (31,7%) la resposta va ser parcial; 7 (2,5%) van mantenir la malaltia estable i en 2 (0,7%) la malaltia va progressar (taula 3).
- La taxa de resposta global (TRG) va ser del 94,0%.
- Pel que fa a les pacients (n = 4) que no complien les recomanacions del PHF, 1 cas va presentar resposta completa precirurgia i postcirurgia, mentre 1 altra pacient va tenir resposta completa precirurgia únicament.

**Taula 3.** Resposta radiològica precirurgia

	N pacients (%) (N = 281)
Resposta completa	175 (62,3)
Resposta parcial	89 (31,7)
Malaltia estable	7 (2,5)
Malaltia en progressió	2 (0,7)
No avaluable	8 (2,8)

- Els resultats relatius a la resposta patològica postcirurgia mostren que 282 (67,3%) casos van obtenir resposta patològica completa, mentre que 126 (30,1%) no la van assolir (taula 4).

**Taula 4.** Resposta patològica postcirurgia

	N pacients (%) (N = 419)
Resposta completa	282 (67,3)
Resposta no completa	126 (30,1)
No disponible	11 (2,6)

- En estratificar les pacients en funció de l'estat dels receptors hormonals, s'observa una major resposta patològica completa postcirurgia en pacients amb receptors hormonals negatius (81,6%) comparat amb pacients que presenten receptors positius (60,7%) (taula 5).

**Taula 5.** Resposta postcirurgia segons l'estat de receptors hormonals

Estat receptors hormonals (RE i RP)	Avaluació postcirurgia (n = 419)			
	N pacients (%) avaluats	Rp completa	Rp no completa	No disponible
<b>positius</b> (ambdós o un)	257 (61,3)	60,7%	37,0%	2,3%
<b>negatius</b> (ambdós)	147 (35,1)	81,6%	16,3%	2,0%
<b>no disponible</b>	15 (3,6)	40,0%	46,7%	13,3%

- En el període de seguiment (31 mesos) s'havien produït 6 (1,4%) defuncions; 1 cas havia presentat RpC, 4 casos no l'havien assolit i en 1 cas la informació no està disponible.

## Durada del tractament i motius de discontinuïtat

- La durada mediana (RIQ) del tractament amb pertuzumab va ser de 92 (88) dies en les pacients amb una pauta de QT coadjuvant de durada de tractament de 84 dies. En les pacients amb la pauta més llarga de 126 dies, la durada mediana va ser de 127 (37,25) dies.
- Es va enregistrar una discontinuïtat atribuïble al tractament en 13 (2,9%) pacients: 6 van presentar una toxicitat inacceptable, 4 van presentar progressió de la malaltia, 1 va experimentar un empitjorament de l'ECOG, 1 va esdevenir èxit i en 1 cas el tractament es va interrompre per manca d'adherència.

## Despesa i impacte pressupostari

- Es disposa de dades de facturació per 437 pacients per al període de maig 2017 a octubre 2019. L'import total ha estat de 5.785.718 € i una mitjana de despesa per pacient de 13.239 € (taules 6 i 7).
- En l'activitat per any natural (taula 6) es veu la incorporació de 193 pacients els 9 mesos de 2017, el 2018 s'assoleix la xifra de 293 pacients. El 2019 facturen 50 pacients que van iniciar tractament fins al 30 de novembre de 2018.
- La mitjana de despesa per pacient de 2018 és superior a la dels altres dos períodes, atribuïble al fet que durant aquest any són tractades la majoria de pacients amb una pauta de 6 cicles de pertuzumab (22 pacients de 29).

**Taula 6.** Import i despesa per tractament segons any natural de facturació

Any	Vials facturats	Nre. pacients*	Import	Mitjana de despesa per pacient
<b>2017</b> (maig-desembre)	868	193	1.987.338 €	10.297 €
<b>2018</b>	1.439	293	3.294.677 €	11.244 €
<b>2019**</b>	220	50	503.703 €	10.074 €
<b>Total</b>	<b>2.527</b>	<b>437<sup>x</sup></b>	<b>5.785.718 €</b>	<b>13.239 €</b>

\*Hi ha 96 pacients que han facturat en més d'un període. \*\*Són pacients que van iniciar tractament fins a 30.11.2018, però facturen els tractaments en successius mesos de 2019.

\*Calculada sobre el N pacients facturades.

## Dades de seguiment i resultats en salut (continuació)

- Les dades d'import i despesa segons els cicles de pertuzumab administrats (taula 7) posen de manifest que la majoria de les pacients reben 4 cicles (n = 408, 93,4%). Les pacients que en reben 6, mostren una mitjana de despesa més elevada a causa d'una administració superior de fàrmac.
- L'estimació del nombre de pacients candidates realitzada a l'informe tècnic del CAMHDA al març de 2016 era de 243-269 pacients anuals. L'impacte pressupostari indicava una forquilla entre 3.059.934 € i 5.927.834 € anuals, depenent dels cicles de pertuzumab administrats.

**Taula 7.** Import i despesa per tractament segons cicles de pertuzumab

Cicles de pertuzumab administrats	Vials facturats	Pacients facturades	Import	Mitjana de despesa per pacient*
4 cicles	2.316	408	5.302.621 €	12.996 €
6 cicles	211	29	483.097 €	16.658 €
<b>Total</b>	<b>2.527</b>	<b>437*</b>	<b>5.785.718 €</b>	<b>13.239 €</b>

\*No s'han facturat 1 pacient de 6 cicles i 8 pacients de 4 cicles.

\*Calculada sobre el N pacients facturades.

## Anàlisi per centres

- S'han tractat pacients en 23 centres (rang 2-58 pacients/centre). La distribució de nombre de pacients d'acord amb el nivell assistencial és homogènia (taula 8).
- S'observa un menor nombre de pacients no avaluables, segons la finestra temporal definida, en els centres de major nivell assistencial (5, 6 i monogràfics) que en els de menor nivell ( $\leq 4$ ). La TRG i la resposta patològica completa va ser similar entre els centres de diferents nivells assistencials.

**Taula 8.** Taxes de resposta per nivell assistencial

Nivell assistencial	N pacients (%)	N precirurgia avaluable (%)	N precirurgia no avaluable per finestra (%)	TRG (%)	Resposta patològica completa (%)
$\leq 4$	112 (25,1)	39 (13,9)	70 (45,5)	97,4	73,0
5	112 (25,1)	69 (24,7)	38 (24,7)	89,9	61,8
6	116 (26)	87 (31)	26 (16,9)	90,8	61,6
<b>Monogràfic</b>	106 (23,8)	86 (30,6)	20 (13)	98,8	73,3
<b>Total</b>	446 (100)	281 (100)	154 (100)	94	67,3

## Comparació amb les evidències emprades a l'harmonització

- Les característiques basals i els principals resultats en salut de les pacients incloses als assajos clínics i de les tractades al nostre àmbit es recullen a la taula 9.
- Les característiques són comparables, si bé les pacients del SISCAT tenen una edat mitjana i ECOG superiors. Les pacients tractades al nostre àmbit han iniciat tractament en un estadi tumoral més avançat i presenten menor proporció de receptors hormonals negatius. L'esquema de QT en combinació a la pràctica difereix de l'administrat als assajos clínics.
- Pel que fa a la resposta al tractament, les pacients del SISCAT presenten una TRG del 94% i una RpC del 67,3%. A l'assaig NEOSPHERE, els valors són del 88% i 39,3%, respectivament. Relatiu a l'assaig TRYPHAENA, els resultats són del 92% i 58,2%, respectivament.

**Taula 9.** Comparació de les dades dels estudis de fase II i de les pacients registrades a l'RPT

	NEOSPHERE <sup>7,8</sup> (n = 107)	TRYPHAENA <sup>9,10</sup> (n = 225)	RPT-MHDA (n = 446)
<b>Edat mitjana en anys (rang)</b>	50 (28-77)	49 (24-81)	54,6 (27-85)
<b>Dones (%)</b>	100	100	99,8
<b>ECOG</b>	ECOG 0 (%)	90,0	70,2
	ECOG 1 (%)	10,0	29,8
<b>RE positiu o RP positiu o ambdós (%)</b>	47,0	48,2	61,4
<b>FEVE &gt; 50%</b>	-	95,1	99,6
<b>Estadificació tumor de CM</b>	Operable (IIA, IIB)	61,0	58,7
	Localment avançat o inflamatori (IIIA, IIIB, IIIC)	39,0	41,3
	P+T+FEC/P+T+D (%)	-	32,4
	FEC/P+T+D (%)	-	2,9
	P + TCH (%)	-	6,7
	A+C/ Tx+T+P	-	86,8
	Tx+T+P	-	3,1
<b>Durada mediana del tractament (cicles)</b>	3	3	4,5
<b>Taxa de resposta global (%) (n)</b>	88,0 (88)	92,0 (207)	94 (264)
<b>Resposta patològica completa (%) (n)</b>	39,3 (42)	58,2 (138)	67,3 (282)
<b>Discontinuitat atribuïble al tractament</b>	Èxitus (n)	0,9 (1)	0,2 (1)
	Toxicitat inacceptable/RAM (n)	0 (0)	0,9 (2)
	Manca d'adherència (n)	0,9 (1)	-

P: pertuzumab; T: trastuzumab; D: docetaxel; FEC: 5-fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel + carboplatí + trastuzumab; A: antraciclina; Tx: taxà.

\*Les dades corresponen a la branca de tractament P+T+D. Aquesta branca representa el 34,5% de les pacients incloses en l'assaig.

## Conclusions

- Entre maig de 2017 i novembre de 2018, es van registrar dades a l'RPT de 459 pacients que van iniciar tractament neoadjuvant amb pertuzumab, trastuzumab i quimioteràpia per al càncer de mama HER2+. S'ha disposat d'informació per a l'anàlisi de les dades de 446 casos.
- L'edat mitjana (DE) ha estat de 54,6 (12,2) anys; 445 (99,8%) eren dones, un 70,2% tenien un ECOG 0, un 29,8% un ECOG 1, un 99,6% una FEVE  $\geq$  50%, un 61,4% receptors hormonals positius, un 58,7% amb estadi tumoral II i un 41,3% amb estadi III.
- S'han complert els criteris d'inici establerts a l'Acord en el 99,1% (N = 442) de les pacients.
- S'ha avaluat la resposta radiològica precirurgia en 281 pacients. La taxa de resposta global (TRG) va ser del 94,0%.
- S'ha recollit la resposta patològica postcirurgia en 419 pacients. Es va assolir una resposta patològica completa (RpC) postcirurgia en 282 (67,3%) casos.
- L'import total del tractament neoadjuvant amb pertuzumab durant el període analitzat ha estat de 5.785.718 € i amb una mitjana de despesa per pacient de 13.239 €.
- Les pacients han estat tractades a 23 centres. No es van observar diferències de les TRG i la resposta patològica completa entre els centres dels diferents nivells assistencials.

## Bibliografia

1. Las cifras del càncer en España 2018, SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). [Consulta: novembre de 2019] Disponible a: [aquí](#)
2. Fitxa tècnica de Perjeta®. Disponible a: [aquí](#)
3. Perjeta-H-C-2547-II-0010: EPAR - Assessment Report - Variation. Disponible a: [aquí](#)
4. Consell Assessor de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Pertuzumab. En combinació amb trastuzumab i quimioteràpia per al tractament neoadjuvant de pacients adults amb càncer de mama HER2 positiu, localment avançat, inflamatori o en estadi precoç amb alt risc de recaiguda. Barcelona. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.
5. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, et al: Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 73:362-369, 1994.
6. Antolín S, Acea B, Albaina L, et al: Primary systemic therapy in HER-2positive operable breast càncer using trastuzumab and chemotherapy: efficacy data, cardiotoxicity and long-term follow-up in 142 patients diagnosed from 2005 to 2016 at a single institution. *Breast Cancer- Targets and Therapy* 2019; 11 29-42.
7. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast càncer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):25-32.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):791-800. Actualización de datos del estudio Neosphere.
9. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
10. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018 Jan;89:27-35. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.021. Epub 2017 Dec 8.
11. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la MHDA del CatSalut sobre l'ús de pertuzumab per al tractament neoadjuvant del CM. Disponible a: [aquí](#)

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Els autors són Helena Bentué, Marta Roig, Enric Alonso, Patricia Diaz, Gerard Solís, Montse Gasol, Montserrat Muñoz, Sònia Pernas, Alba Prat, Antoni Vallano i Caridad Pontes.

Sugerim que aquest document sigui citat de la manera següent:

**Informe d'avaluació de resultats de pertuzumab en combinació amb trastuzumab i quimioteràpia per al tractament neoadjuvant de pacients adults amb càncer de mama HER2 positiu, localment avançat, inflamatori o en estadi precoç amb alt risc de recaiguda. Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.**



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>