

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 23-2024

Noviembre, 2024

Pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino para mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, como tratamiento neoadyuvante.

**Red Nacional de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias -
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguín Escobedo” - ESSALUD.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Aurora Elizabeth Medina Pérez. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Stefany Fernández Ortiz. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Revisores

Stefany Salvador Salvador. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino para mujeres adultas con cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, como tratamiento neoadyuvante. Elaborado por Aurora Elizabeth Medina Pérez y Stefany Fernández Ortiz. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, noviembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 23-2024.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	5
SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	9
I INTRODUCCIÓN	17
I.1 Cuadro clínico	17
I.2 Tecnología sanitaria	20
I.3 Justificación de la evaluación	24
II OBJETIVOS	24
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	24
III.1 Formulación de pregunta PICO	24
III.2 Graduación de los desenlaces	26
IV METODOLOGÍA	27
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	27
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 31	
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	31
IV.4 Costo-efectividad	34
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad	35
V RESULTADOS	36
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	36
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	36
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 38	
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	53
V.5 BALANCE DE EFECTOS	53
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	56
V.7 EQUIDAD	56
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	57
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	58
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	59
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	59
VIII CONCLUSIONES	61
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	62
X DECLARACIÓN DE INTERESES	64
XI FINANCIAMIENTO	64
XII REFERENCIAS	64
XIII ANEXOS	71

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Disability Adjusted Life Years
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation")
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2	Receptor 2 del factor de crecimiento epitelial humano
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias



RoB	Risk of Bias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria
YLD	Years of healthy Life lost due to Disability
YLL	Years of Life Lost due to premature mortality

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” – ESSALUD, mediante: Oficio N°150-GRAAR-ESSALUD-2024 y Oficio N°109-GRAAR-ESSALUD-2024.
- El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa bloqueando el receptor de la proteína del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) para promover la apoptosis de células neoplásicas.
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: P: Mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2 cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante. I: Pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino. C: Combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino. O: Sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), eventos adversos grado 3 y 4 (importante), y respuesta completa (importante).
- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3, doble ciego, el cual reportó información para todos los desenlaces priorizados a excepción de calidad de vida. Los resultados del uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en la sobrevida global, eventos adversos serios, eventos adversos de grado 3 y 4, y respuesta completa fueron inciertos debido a que la certeza de evidencia fue muy baja.
- El grupo de trabajo consideró que no existe una necesidad clínica, los efectos deseables e indeseables resultaron inciertos, por lo que el balance de los efectos deseables e indeseables también son incierto. Adicionalmente, no es una tecnología innovadora, sus costos son moderados y se desconoce su impacto en la equidad, así como su costo-efectividad.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2 cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

En el 2022, se reportaron 2 296 840 casos nuevos y 666 103 muertes por cáncer de mama a nivel mundial. Considerando estas cifras, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes y el cuarto lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes a nivel mundial.

En el Perú, para el 2022, se estimaron unos 7 797 casos nuevos y 1951 muertes por cáncer de mama, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 39.3 casos 100 000 personas y tasa de mortalidad estandarizada por edad de 9.4 muertes 100 000 personas. En base a ello, ocupa el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes y el séptimo lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes en el Perú.

Esta neoplasia puede ser clasificada según la positividad de para la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La supervivencia global a los 5 años en los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (HER2+) es aproximadamente 77%. Además, la estimación de los años de vida saludables perdidos (AVISA) para pacientes con cáncer de mama fue de 67 060.98 (por 1000 habitantes), en el Perú, en el 2021.

La elección del tratamiento para los pacientes con cáncer de mama invasivo se basa en el estado de los receptores hormonales, el estado del receptor HER2, el estadio clínico de la paciente y si la paciente cumple los criterios para recibir terapia sistémica preoperatoria.

A nivel internacional, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de regímenes terapéuticos como opciones de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama, HER2 positivo, como tratamiento neoadyuvante. Dentro de los esquemas terapéuticos preferidos están la combinación de terapia anti HER2 (p.ej. trastuzumab con o sin pertuzumab) más quimioterapia (p.ej. docetaxel más carboplatino).

Tecnología sanitaria

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa sobre el receptor de la proteína del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, de este modo, bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2, inhibiendo la señalización intracelular iniciada por ligando, lo que puede resultar en arresto del crecimiento

celular y apoptosis. Trastuzumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado para HER2, que se une al dominio extracelular de HER2, suprime las vías de señalización intracelular de HER2, inhibe la detención del ciclo celular y media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En tanto que docetaxel y carboplatino son agentes antineoplásicos que actúan inhibiendo la mitosis en las células e inhibiendo la síntesis de ADN, respectivamente.

En el Perú, pertuzumab, trastuzumab, docetaxel y carboplatino cuentan con registro sanitario vigente a la fecha (N° BE00938, N° BE00991, N° EE02879 y N° EE11514, respectivamente) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Actualmente, pertuzumab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” – ESSALUD, mediante los siguientes oficios: Oficio N°150-GRAAR-ESSALUD-2024 y Oficio N°109-GRAAR-ESSALUD-2024, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en la población de la PICO validada.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de Innovación, Equidad, Recursos Necesarios y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decision* (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de las pacientes adultas con diagnóstico de cáncer de mama, HER2 positivo, en contexto de tratamiento neoadyuvante.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 14 de octubre de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un metodólogo y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante enunciados establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta la metodología IQWiG. Los umbrales según esta metodología permitieron diferenciar entre no efecto, y magnitudes de efecto pequeño, moderado y grande. Siempre que la evidencia

tuviera como mínimo certeza baja según la metodología GRADE, se procedió a evaluar la magnitud de efecto.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 29 de octubre de 2024, aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de 6 ciclos de 3 semanas cada ciclo, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. No se plantearon variantes clínicas.

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (EITS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 29 de octubre de 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social del Perú (ESSALUD), de la IAFAS de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL) y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL). El equipo metodológico de INS/CETS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el grupo de trabajo mediante mayoría simple obtenida por votación.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO validada fue la siguiente: **P:** Mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2 cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante. **I:** Pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino. **C:** Combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino. **O:** Sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y 4, respuesta completa. La toma de decisiones fue realizada en base a los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Se dispone de trastuzumab, docetaxel y carboplatino en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), un régimen recomendado por guías de práctica clínica internacionales. Por ello, el grupo de trabajo valoró, por mayoría, este criterio como que “existe alternativa”.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino procede del ECA denominado PEONY. Se encontró que los efectos en la mortalidad (efectos deseables) al brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino son inciertos (certeza de la evidencia muy baja), lo que impide determinar la magnitud del efecto; HR: 0.53 (0.23 a 1.19) (diferencia absoluta de riesgos de -4.6% [IC 95%: -7.6% a +1.8%]). En cuanto a los efectos indeseables, los efectos en los eventos adversos serios al brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino son inciertos (certeza de la evidencia muy baja) lo que impide determinar la magnitud del efecto; RR: 1.23 (0.59 a 2.59) (diferencia absoluta de riesgos de +1.9% [IC 95%: -3.4% a +13.0%]).

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios fueron catalogados como desconocidos, los daños como desconocidos y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo, por mayoría consideró que el balance de efectos es desconocido.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por lo tanto, se consideró, por mayoría, a pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino como una tecnología sanitaria no innovadora.

Equidad: No se encontraron estudios que reportaran el impacto en la equidad en salud. A su vez, se conoce que no existen diferencias en la administración. Por lo tanto, el grupo de trabajo, en su mayoría, consideró que se desconoce el impacto en la equidad en salud del tratamiento en evaluación, pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino.

Recursos necesarios (costos): El estudio de costo reportó que el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, genera un incremento anual en los costos por paciente de 52 143.04 soles. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino genera costos moderados.

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad para añadir al debate. Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad que no existe “ningún estudio incluido”.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, no se recomienda el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino.

(recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los ocho miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos como los daños son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos fueron moderados, es una tecnología no innovadora y se desconoce si tiene un impacto en la equidad en salud. Dos de los miembros del grupo de trabajo recomendaron la TS debido a que redujo la mortalidad pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	En mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, la magnitud de los beneficios y daños de brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces.
Tipo de desenlace evaluado	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global y



	eventos adversos serios, los cuales fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.

PALABRAS CLAVES: Pertuzumab, Trastuzumab, Docetaxel, Carboplatino, Evaluación de Tecnología Sanitaria.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

A nivel mundial, en el 2022, GLOBOCAN reportó 2 296 840 casos nuevos de cáncer de mama (siendo los 2 296 840 casos en mujeres) y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 46.8 casos por 100 000 habitantes. La mortalidad mundial por cáncer de mama fue de 666 103 muertes (siendo los 666 103 casos en mujeres) con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 12.7 muertes por 100 000 habitantes. Considerando estas cifras, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes y el cuarto lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes a nivel mundial (1).

En Latinoamérica y El Caribe, hubo 220 124 casos nuevos de cáncer de mama con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 52.0 casos por 100 000 habitantes (se encuentra en el segundo lugar de todos los cánceres) y se registraron 59 876 muertes por cáncer de mama con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 13.2 por 100 000 habitantes (se encuentra en el segundo lugar de todos los cánceres) (1).

En el Perú, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2010 - 2012), el cáncer de mama representó el 18.3% de todas las neoplasias malignas en mujeres, siendo considerada la primera causa de muerte en mujeres. Se estimó que el cáncer de mama tuvo una incidencia de 6 030 casos nuevos en ese periodo (de ellos, 21 casos fueron en varones), con una tasa de incidencia de 40.9 por 100 000 y una tasa de mortalidad de 10.7 por 100 000 mujeres. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ha reportado un total de 21 279 nuevos casos de cáncer de mama durante los años 2000 a 2017, siendo el segundo cáncer con mayor incidencia en el país (2). En el 2022, GLOBOCAN reportó 7 797 casos nuevos por cáncer de mama (siendo los 7 797 casos en mujeres) y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 39.3 casos por 100 000 habitantes. La mortalidad, en el Perú, por cáncer de mama fue de 1951 muertes (siendo los 1951 casos en mujeres) con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 9.4 muertes por 100 000 habitantes. Considerando estas cifras, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes y el séptimo lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes en el Perú (1).

El cáncer de mama se presenta en todos los países del mundo, en mujeres de cualquier edad después de la pubertad, pero con tasas crecientes en etapas

posteriores de la vida (3). Un estudio realizado en México reportó que la supervivencia global a 5 años, agrupando por estadios a los pacientes con cáncer de mama, es de 96.8% +/- 0.6% para estadios I y IIA, de 74.6% +/- 1.7% para estadios IIB y III, y 35.9% +/- 5.1% para estadio IV (4).

Los datos epidemiológicos descritos son de cáncer de mama en general. Considerando una clasificación molecular, según la OMS, el cáncer de mama con sobreexpresión del gen del receptor 2 del factor de crecimiento epitelial humano (HER2) positivo no luminal (con receptores hormonales negativos) tiene una frecuencia de 10-20%; mientras que el subtipo luminal B (con receptores de estrógeno positivo y/o receptor de progesterona positivo, HER2 positivo o negativo) tiene una frecuencia de 20-30%; el subtipo luminal A (con receptores de estrógeno positivo y/o receptor de progesterona positivo, HER2 negativo) tiene una frecuencia de 40-60%; y el subtipo triple negativo (receptores hormonales negativos y HER2 negativo) tiene una frecuencia de 15-20% (5). Un estudio realizado en Chile reporta que el subtipo HER2 positivo se encuentra en alrededor del 15-25% de todos los cánceres de mama y se caracteriza por un comportamiento clínico agresivo, mal pronóstico, recurrencia temprana y un alto riesgo de compromiso del sistema nervioso central (6). En el Perú, se reporta que el cáncer de mama HER2 positivo no luminal tiene una frecuencia de 11-17% (5). Un estudio colombiano reporta que la supervivencia global a los 5 años en los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo es de aproximadamente 77% (7).

Los factores de riesgo no genéticos y no modificables que se han asociado con el cáncer de mama son la edad, raza, menarquia temprana, menopausia tardía y características de la mama. Otros factores de riesgo que se asocian al cáncer de mama son los patrones reproductivos (nuliparidad, embarazo tardío), el uso de hormonas, índice de masa corporal alto, el consumo de alcohol, el tabaquismo, entre otros (8 - 15). También existen factores de riesgo genéticos que se asocian a esta enfermedad (8, 16). Además, algunos patrones dietéticos también pueden estar asociados (11, 17).

Respecto a la carga de la enfermedad, un estudio reportó que la carga mundial del cáncer de mama ha aumentado significativamente entre 1990 y 2021, y que las regiones con un índice socio-demográfico alto mostraron la tasa de incidencia de cáncer de mama más alta (66.89 por 100 000 en el 2021), mientras que las regiones con un índice socio-demográfico bajo tuvieron la más baja (6.99 por 100000 en el 2021); además estimó que la tasa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)

estandarizada por edad disminuyó de 313.36 a 261.5 por 100 000 entre 1990 y 2021 (18).

Un estudio de la Global Burden of Disease Cancer Collaboration (19) reportó que una de las principales causas de muerte por cáncer y años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para las mujeres fue el cáncer de mama. Estimó que el cáncer de mama, en el 2017, causó 17.7 millones (95% IC, 16.9 – 18.7 millones) de AVAD para ambos sexos, de los cuales el 93% provino de años de vida perdidos (AVP) y el 7% de años vividos con discapacidad (AVD).

El Institute for Health Metrics and Evaluation estimó el número de años de vida saludables perdidos (AVISA) y el número de años vividos con discapacidad (AVD), y reportó 67 060.98 AVISA (48 574.18 – 89 411.1) y 3 802.47 AVD (2 416.7 – 5 751.13) en pacientes con cáncer de mama en el Perú en el 2021 (20).

En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) a cargo del Ministerio de Salud, realizó el análisis de carga de enfermedad de distintas patologías en el 2016 (21). Dicho informe reportó la estimación de los años de vida saludables perdidos (AVISA), el cual combina el número años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y años vividos con discapacidad (AVD). En pacientes con tumor maligno de mama, se reportó 28 671 AVISA, 20 900 AVP y 7 771 AVD (21).

Para la elección del tratamiento de las pacientes con cáncer de mama invasivo es importante conocer el estado de los receptores hormonales, el estado del receptor HER2, el estadio clínico de la paciente y si la paciente cumple los criterios para recibir terapia sistémica preoperatoria. El National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en el 2024, describe las características de las pacientes candidatas a recibir terapia sistémica preoperatoria (22) e incluye a las pacientes con enfermedad HER2 positivo si $\geq cT2$ o $\geq cN1$.

La terapia sistémica preoperatoria en pacientes con cáncer de mama es beneficiosa debido a que facilita la conservación de la mama, puede hacer que tumores inoperables se vuelvan operables, la respuesta al tratamiento proporciona información pronóstica importante a nivel de paciente (en particular en pacientes con cáncer de mama triple negativo o HER2 positivo), identifica pacientes con enfermedad residual con mayor riesgo de recaída para permitir la adición de regímenes adyuvantes

complementarios (en particular en pacientes con cáncer de mama triple negativo o HER2-positivo), entre otros (22).

A nivel internacional, las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan el uso de regímenes terapéuticos como opciones de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama, HER2 positivo, como tratamiento neoadyuvante. Dentro de los esquemas terapéuticos preferidos están la combinación de terapia anti HER2 (p.ej. trastuzumab con o sin pertuzumab) más quimioterapia (p.ej. docetaxel más carboplatino) (22 - 24).

Actualmente, el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) dispone de opciones de tratamiento para las pacientes con esta condición, como, por ejemplo, trastuzumab, docetaxel y carboplatino (25).

Tomando en cuenta la solicitud de los médicos especialistas solicitantes, que consideran

que agregar un nuevo medicamento, pertuzumab, con un mecanismo de acción específico, podría tener un mejor perfil de eficacia y seguridad que el mejor régimen terapéutico actualmente disponible, se justifica la realización de esta ETS-EMC, la cual evaluará la combinación de pertuzumab, trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante.

I.2 Tecnología sanitaria

Pertuzumab o PERJETA® es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa sobre el receptor de la proteína del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, de este modo, bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, incluyendo EGFR, HER3, y HER4. Como un resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías principales de señal, la proteinkinasa activada por mitógeno (MAP por sus siglas en inglés), y fosfoinositol 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede resultar en arresto del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente (26).

Por otro lado, trastuzumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado para HER2. Se une al dominio extracelular de HER2, suprime las vías de

señalización intracelular de HER2, inhibe la detención del ciclo celular y media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (27, 28).

En cuanto a docetaxel y carboplatino, estos son agentes antineoplásicos. El docetaxel es un agente antineoplásico que actúa alterando la red microtubular de las células, que es esencial para las funciones celulares mitóticas y de interfase. Este se une a la tubulina libre y promueve el ensamblaje de la tubulina en microtúbulos estables, al mismo tiempo que inhibe su desensamblaje. Esto conduce a la producción de haces de microtúbulos sin función normal y a la estabilización de los microtúbulos, lo que da como resultado la inhibición de la mitosis en las células (29, 30). El carboplatino es un compuesto de platino con propiedades antineoplásicas del cual sólo es activo el isómero cis-diamina (1,1 ciclobutano-dicarboxil) platino. Tiene propiedades bioquímicas similares a cisplatino. Parece que se une al ADN para producir enlaces cruzados intra e intercatenarios que modifican la estructura del ADN e inhiben la síntesis de ADN (31).

En el 2012, PERJETA® recibió la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA), para el tratamiento, en combinación con trastuzumab y docetaxel, de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no hayan recibido terapia anti HER2 previa o quimioterapia para la enfermedad metastásica (32). En setiembre del 2013, la FDA, otorgó la aprobación acelerada de PERJETA® en combinación con trastuzumab y docetaxel, como tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (ya sea de mayor de 2 cm de diámetro o con ganglios linfáticos positivos) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama en etapa temprana, basándose en la tasa de respuesta patológica completa (pCR) (33, 34). Actualmente, la FDA indica el uso de PERJETA® en combinación con trastuzumab y quimioterapia como tratamiento neoadyuvante para esta población, esto se realizó basándose en los ensayos clínicos aleatorizados NeoSphere (NCT00545688), TRYPHAENA (NCT00976989) y BERENICE (NCT02132949) (35).

Según la European Medicines Agency (EMA), con información actualizada al año 2024, Perjeta® tiene autorización para usar en combinación con trastuzumab y quimioterapia en el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana con alto riesgo de recurrencia (36).

En el Perú, pertuzumab, trastuzumab, docetaxel y carboplatino cuentan con registro sanitario vigente a la fecha (N° BE00938, N° BE00991, N° EE02879 y N° EE11514, respectivamente) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).

Así mismo, pertuzumab, bajo el nombre comercial de PERJETA®, está indicado para el uso en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama estadio temprano, inflamatorio, localmente avanzado HER2 positivo (bien sea mayor de 2 cm en diámetro o nódulo positivo) como parte de un régimen de tratamiento completo para cáncer de mama temprano (26), pero no se encuentra dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según la RM N.º 633-2023-MINSA (25), a diferencia de trastuzumab, docetaxel y carboplatino.

Uno de los regimenes terapéuticos sugeridos por DIGEMID es seis ciclos preoperatorios de PERJETA® en combinación con docetaxel, carboplatino y trastuzumab, como se suministra en el ensayo clínico TRYPHAENA (NCT00976989). La dosis de pertuzumab, recomendada por DIGEMID y declarada en la ficha técnica (26) para tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama, es PERJETA® 840 mg administrado como una perfusión intravenosa en 60 minutos, seguido cada 3 semanas por una dosis de 420 mg administrado como una perfusión intravenosa por 30 a 60 minutos. Al ser administrado con PERJETA®, la dosis inicial recomendada de trastuzumab es 8 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa por 90 minutos, seguido cada 3 semanas por una dosis de 6 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa por 30 a 90 minutos. PERJETA®, trastuzumab y taxano deben ser administrados secuencialmente. El taxano debe administrarse después de PERJETA® y trastuzumab.

Cuando PERJETA® fue administrado en combinación con docetaxel, carboplatino, y trastuzumab, como tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama, por 6 ciclos, las reacciones adversas más comunes (> 30%) fueron diarrea, alopecia, neutropenia, náusea, fatiga, vómitos, anemia y trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes NCI-CTCAE (versión 3) grado 3 – 4 (> 2%) fueron neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, diarrea, trombocitopenia, vómitos, fatiga, incremento en ALT, hipopotasemia, e hipersensibilidad (ensayo clínico TRYPHAENA) (26).

Las reacciones adversas que resultaron en discontinuación permanente de cualquier componente del tratamiento neoadyuvante ocurrieron en 8% para pacientes que recibieron PERJETA® en combinación con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (ensayo clínico TRYPHAENA) (26).

Tabla 1. Costo anual por paciente de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en el Perú, para el cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2 positivo, ECOG 0-2, en contexto de tratamiento neoadyuvante

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Pertuzumab 14mL 420 mg/14 mL inyectable	7433.00	Dosis inicial (ciclo 1): Pertuzumab 840mg cada 3 semanas por vía endovenosa. Ciclos 2 a 6: Pertuzumab 420 mg cada 3 semanas por vía endovenosa.	7	52,031.00
Trastuzumab 20mL 21mg/mL inyectable	348.00	Dosis inicial (ciclo 1): Trastuzumab 8 mg/kg cada 3 semanas por vía endovenosa. Ciclos 2 a 6: Trastuzumab 6 mg/kg cada 3 semanas por vía endovenosa.	7	2,436.00
Docetaxel 2mL 80mg/2mL inyectable	33.29	Docetaxel 75mg/m ² cada 3 semanas por vía endovenosa por 6 ciclos.	12	399.48
Carboplatino 450mg inyectable	21.89	Carboplatino 6 AUC cada 3 semanas por vía endovenosa por 6 ciclos.	12	262.68

*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo 2024. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>.

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de pertuzumab aprobado por DIGEMID y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN versión 4.2024).

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” – ESSALUD, mediante los siguientes oficios: Oficio N°150-GRAAR-ESSALUD-2024 y Oficio N°109-GRAAR-ESSALUD-2024, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer, aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA (37).

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del Hospital Nacional “Carlos Alberto Seguí Escobedo” – ESSALUD se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT

Población	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de mama, receptor humano del factor de crecimiento epidermal 2 positivo (HER2+) que iniciará tratamiento neoadyuvante, ECOG 0-2
Intervención	Pertuzumab 840mg la primera dosis

	Pertuzumab 420mg las dosis posteriores (5 ciclos adicionales)
Comparador	Trastuzumab + quimioterapia
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor tasa de respuesta patológica completa • Mayor sobrevida libre de enfermedad

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones, así como de estudios que informaran sobre las preferencias de pacientes con esta condición, respecto a los desenlaces de interés. Además, se realizó una entrevista con una representante de la paciente para conocer los desenlaces por los cuales muestra interés y se concluyó que tiene especial interés por el desenlace “respuesta completa (clínica)”. Por último, se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios para la evaluación de los desenlaces intermedios propuestos por la IPRESS solicitante y determinar si califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del médico especialista en oncología, el representante del CFT y el equipo metodológico del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En la reunión se decidió especificar los estadios de la enfermedad en la población, y la quimioterapia, considerándola como la combinación de docetaxel y carboplatino debido a que son los mayormente utilizados en la actualidad para esta población. En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS - EMC. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0* (bien sea mayor de 2 cm de diámetro o nódulo positivo [†]), HER2+, ECOG** 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante
Intervención	Pertuzumab [‡] en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino
Comparador	Combinación de trastuzumab [£] , docetaxel y carboplatino ^{††}
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4 • Respuesta completa
--	--

* Se definió según la clasificación de la GPC National Comprehensive Cancer Network (NCCN versión 4.2024), la cual se basa en el manual de estadificación del cáncer del American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8va edición.

† Se definió según la ficha técnica BE00938: Pertuzumab (Perjeta® 420 mg/14 mL).

** Escala para evaluar el estado funcional del paciente según la clasificación Eastern Cooperative Oncology Group.

‡ Según la ficha técnica BE00938: Pertuzumab (Perjeta® 420 mg/14 mL) con dosis inicial de 840 mg administrado como una perfusión intravenosa en 60 minutos, seguido cada 3 semanas por una dosis de 420 mg administrado como una perfusión intravenosa por 30 a 60 minutos. Seis ciclos preoperatorios de PERJETA® en combinación con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCH).

£ Según ficha técnica BE00991: La dosis inicial recomendada de trastuzumab es de 8mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de trastuzumab es de 6 mg/kg de peso corporal administrado cada tres semanas, a partir de las tres semanas después de la dosis inicial.

†† Según GPC NCCN versión 4.2024 y el documento técnico manejo multidisciplinario neoadyuvante/adyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo (INEN 2019): El esquema TCH consta de la administración de docetaxel 75mg/m² vía endovenosa, carboplatino 6 AUC vía endovenosa y trastuzumab (dosis inicial: 8mg/kg, dosis posteriores: 6mg/Kg) vía endovenosa, cada 3 semanas por 6 ciclos. Primero se administra trastuzumab, seguido de docetaxel y luego carboplatino, todo en el mismo día. Es importante mantener un intervalo de tiempo entre cada uno.

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (38). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, mediante diálogo deliberativo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

Para el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos grado 3 y 4	Importante
Respuesta completa	Importante

IV METODOLOGÍA

IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 14 de octubre de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 14 de octubre de 2024. Asimismo, se realizó una búsqueda a través de la plataforma del clinicaltrials.gov el 14 de octubre de 2024.

Las estrategias de búsqueda detalladas para estos criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor de forma independiente y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase

de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección correspondiente a “Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (39) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (40). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por una evaluadora siguiendo la metodología GRADE (41) y fue revisada por una revisora metodológica. La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de un ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según

qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

F. Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el enunciado para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (42).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el enunciado para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y enunciado
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	<p>Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.</p> <p><i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”</i></p>

Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

G. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

El juicio sobre cuán sustancial es el efecto consideró la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán) (43), agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania. Estos corresponden a umbrales fijos establecidos previamente, con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones.

El tamaño del efecto será cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), hazard ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto nulo, pequeño, moderado y grande para cada desenlace crítico e importante. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en

base a las características del desenlace a evaluar: desenlace dicotómico, desenlace numérico no reportado por pacientes y desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: desenlace crítico o desenlace importante; y, por último, el nivel de la certeza de evidencia medida por la metodología GRADE (muy baja, baja, moderada y alta). Cuando el nivel de certeza de evidencia es muy bajo, los desenlaces no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos y se categoriza como magnitud no cuantificable.

Los umbrales a considerar para cuantificar la magnitud de efecto, de acuerdo a las características de los desenlaces, pueden ser consultadas en el **Anexo 1b**.

IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 06 de octubre de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de 6 ciclos de 3 semanas cada ciclo, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni

la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

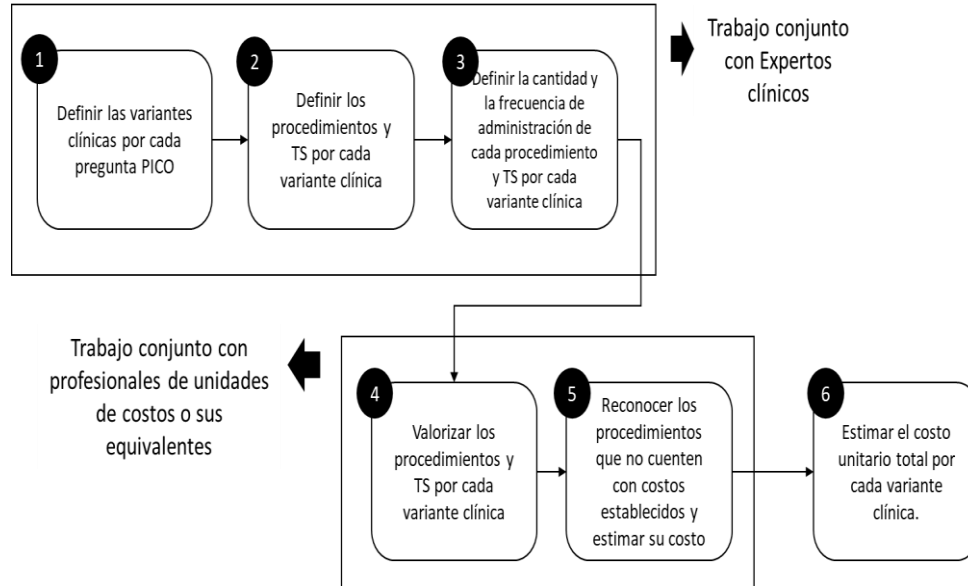
- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeadada por la fuente principal consultada, se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeadado, se procederá a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 6:** En este paso, se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos; así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Además, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de

mama desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 29 de octubre de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (20), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*").

Para la evaluación de la necesidad clínica de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2 cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versión 4) del 2024 (22), de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2024 (23), de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2021 (24), del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI - ESSALUD) 2017 (44) y del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) 2019 (2) con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamiento para las pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de mama desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 29 de octubre de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para el criterio de equidad pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 05 de noviembre de 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS, el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la IPRESS solicitante – Hospital Nacional “Carlos Alberto Segúin Escobedo”-ESSALUD, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del Seguro Social del Perú (EsSalud), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL) y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL).

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante reciben trastuzumab más quimioterapia.

La guía de práctica clínica de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 2021 (24), menciona que se debería ofrecer regímenes con taxanos y antraciclinas o regímenes sin antraciclinas en combinación con trastuzumab, a pacientes con cáncer de mama HER2+, como tratamiento neoadyuvante. También refiere que pertuzumab puede ser usado con trastuzumab en el contexto neoadyuvante.

Así mismo, la guía de práctica clínica de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2024 (23), sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase II NEOSPHERE (NCT00545688) y TRYPHAENA (NCT00976989) ha recomendado la combinación de pertuzumab y trastuzumab más quimioterapia por 6 a 8 ciclos, en pacientes con cáncer de mama temprano, HER2+, \geq cT2 o cN+, como tratamiento de preferencia para el contexto neoadyuvante.

Por otra parte, la guía de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, versión 4) del 2024 (22) ha recomendado la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino más pertuzumab (TCHP) por 6 ciclos, sobre la base de los resultados del ensayo clínico aleatorizado de fase II TRYPHAENA (NCT00976989) para la población con cáncer de mama invasivo, HER2+, en contexto neoadyuvante. Además, considera otros regímenes, incluyendo a la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino (TCH), el cual es reportado como el otro régimen de tratamiento preferido y recomendado para esta población.

En el Perú, la “Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico” de IETSI-ESSALUD 2017 (44) ha recomendado el uso de TCH (docetaxel / carboplatino / trastuzumab), AC seguido por T+H (doxorrubicina / ciclofosfamida seguido por paclitaxel más trastuzumab) y otros esquemas como regímenes de terapia sistémica neoadyuvante para cáncer de mama HER2 positivo. Por otro lado, el documento técnico “Manejo multidisciplinario neoadyuvante/adyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo” realizado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (2) en el 2019, también ha recomendado el esquema TCH (docetaxel / carboplatino / trastuzumab), así como el bloqueo dual anti-HER2: TCH-P (docetaxel / carboplatino / trastuzumab / pertuzumab) y otros regímenes como terapia neoadyuvante/adyuvante en cáncer de mama HER2 positivo.

Es importante mencionar que los medicamentos de la opción terapéutica considerada en el comparador (trastuzumab, docetaxel y carboplatino) están disponibles en la lista PNUME del año 2023 (25).

En base a la información debatida, se realizó una ronda de votación y, por mayoría, el grupo de trabajo consideró que existe alternativa para esta población, por lo que hay una necesidad clínica cubierta. Cabe precisar que el representante de la IPRESS solicitante votó que no existe alternativa, señalando que, aunque hay una opción disponible en el PNUME, esta no es una alternativa suficiente para la población.

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 987 artículos procedentes de 4 bases de datos, 53 estudios identificados de la plataforma del clinicaltrials.gov y 1 estudio detectado de citas y referencias, de los cuales 19 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 19 artículos, 2 de ellos fueron incluidos como cuerpo de evidencia (2 estudios) por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Estos estudios corresponden a los resultados de un solo ECA fase 3 denominado PEONY. El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

PEONY

PEONY es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico que se desarrolló en 23 centros de investigación en 4 países asiáticos (China, República de Corea, Taiwán y Tailandia), cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con trastuzumab más pertuzumab más docetaxel en comparación con trastuzumab más placebo más docetaxel en participantes con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano o localmente avanzado que no han recibido quimioterapia. Este estudio está registrado en el [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT02586025).

El periodo de reclutamiento de los pacientes inició el 14 de marzo de 2016 hasta el 13 de marzo de 2017. Se seleccionaron 329 pacientes (229 pacientes de estadio

temprano y 100 pacientes de estadio localmente avanzado; 226 pacientes con T2, 74 pacientes con T3 y 29 pacientes con T4; 249 pacientes con nódulos linfáticos positivos y 80 pacientes con nódulos linfáticos negativos; 295 pacientes con ECOG 0 y 34 pacientes con ECOG 1; 2 pacientes con IHQ-HER2: 1+, 87 pacientes con IHQ-HER2: 2+ y 240 pacientes con IHQ-HER2: 3+). Los pacientes que presentaron IHQ-HER2: 1+ o 2+, tuvieron pruebas de hibridación in situ para la confirmación del diagnóstico HER2+ (como lo indican los criterios de selección que se mencionarán posteriormente).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2 a 1 al grupo de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel o al grupo de placebo, trastuzumab y docetaxel, a través de un sistema de respuesta interactivo por voz/web. La aleatorización fue realizada usando bloques permutados y utiliza los siguientes factores de estratificación: categoría de la enfermedad: estadio temprano (T2-3, N0-1, M0) o localmente avanzado (T2-3, N2 o N3, M0; T4, cualquier N, M0); estado del receptor hormonal: positivo para RE y/o RP, o negativo para ambos. La asignación y la implementación se gestionaron mediante un sistema interactivo de respuesta de voz/web. Los pacientes y los investigadores estaban cegados a la asignación del tratamiento debido a que fue un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. Los demás individuos que estaban directamente involucrados en el estudio permanecieron cegados hasta la finalización del análisis primario; mientras que los pacientes no fueron desenmascarados hasta después del análisis final.

El régimen de tratamiento neoadyuvante (antes de la cirugía) se administró por infusión IV, cada 3 semanas por cuatro ciclos (en el día 1 de cada ciclo). El grupo de intervención recibió trastuzumab (8 mg/kg como dosis de carga en ciclo 1, seguido de 6mg/kg como dosis de mantenimiento en los ciclos 2 a 4), pertuzumab (840 mg como dosis de carga en ciclo 1, seguido de 420mg como dosis de mantenimiento en los ciclos 2 a 4) y docetaxel (75 mg/kg²). El grupo control recibió trastuzumab (8mg/kg como dosis de carga en ciclo 1, seguido de 6mg/kg como dosis de mantenimiento en los ciclos 2 a 4), placebo (en los ciclos 1 a 4), y docetaxel (75 mg/kg²). En ambos grupos, la dosis inicial de trastuzumab se administró durante 90 (+/-10) minutos y los pacientes fueron observados durante 30 minutos después de la infusión. Si la infusión fue bien tolerada, las dosis posteriores se administraron durante 30 (+/-10) minutos y los pacientes fueron observados durante 30 minutos después de la infusión. Después del periodo de observación de la infusión de trastuzumab, se administró pertuzumab o un placebo equivalente (según el grupo al que pertenecía el paciente)

mediante infusión intravenosa durante 60 (+/-10) minutos y los pacientes fueron observados durante 60 minutos después de la infusión. Si la infusión fue bien tolerada, las dosis posteriores se administraron durante 30 (+/- 10) minutos y los pacientes fueron observados durante 30 minutos después de la infusión. El personal del estudio y el paciente no sabían si se está administrando pertuzumab o un placebo equivalente. El docetaxel se administró por infusión intravenosa después del período de observación de la infusión de pertuzumab o placebo. Se observó de cerca a los pacientes desde el inicio de la infusión para detectar reacciones de hipersensibilidad.

Después de la cirugía, los pacientes, de ambos grupos, recibieron tres ciclos de quimioterapia FEC (Fluorouracilo 500-600 mg/m², epirrubicina 90-120 mg/m² y ciclofosfamida 500-600 mg/m², IV, cada 3 semanas durante los ciclos 5-7). Luego, los pacientes continuaron con la terapia dirigida a HER2 que consistió en trastuzumab y pertuzumab (grupo intervención) o trastuzumab y placebo (grupo control) hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable, hasta completar un año (17 ciclos, incluidos 4 ciclos en el contexto neoadyuvante).

El ensayo clínico aleatorizado PEONY incluyó a pacientes que tenían 18 años o más con cáncer de mama HER2 positivo confirmado (por un laboratorio central designado por el patrocinador) y definido como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHQ) en más del 10% de células inmunorreactivas o amplificación del gen HER2 por hibridación in situ. Además, los estadios incluidos de cáncer de mama podían ser: estadio temprano (T2-3, N0-1, M0) o localmente avanzado (T2-3, N2 o N3, M0; T4, cualquier N, M0). Otros criterios de inclusión fueron: tamaño del tumor primario mayor de 2 cm (mediante la técnica de evaluación local estándar), estado conocido del receptor hormonal (RH), ECOG 0 – 1, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) \geq 55% y prueba de embarazo en suero negativa.

Se excluyeron a los pacientes si tenían cáncer de mama metastásico en estadio IV o cáncer de mama inflamatorio, así como a los pacientes que presentaron lo siguiente: terapia anticancerígena previa o radioterapia para cualquier neoplasia maligna, tratamiento anticanceroso concurrente en otro ensayo de investigación (incluida la terapia hormonal, la terapia con bifosfonatos o la inmunoterapia) o procedimiento quirúrgico mayor no relacionado con el cáncer de mama dentro de las 4 semanas anteriores a la aleatorización o del cual el participante no se ha recuperado completamente. Además, se excluyeron si los participantes tuvieron antecedentes de otras neoplasias malignas en los 5 años previos a la evaluación

(excepto carcinoma in situ del cuello uterino tratado adecuadamente, carcinoma de piel no melanoma o cáncer de útero en estadio I), o si presentaban enfermedad cardíaca grave o condición médica grave, u otras enfermedades graves concurrentes que puedan interferir con el tratamiento planificado (incluidas enfermedades o afecciones pulmonares graves). Además, se excluyeron pacientes con cualquier anomalía en las pruebas de laboratorio de función hepática, renal o hematológica (inmediatamente antes de la aleatorización), o si presentaban sensibilidad a cualquiera de los medicamentos del estudio, a cualquiera de los ingredientes o excipientes de estos medicamentos o al alcohol bencílico. Las pacientes embarazadas o lactantes también fueron excluidas.

El criterio de valoración primario fue la respuesta patológica completa total (evaluada por un comité de revisión independiente) y los criterios de valoración secundarios fueron la respuesta patológica completa total (evaluada por el patólogo local), respuesta patológica completa de mama, respuesta clínica (completa, parcial), sobrevida libre de eventos, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y seguridad (incidencia, tipos y severidad de eventos adversos).

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia para sobrevida global, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y 4, y respuesta completa (clínica). No se encontró información sobre calidad de vida.

La sobrevida global se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Los eventos adversos (serios y de grado 3 y 4) se monitorearon durante todo el ensayo y se clasificaron de acuerdo con los criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE versión 4.0). Después de iniciar el tratamiento con los fármacos del estudio, se informaron todos los eventos adversos, independientemente de su relación con el fármaco del estudio, hasta 28 días después de la última dosis. Después de este período, los investigadores debieron informar cualquier muerte, eventos adversos serios u otros eventos adversos preocupantes que se crea que estén relacionados con los fármacos del estudio.

Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

	ECA PEONY (Shao et al. 2019, Huang et al. 2024)
Registro	NCT02586025
Diseño / fase	Ensayo clínico aleatorizado / Fase III / Doble ciego
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico, 23 centros de investigación en países asiáticos (China, República de Corea, Taiwán y Tailandia) Enrolamiento: desde marzo 2016 hasta marzo 2017
Participantes	<p>Total de pacientes aleatorizados: n= 329</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad: 18 años o más. ▪ Cáncer de mama HER2 positivo confirmado por un laboratorio central designado por el patrocinador y definido como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica en >10 % de células inmunorreactivas o amplificación del gen HER2 por hibridación in situ. ▪ Estadio del cáncer de mama: estadio temprano (T2-3, N0-1, M0) o localmente avanzado (T2-3, N2 o N3, M0; T4, cualquier N, M0). ▪ Tamaño de tumor primario >2 cm mediante la técnica de evaluación local estándar. ▪ Estado conocido del receptor hormonal (RH). ▪ ECOG 0 – 1. ▪ Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≥ 55%. ▪ Prueba de embarazo en suero negativa. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cáncer de mama metastásico en estadio IV. ▪ Cáncer de mama inflamatorio. ▪ Terapia anticancerígena previa o radioterapia para cualquier neoplasia maligna. ▪ Antecedentes de otras neoplasias malignas en los 5 años previos a la evaluación, excepto carcinoma in situ del cuello uterino tratado adecuadamente, carcinoma de piel no melanoma o cáncer de útero en estadio I. ▪ Tratamiento anticanceroso concurrente en otro ensayo de investigación, incluida la terapia hormonal, la terapia con bifosfonatos o la inmunoterapia. ▪ Procedimiento quirúrgico mayor no relacionado con el cáncer de mama dentro de las 4 semanas anteriores a la aleatorización o del cual el participante no se ha recuperado completamente. ▪ Enfermedad cardíaca grave o condición médica grave. ▪ Otras enfermedades graves concurrentes que puedan interferir con el tratamiento planificado, incluidas enfermedades o afecciones pulmonares graves. ▪ Cualquier anomalía en las pruebas de laboratorio de función hepática, renal o hematológica inmediatamente antes de la aleatorización. ▪ Sensibilidad a cualquiera de los medicamentos del estudio, a cualquiera de los ingredientes o excipientes de estos medicamentos o al alcohol bencílico. ▪ Embarazada o lactante. <p>Grupo Pertuzumab: Pertuzumab/Trastuzumab/Docetaxel (n=219)</p>

ECA PEONY (Shao et al. 2019, Huang et al. 2024)	
	<p>Edad: 49 (24–72) años</p> <p>Estadio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temprano: 152 (69.4%) • Localmente Avanzado: 67 (30.6%) <p>ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 198 (90.4%) • 1: 21 (9.6%) <p>Estadio del tumor primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2: 155 (70.8%) • T3: 45 (20.5%) • T4: 19 (8.7%) <p>Estado de nódulos linfáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivo: 160 (73.1%) • Negativo: 59 (26.9%) <p>HER 2 IHC score:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1+: 2 (0.9) • 2+ (dudoso): 65 (29.7%) • 3+: 152 (69.4%) <p><u>Grupo Placebo: Placebo/Trastuzumab/Docetaxel (n=110)</u></p> <p>Edad: 49 (27–70) años</p> <p>Estadio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temprano: 77 (70.0%) • Localmente Avanzado: 33 (30.0%) <p>ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 97 (88.2%) • 1: 13 (11.8%) <p>Estadio del tumor primario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2: 71 (64.5%) • T3: 29 (26.4%) • T4: 10 (9.1%) <p>Estado de nódulos linfáticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivo: 89 (80.9%) • Negativo: 21 (19.1%) <p>HER 2 IHC score:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1+: 0 (0%) • 2+ (dudoso): 22 (20.0%) • 3+: 88 (80.0%)
Intervención	<p>Previo a la cirugía: 4 ciclos, cada 3 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pertuzumab IV 840mg (dosis de carga en ciclo 1), seguido de 420mg (dosis de mantenimiento en ciclos 2-4). • Trastuzumab IV 8mg/kg (dosis de carga en ciclo 1), seguido de 6mg/kg (dosis de mantenimiento en ciclos 2-4). • Docetaxel IV 75mg/kg². <p>Después de la cirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia FEC: Fluorouracilo 500-600 mg/m², epirrubicina 90-120 mg/m² y ciclofosfamida 500-600 mg/m², IV, cada 3 semanas durante tres ciclos (ciclos 5-7). • Luego, pertuzumab 840mg (dosis de carga para el ciclo 8), seguido de 420mg (para los ciclos 9 a 20). Trastuzumab 8 mg/kg (dosis de carga para el ciclo 8), seguida de 6 mg/kg (para los ciclos 9-20). Vía IV, cada 3 semanas.
Comparador	<p>Previo a la cirugía: 4 ciclos, cada 3 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo IV. • Trastuzumab IV 8mg/kg (dosis de carga en ciclo 1), seguido de 6mg/kg (dosis de mantenimiento en ciclos 2-4).

	ECA PEONY (Shao et al. 2019, Huang et al. 2024)
	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel IV 75mg/kg². <p>Después de la cirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia FEC: Fluorouracilo 500-600 mg/m², epirrubicina 90-120 mg/m² y ciclofosfamida 500-600 mg/m², IV, cada 3 semanas durante tres ciclos (ciclos 5-7). • Luego, placebo IV (ciclos 8-20) cada 3 semanas. Trastuzumab 8 mg/kg (dosis de carga para el ciclo 8), seguida de 6 mg/kg (para los ciclos 9-20), IV, cada 3 semanas.
Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos serios (seguimiento a los 3.7 meses - contexto neoadyuvante). (Shao et al. 2019) • Eventos adversos 3 y 4 (seguimiento a los 3.7 meses - contexto neoadyuvante). (Shao et al. 2019) • Respuesta completa (clínica), (durante ciclos 1-4, hasta los 84 días). (Shao et al. 2019) • Sobrevida global (seguimiento a los 5 años). (Huang et al. 2024)
Financiamiento	Hoffmann-La Roche

Abreviaturas empleadas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; IHC: inmunohistoquímica; IV: vía intravenosa.

El ECA PEONY publicó su primer análisis en octubre del 2019 (Shao et al. 2019) (45). Posterior a ello, se reportó el análisis final de este ensayo en marzo del 2024 (46).

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

La calidad metodológica se evaluó mediante los criterios de GRADE y la evaluación de riesgo de sesgo del ECA se realizó por cada desenlace siguiendo la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane.

En relación con la sobrevida global, se consideró la evidencia de la última evaluación del ECA PEONY de Huang et al., 2024 (46), la cual incluye la información del periodo de tratamiento total (neoadyuvante y adyuvante) y el periodo de seguimiento sin tratamiento, y cuya certeza de la evidencia fue muy baja. Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: evidencia indirecta e imprecisión. No se penalizó por riesgo de sesgo ya que, si bien es cierto que hubo sesgos para la medición de este desenlace, no se consideraron limitaciones serias. En relación con el criterio imprecisión, el intervalo de confianza cruzó los umbrales de 0.85 y 0.95, por lo que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia. En relación con el criterio evidencia indirecta, ninguno de los grupos (intervención ni control) incluyó carboplatino en sus esquemas terapéuticos de estudio, lo cual difiere de la pregunta PICO en evaluación. Además,

el ensayo clínico brindó 4 ciclos de los esquemas terapéuticos previamente mencionados, a ambos grupos (intervención y control), lo cual también difiere de la pregunta PICO que se está evaluando, ya que esta considera 6 ciclos de los regímenes terapéuticos tanto para la intervención como para el comparador. Esto podría influir en la mortalidad debido a que es probable que la adición de alguna terapia como carboplatino o la adición de más ciclos de regímenes terapéuticos podrían empeorar el pronóstico de los pacientes. Otro punto a considerar es que el ensayo no incluyó población con estado funcional ECOG 2. Esto es importante, debido a que el ECOG es un predictor independiente de la respuesta a la quimioterapia y de la sobrevida global (47), por ende, los pacientes con ECOG 2 podrían presentar un pronóstico menos favorable que los pacientes con ECOG 0-1. Estas diferencias entre el ensayo clínico y la pregunta PICO en evaluación podrían, por principio de plausibilidad, conllevar a pronósticos de sobrevida global diferentes en la población.

En relación con los eventos adversos serios, se consideró la evidencia del primer análisis del ECA PEONY de Shao et al., 2019 (45), el cual incluye la información del periodo de tratamiento neoadyuvante. La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: imprecisión y evidencia indirecta. En relación con el criterio imprecisión, el intervalo de confianza cruzó los umbrales de 0.75 y 0.90, por lo que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia. En relación con la evidencia indirecta, ninguno de los grupos (intervención ni control) incluyó carboplatino en sus esquemas terapéuticos de estudio, lo cual difiere de la pregunta PICO en evaluación. Además, el ensayo clínico brindó 4 ciclos de los esquemas terapéuticos previamente mencionados, a ambos grupos (intervención y control), lo cual también difiere de la pregunta PICO que se está evaluando, ya que esta considera 6 ciclos de los regímenes terapéuticos tanto para la intervención como para el comparador. Esto podría influir en el presente desenlace debido a que es probable que la adición de alguna terapia como carboplatino o la adición de más ciclos de regímenes terapéuticos podrían causar una mayor incidencia de eventos adversos serios en los pacientes. Otro punto a considerar es que el ensayo no incluyó población con estado funcional ECOG 2. Esto es importante, debido a que un empeoramiento del estado funcional (ECOG) sugiere tasas crecientes de eventos adversos (48), por ende, los pacientes con ECOG 2 podrían tener una incidencia mayor de eventos adversos serios que los pacientes con ECOG 0-1. Estas diferencias entre el ensayo clínico y la pregunta PICO en evaluación podrían, por

principio de plausibilidad, conllevar a eventos adversos serios diferentes en la población.

En relación con los eventos adversos grados 3 y 4, se consideró la evidencia del primer análisis del ECA PEONY de Shao et al., 2019 (45), el cual incluye la información del periodo de tratamiento neoadyuvante. La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: imprecisión y evidencia indirecta. En relación con el criterio imprecisión, el intervalo de confianza cruzó los umbrales de 0.80 y 0.90, por lo que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia. En relación con la evidencia indirecta, ninguno de los grupos (intervención ni control) incluyó carboplatino en sus esquemas terapéuticos de estudio, lo cual difiere de la pregunta PICO en evaluación. Además, el ensayo clínico brindó 4 ciclos de los esquemas terapéuticos previamente mencionados, a ambos grupos (intervención y control), lo cual también difiere de la pregunta PICO que se está evaluando, ya que esta considera 6 ciclos de los regímenes terapéuticos tanto para la intervención como para el comparador. Esto podría influir en el presente desenlace debido a que es probable que la adición de alguna terapia como carboplatino o la adición de más ciclos de regímenes terapéuticos podrían causar una mayor incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 en los pacientes. Otro punto a considerar es que el ensayo no incluyó población con estado funcional ECOG 2. Esto es importante, debido a que un empeoramiento del estado funcional (ECOG) sugiere tasas crecientes de eventos adversos (48), por ende, los pacientes con ECOG 2 podrían tener una incidencia mayor de eventos adversos grado 3 y 4 que los pacientes con ECOG 0-1. Estas diferencias entre el ensayo clínico y la pregunta PICO en evaluación podrían, por principio de plausibilidad, conllevar a eventos adversos grado 3 y 4 diferentes en la población.

En relación con la respuesta completa (clínica), se consideró la evidencia del primer análisis del ECA PEONY de Shao et al., 2019 (45), el cual incluye la información del periodo de tratamiento neoadyuvante. La certeza de la evidencia fue calificada como muy baja debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: imprecisión y evidencia indirecta. En relación con el criterio imprecisión, el intervalo de confianza cruzó los umbrales de 0.80 y 0.90, por lo que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia. En relación con la evidencia indirecta, ninguno de los grupos del ensayo (intervención ni control) incluyó carboplatino en sus esquemas de estudio, lo cual difiere de la pregunta PICO

en evaluación. Además, el ensayo clínico brindó 4 ciclos de los esquemas terapéuticos previamente mencionados, a ambos grupos (intervención y control), lo cual también difiere de la pregunta PICO que se está evaluando, ya que esta considera 6 ciclos de los regímenes terapéuticos tanto para la intervención como para el comparador. Esto podría influir en el presente desenlace debido a que es probable que la adición de alguna terapia como carboplatino o la adición de más ciclos de regímenes terapéuticos podrían causar una mayor incidencia de respuesta completa en los pacientes. Otro punto a considerar es que el ensayo no incluyó población con estado funcional ECOG 2, lo cual podría influir en este desenlace debido a que es probable que los pacientes con ECOG 2 tengan una menor incidencia de respuesta completa que los pacientes con ECOG 0-1. Estas diferencias entre el ensayo clínico y la pregunta PICO en evaluación podrían, por principio de plausibilidad, conllevar a tasas de respuesta clínica completa diferentes en la población.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4a**.

D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico, doble ciego, PEONY. Los resultados de eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y 4, y respuesta completa (clínica) corresponden a los resultados del primer análisis del ensayo (periodo de tratamiento neoadyuvante), publicado por Shao et al., 2019 (45). Los resultados de sobrevida global corresponden al análisis final de este ensayo, publicado por Huang et al., 2024 (46). El equipo metodológico utilizó el software Stata v18 para realizar los cálculos de las medidas relativas y el GRADEpro para calcular la diferencia absoluta.

1. Sobrevida global:

Para este desenlace, se consideró la evidencia con el mayor periodo de seguimiento reportado del estudio PEONY que fue a los 5 años (46). En el grupo de intervención, quienes recibieron un esquema terapéutico de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, se presentaron 12 muertes; mientras que en el grupo control, quienes recibieron placebo, trastuzumab y docetaxel, se presentaron 11 muertes. Además, la tasa de sobrevida global a los 5 años en el grupo que recibió pertuzumab, trastuzumab y docetaxel fue 93.9% y en el grupo que recibió placebo, trastuzumab y docetaxel fue 90.0%; a su vez, el Hazard Ratio (HR) fue 0.53 con IC

95%: 0.23 a 1.19. El grupo metodológico infirió que el cálculo de la sobrevida global en el primer grupo se realizó mediante un análisis por protocolo, considerando que el resultado se calculó a partir de la población de este grupo que completó el tratamiento (n=186/198); mientras que el cálculo de la sobrevida global en el grupo control se realizó mediante un análisis por intención a tratar, considerando que el resultado se calculó a partir de la población aleatorizada inicialmente en este grupo (n=99/110). A partir de las proporciones de sobrevida en cada grupo, se realizó el cálculo de la incidencia de mortalidad y se tuvo como resultados: en el grupo que recibió pertuzumab, trastuzumab y docetaxel fue del 6.1% (n=12/198) y en el grupo que recibió placebo, trastuzumab y docetaxel fue del 10% (n=11/110); HR: 0.53 (IC 95%: 0.23 a 1.19). La diferencia absoluta de la mortalidad entre el grupo que recibió pertuzumab, trastuzumab y docetaxel y el grupo que recibió placebo, trastuzumab y docetaxel fue de -4.6% con IC 95%: -7.6% a +1.8%.

En relación con la sobrevida global, la certeza de la evidencia fue muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por cada uno de los siguientes criterios: imprecisión y evidencia indirecta.

2. Eventos adversos serios:

Para este desenlace, se consideró la evidencia del primer análisis reportado del estudio PEONY, el cual corresponde al periodo de tratamiento neoadyuvante y cuyo tiempo de seguimiento es de aproximadamente 3.7 meses (45). En este reporte presentan los eventos adversos serios para cada uno de los grupos (intervención y control). La incidencia de eventos adversos serios fue 10.1% (22/218) en quienes recibieron pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, y 8.2% (9/110) en quienes recibieron placebo, trastuzumab y docetaxel. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos. El RR estimado fue de 1.23 (IC 95%: 0.59 a 2.59) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +1.9% (IC 95%: -3.4% a +13.0%).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio), esto debido a que se

penalizó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión y dos niveles de certeza de evidencia por evidencia indirecta.

3. Eventos adversos grado 3 y 4:

Para este desenlace, se consideró la evidencia del primer análisis reportado del estudio PEONY, el cual corresponde al periodo de tratamiento neoadyuvante y cuyo tiempo de seguimiento es de aproximadamente 3.7 meses (45). En este reporte, se presentan los eventos adversos mayores o iguales a grado 3 y, a su vez, no se menciona que hubo muertes relacionadas a eventos adversos (grado 5); por lo cual se consideró que los resultados reportados corresponden a eventos adversos grado 3 y 4, para cada uno de los grupos (intervención y control). Por consiguiente, la incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 fue 48.6% (106/218) en quienes recibieron pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, y 41.8% (46/110) en quienes recibieron placebo, trastuzumab y docetaxel. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos. El RR estimado fue de 1.16 (IC 95%: 0.90 a 1.51) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +6.7% (IC 95%: -4.2% a +21.3%).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio), esto debido a que se penalizó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión y dos niveles de certeza de evidencia por evidencia indirecta.

4. Respuesta completa (clínica):

Para este desenlace, se consideró la evidencia del primer análisis reportado del estudio PEONY, el cual corresponde al periodo de tratamiento neoadyuvante (4 ciclos) cuyo tiempo es de aproximadamente 84 días (45). En este reporte presentan la tasa de la respuesta clínica completa para cada uno de los grupos (intervención y control). La tasa de respuesta clínica completa fue 11.0% (24/219) en quienes recibieron pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, y 10.0% (11/110) en quienes recibieron placebo, trastuzumab y docetaxel. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos. El RR estimado fue de 1.09 (IC 95%:

0.55 a 2.15) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +0.9% (IC 95%: -4.5% a +11.5%).

La certeza de la evidencia fue considerada muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio), esto debido a que se penalizó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión y dos niveles de certeza de evidencia por evidencia indirecta.

E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante Intervención: Pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino (P+T+D+C) Comparador: Combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino (T+D+C) Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sobrevida global: ECA PEONY reportado en Huang et al. 2024. ➤ Calidad de vida: Ningún estudio se incluyó. ➤ Eventos adversos serios: ECA PEONY reportado en Shao et al. 2019. ➤ Eventos adversos grado 3 y 4: ECA PEONY reportado en Shao et al. 2019. ➤ Respuesta completa (clínica): ECA PEONY reportado en Shao et al. 2019. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: (P+T+D+C)	Comparación: (T+D+C)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global [mortalidad global] (a los 5 años)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población total del estudio (n=329)	Esquema: P+T+D (n=198) Porcentaje de sobrevida: 186/198 (93.9%) Incidencia de mortalidad a los 5 años: 12/198 (6.1%)	Esquema: T+D (n=110) Porcentaje de sobrevida: 99/110 (90.0%) Incidencia de mortalidad a los 5 años: 11/110 (10.0%)	HR: 0.53 (0.23 a 1.19)	46 menos por 1000 (de 76 menos a 18 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Los efectos en la mortalidad al brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, son inciertos.
Calidad de vida	CRÍTICO	Ningún estudio se incluyó						
Eventos adversos serios (seguimiento a los 3.7 meses - contexto neoadyuvante)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población total del estudio (n=329)	Esquema: P+T+D (n=218) 22/218 (10.1%)	Esquema: T+D (n=110) 9/110 (8.2%)	RR: 1.23 (0.59 a 2.59) (*) La inversa: 0.81 (0.39 a 1.69)	19 más por 1000 (de 34 menos a 130 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	Los efectos en los eventos adversos serios al brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, son inciertos.



Eventos adversos grado 3 y 4 (seguimiento a los 3.7 meses - contexto neoadyuvante)	IMPORTANT E	1 ECA fase III Población total del estudio (n=329)	Esquema: P+T+D (n=218) 106/218 (48.6%)	Esquema: T+D (n=110) 46/110 (41.8%)	RR: 1.16 (0.90 a 1.51) (*) La inversa: 0.86 (0.66 a 1.11)	67 más por 1000 (de 42 menos a 213 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	Los efectos en los eventos adversos grado 3 y 4 al brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, son inciertos.
Respuesta completa (clínica) (durante ciclos 1-4, hasta los 84 días)	IMPORTANT E	1 ECA fase III Población total del estudio (n=329)	Esquema: P+T+D (n=219) 24/219 (11%)	Esquema: T+D (n=110) 11/110 (10%)	RR: 1.09 (0.55 a 2.15) (*) La inversa: 0.91 (0.47 a 1.79)	9 más por 1000 (de 45 menos a 115 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,d}	Los efectos en la respuesta completa (clínica) al brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, son inciertos.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; RR: Razón de Riesgo;

*Calculado por el equipo metodológico del CETS

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de 0.85 y 0.95.
- Se decide disminuir dos niveles de certeza por evidencia indirecta debido a que, tanto la intervención como el comparador, no incluyeron carboplatino en sus esquemas de estudio, se brindó 4 ciclos de los regímenes terapéuticos de la I y C, y la población no incluye pacientes con ECOG 2, lo cual difiere de la PICO.
- Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de 0.75 y 0.90.
- Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de 0.80 y 0.90.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los diferentes desenlaces críticos, la certeza de evidencia para sobrevida global y eventos adversos serios fue muy baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo”, cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En este caso, al tener un nivel de certeza de evidencia muy baja en ambos desenlaces, la certeza global de la evidencia fue considerada como “muy baja”.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para los pacientes. No se identificaron estudios sobre las preferencias de la población específica (mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante). En ese sentido, se optó por ampliar la selección de estudios a adultos con diagnóstico de cáncer de mama no metastásico, HER2+, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, considerando que se podría esperar preferencias similares. Sin embargo, no se encontró evidencia.

Así mismo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes y la perspectiva del paciente para conocer la importancia relativa que le otorga a los desenlaces.

Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 4** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (43). Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG varían entre desenlaces dicotómicos y numéricos. Para esta ETS, no se contó con desenlaces numéricos.

Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG, para desenlaces dicotómicos son:

Magnitud del Ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:		
	Mortalidad	Otros desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.90

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos

En base a la evidencia sobre la eficacia y seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, $\geq cN0$, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, presentado en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG (43) y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 7**).

Tabla 7. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global	HR: 0.53 (0.23 a 1.19) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
(tiempo de seguimiento a los 5 años) [CRÍTICO]		
Eventos adversos serios (tiempo de seguimiento a los 3.7 meses - contexto neoadyuvante) [CRÍTICO]	RR: 1.23 (0.59 a 2.59) Muy baja ⊕○○○	Certeza de evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, el efecto en la sobrevida global (mortalidad) de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en comparación con la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, a los 5 años de seguimiento, tiene una certeza de la evidencia muy baja, por lo que no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos. No se encontró evidencia para calidad de vida. Por lo tanto, cinco miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos deseables eran desconocidos. Por otro lado, dos instituciones refirieron que los potenciales efectos beneficiosos eran pequeños y una institución refirió que eran moderados, porque hubo reducción de la mortalidad, pese a que la certeza de la evidencia era muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé” o efectos beneficiosos “desconocidos”.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, el efecto de los daños (eventos adversos serios) de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en comparación con la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, a los 3.7 meses de seguimiento, tiene una certeza de la evidencia muy baja, por lo que no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos. Por lo tanto, siete miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos indeseables eran desconocidos. Por otro

lado, un miembro del grupo de trabajo consideró que los efectos indeseables eran pequeños pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por mayoría simple, fue “no lo sé” o efectos indeseables desconocidos.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Tomando en cuenta que los beneficios y los daños fueron catalogados como desconocidos y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Seis miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance entre los efectos deseables e indeseables “se desconoce”, mientras que dos miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance “probablemente favorece a la intervención”. Finalmente, por mayoría simple, el balance de efectos deseables e indeseables “se desconoce”.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los representantes del grupo de trabajo consideraron, por mayoría simple, que pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino es una “tecnología sanitaria no innovadora”. Esto debido a que no cumple con la definición operacional de tecnología sanitaria innovadora, mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (49). Por otro lado, cabe precisar que dos miembros del grupo de trabajo la calificaron como tecnología sanitaria innovadora.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (49). No se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina, que evaluaron el impacto del uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab,

docetaxel y carboplatino en la equidad en salud, para las mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante.

Se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? Seis de los ocho miembros del grupo de trabajo consideraron que “se desconoce” el impacto en la equidad en salud de la implementación de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, al no identificarse estudios que evalúen este criterio en la población de la pregunta PICO y al no haber diferencias en la forma de administración de la intervención y el comparador, y considerando un impacto en la equidad, tanto en el acceso como en los resultados. Un miembro del grupo de trabajo consideró que probablemente no haya ningún impacto. Por otro lado, otro integrante del grupo de trabajo consideró que el impacto de la equidad esté probablemente aumentado, debido a que las pacientes podrían acceder a este tratamiento con pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino como lo hacen otras pacientes.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO, no se planteó variantes clínicas (**Anexo 5**). Se calculó los costos siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada una de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado):

Tabla 8. Costos unitarios para el manejo de mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante

Variante clínica		Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0, HER2+, ECOG 0-2 en neoadyuvancia + COMBINACIÓN DE TRASTUZUMAB,	HNCAS E	4 076.84	3 306.37	7 383.21

DOCETAXEL CARBOPLATINO	Y				
Cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, HER2+, ECOG 0-2 en neoadyuvancia + PERTUZUMAB COMBINACIÓN TRASTUZUMAB, DOCETAXEL CARBOPLATINO	EN CON Y	HNCAS E	4 181.08	55 345.17	59 526.25

HNCASE: Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo – ESSALUD

La diferencia de los costos unitarios con el uso de la tecnología sanitaria versus el comparador se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Diferencia de costos unitarios totales

Variante Clínica		Combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino	Pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino	Diferencia (S/)
Cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, HER2+, ECOG 0-2 en neoadyuvancia	HNCAS E	7 383.21	59 526.25	52 143.04

HNCASE: Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo – ESSALUD

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0, HER2+, ECOG 0-2 en neoadyuvancia con trastuzumab + docetaxel + carboplatino vs pertuzumab + trastuzumab + docetaxel + carboplatino es de S/. 52,143.04.

Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino generaba “costos moderados”.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda no identificó estudios de costo-efectividad en América Latina, sobre el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio no metastásico, HER2+, en el contexto de tratamiento neoadyuvante.

El grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que “no hay estudios incluidos” para valorar este criterio.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica		Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)	
Efectos deseables	No lo sé	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía
Efectos indeseables	No lo sé	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía
Certeza de la evidencia	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	
Balace de los efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación		TS no innovadora				TS innovadora	
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC

En mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, no se recomienda el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino (**recomendación en contra, basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los ocho miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos como los daños son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos fueron moderados, es una tecnología no innovadora y se desconoce si tiene un impacto en la equidad en salud. Dos de los miembros del grupo de trabajo recomendaron la TS debido a que redujo la mortalidad pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja.

b. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es desconocido	En mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, la magnitud de los beneficios y daños de brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces encontrados.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global y eventos adversos serios, los cuales fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.

VIII CONCLUSIONES

- En el Perú, en el 2022, hubo 7 797 casos nuevos y 1951 muertes por cáncer de mama con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 39.3 por 100 000 personas y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 9.4 por 100 000 personas. Considerando estas cifras, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar entre los cánceres más frecuentes y el séptimo lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes en el Perú.
- El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa sobre el receptor de la proteína del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, de este modo, bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2, inhibiendo la señalización intracelular iniciada por ligando, lo que puede resultar en arresto del crecimiento celular y apoptosis. Por otro lado, trastuzumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado para HER2, que se une al dominio extracelular de HER2, suprime las vías de señalización intracelular de HER2, inhibe la detención del ciclo celular y media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. En tanto que docetaxel y carboplatino son agentes antineoplásicos que actúan inhibiendo la mitosis en las células e inhibiendo la síntesis de ADN, respectivamente.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en comparación con la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, como tratamiento en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- Respecto al criterio de carga de enfermedad, el cáncer de mama fue responsable de 67 060.98 años de vida saludables perdidos (AVISA) por 100 000 habitantes, en el Perú, en el 2021.
- No existe necesidad clínica dado que la alternativa (trastuzumab, docetaxel y carboplatino) actualmente se encuentra disponible en el PNUME.
- Se identificó un ECA (PEONY) que evaluó la eficacia y seguridad de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel, en comparación con trastuzumab y docetaxel, como tratamiento para adultos con cáncer de mama HER2 positivo, en contexto de tratamiento neoadyuvante.

- Los efectos deseables al brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, son inciertos (certeza de la evidencia muy baja), lo que impide determinar la magnitud del efecto. En cuanto a los efectos indeseables, los efectos en los eventos adversos serios al brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino, en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino, son inciertos (certeza de la evidencia muy baja), lo que impide determinar la magnitud del efecto. Con los resultados de dicho estudio y en función de los umbrales de significancia clínica establecidos según la metodología IQWiG, la magnitud global de los efectos deseables e indeseables **se desconocen**. Dado que la certeza global de la evidencia fue **muy baja**, se concluyó que el balance de efectos **se desconoce**. Así también, pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino fue calificada como **TS no innovadora**.
- Para el criterio de equidad, no se identificaron estudios que evaluaron el impacto de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en la equidad en salud. A su vez, no existe diferencia en su administración. Por lo tanto, **se desconoce** que el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino genere un impacto en la equidad en salud.
- El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino en mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, ≥cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, genera un incremento anual en los costos por paciente de 52 143.04 soles, valorándose el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino como **costos moderados**.
- Sobre el criterio de costo-efectividad, no se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que **ningún estudio había sido incluido**.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Aurora Elizabeth MEDINA PÉREZ	Equipo metodológico	Dirección del proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la

		formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Stefany FERNÁNDEZ ORTIZ	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Lesly CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.
Stefany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinadora de gestión de ETS	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Katia Mercedes ROQUE PÉREZ	Representante de RON. Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Luis Alfredo PUMA VILLANUEVA	Médico especialista. Representante de IPRESS solicitante. Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
María Luisa MERMA POLANCO	Representante de DPCAN. Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Magaly Ruth HERNÁNDEZ PORTAL	Representante de DIGEMID. Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Maribel Marilú CASTRO REYES	Representante de IAFAS EsSalud. Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Miguel Armando ZÚNIGA OLIVARES	Representante de IAFAS SALUDPOL. Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Shirley Blanca GASPAR ALVARADO	Representante de DGAIN. Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Representante de FISSAL. Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Cancer Today. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/>.
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento técnico manejo multidisciplinario Neoadyuvante/Adyuvante del cáncer de mama HER2 (+) y triple negativo. Resolución Jefatural N° 635-2019-J/INEN. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/inen/normas-legales/1604454-635-2019-j-inen>.
3. World Health Organization. Cancer. Breast cancer. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
4. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, Rodríguez-Cuevas S. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. GinecolObstet Mex. 2016 Agosto; 84(8): p. 498-506.
5. Gómez-Rázuri K, Abad-Licham M, Astigueta J, Moreno J. Cáncer de mama en el norte del Perú: subtipos moleculares y HER2 low. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2024; 41(1): p. 62-8.
6. Walbaum G, Benjamín, Acevedo C, Francisco, Carrillo B, Diego, Camus A, Mauricio, Manzor V, Manuel, Martínez R, Raúl et al. Cáncer de mama Her2-positivo: Terapias sistémicas actuales y experiencia local. Rev. cir. 2023 Febrero]; 75(1): p. 43-52.
7. Ossa CA, Gómez LR, Ascuntar J, García HI. Supervivencia global y libre de enfermedad según subtipo molecular intrínseco en una cohorte de 2.200 pacientes con cáncer de mama. Experiencia de un centro colombiano. Rev.Medica.Sanitas. 2015; 18(3): p. 122-132.



8. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 151(1).
9. Poorolajal J, Heidaramoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, Zareie B, Ameri P, Sahraee F. Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Res Health Sci.* 2021 Julio; 21(3).
10. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Agosto; 1856(1): p. 73-85.
11. Youn HJ, Han W. A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Abril; 21(4): p. 867-880.
12. Yaghjian L, Darville LNF, Cline J, Martinez YC, Rich S, Austin-Datta RJ, Koomen JM, Tworoger SS, Egan KM. Associations of established breast cancer risk factors with urinary estrogens in postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2022 Febrero; 33(2): p. 279-291.
13. Chen F, Wen W, Long J, Shu X, Yang Y, Shu XO, Zheng W. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int J Cancer.* 2022 Agosto; 151(3): p. 372-380.
14. Yiallourou A, Pantavou K, Markozannes G, Pilavas A, Georgiou A, Hadjiko A, Economou M, Christodoulou N, Letsos K, Khatlab E, Kossyva C, Constantinou M, Theodoridou M, Piovani D, Tsilidis KK, Bonovas S, Nikolopoulos GK. Non-genetic factors and breast cancer: an umbrella review of meta-analyses. *BMC Cancer.* 2024 Julio; 24(1).
15. Trieu PDY, Mello-Thoms C, Peat JK, Do TD, Brennan PC. Risk Factors of Female Breast Cancer in Vietnam: A Case-Control Study. *Cancer Res Treat.* 2017 Octubre; 49(4): p. 990-1000.
16. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* 2015 Marzo; 17: p. 37.
17. Kazemi A, Barati-Boldaji R, Soltani S, Mohammadipoor N, Esmaeilinezhad Z, Clark CCT, Babajafari S, Akbarzadeh M. Intake of Various Food Groups and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv Nutr.* 2021 Junio; 12(3): p. 809-849.
18. Sha R, Kong XM, Li XY, Wang YB. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021. *Biomark Res.* 2024 Agosto; 12(1): p. 87.
19. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019 Diciembre; 5(12): p. 1749-1768.

20. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBC Compare: University of Washington. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.
21. CDC MINSA. Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos 2016. [Online].; 2018 [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/276778-carga-de-enfermedad-en-el-peru-estimacion-de-los-anos-de-vida-saludables-perdidos-2016>.
22. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. [Online].; 2024 [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
23. ESMO. Early Breast Cancer. [Online].; 2024 [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-breast-cancer/early-breast-cancer>.
24. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 Mayo; 39(13): p. 1485-1505.
25. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud (PNUME). Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>.
26. DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ficha Técnica de Producto Biológico. Perjeta. [Online].; 2024 [cited 2024 Octubre]. Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00991_V01.pdf.
27. DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ficha Técnica de Producto Biológico. Herceptin. [Online].; 2024 [cited 2024 Octubre]. Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00991_V01.pdf.
28. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 Febrero; 22(2): p. 101-126.
29. DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ficha Técnica de Producto Farmacéutico. Docetaxel. [Online].; 2024 [cited 2024 Octubre]. Available from: https://digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE02879_FT_V01.pdf.

30. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: DOCETAXEL INJECTION. [Online]. [cited 2024 Octubre. Available from: https://accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022234s022lbl.pdf.
31. DIGEMID. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ficha Técnica de Producto Farmacéutico. Carboplatino. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11514_FT_V01.pdf.
32. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: PERJETA. [Online].; 2012 [cited 2024 Octubre]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125409lbl.pdf.
33. Robert M, Frenel JS, Bourbouloux E, Berton Rigaud D, Patsouris A, Augereau P, Gourmelon C, Campone M. Pertuzumab for the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Febrero; 20(2): p. 85-95.
34. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: PERJETA. [Online].; 2013 [cited 2024 Octubre. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125409s051lbl.pdf.
35. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: PERJETA. [Online].; 2020 [cited 2024 Octubre. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125409s124lbl.pdf.
36. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: PERJETA. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_en.pdf.
37. Ministerio de Salud. MINSA. Ley Nacional del Cáncer. Decreto Supremo N.º 004-2022-SA. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011 Abril; 64(4): p. 395-400.
39. A C. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria.* 2018; 21(1).
40. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Octubre; 343:d5928.
41. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology.* 2011; 64(4): p. 401-6.

42. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. 2020 Marzo; 119: p. 126-135.
43. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Care I for Q and E in H. IQWiG Methods Resources. [Online].; 2013 [cited 2024 Octubre. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315832/>.
44. ESSALUD. Guías de Práctica Clínica del IETSI. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama HER 2 positivo no metastásico. [Online]. [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://repositorio.essalud.gob.pe/handle/20.500.12959/1791>.
45. Shao Z, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N, Wang Y, Wang C, Chang YC, Wang H, Kang SY, Seo JH, Shen K, Laohawiriyakamol S, Jiang Z, Li J, Zhou J, Althaus B, Mao Y, Eng-Wong J. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients With Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Marzo; 6(3).
46. Huang L, Pang D, Yang H, Li W, Wang S, Cui S, Liao N, Wang Y, Wang C, Chang YC, Wang HC, Kang SY, Seo JH, Shen K, Laohawiriyakamol S, Jiang Z, Wang H, Lamour F, Song G, Curran M, Duan C, Lysbet de Haas S, Restuccia E, Shao Z. Neoadjuvant-adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial. *Nat Commun*. 2024 Marzo; 15(1): p. 2153.
47. Grajales-Álvarez R, Martín-Aguilar A, Silva JA, De La Garza-Salazar JG, Ruiz-García E, López-Camarillo C, Marchat LA, La Vega HA. ECOG is as independent predictor of the response to chemotherapy, overall survival and progression-free survival in carcinoma of unknown primary site. *Mol Clin Oncol*. 2017 Mayo; 6(5): p. 643-650.
48. Singh H, Gong Y, Roy P, King-Kallimanis B, Bhatnagar V, Pazdur R, Kluetz P. FDA analysis of ECOG performance status and safety outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Mayo; 38(15).
49. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo». [Online].; 2022 [cited 2024 Octubre]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnicoevaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo>.
50. Gianni, L., Pienkowski, T., Im, Y.-H., Roman, L., Tseng, L.-M., Liu, M.-C., Lluch-Hernandez, A., Semiglazov, V., Valagussa, P., Szado, T. Addition of pertuzumab (P) to trastuzumab (H)-based neoadjuvant chemotherapy significantly improves pathological complete response in women with HER2-positive early breast cancer: Result of a randomised phase II study (NEOSPHERE). *Breast*. 2011 Enero; 20(0): p. S73.
51. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in

women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Enero; 13(1): p. 25-32.

52. Aiko Nagayama et al. A network meta-analysis assessing the comparative effectiveness of neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *JCO.* 2013; e11598-e11598.
53. IETSI-EsSalud. Uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento neoadyuvante de cancer de mama localmente avanzando en pacientes con receptores HER2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo. *Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFYOTS.* [Online].; 2016 [cited 2024 Octubre].
54. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, Magazzù D, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P. 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 Junio; 17(6): p. 791-800.
55. Shao Z., Pang D., Yang H., Li W., Wang S., Cui S., Liao N., Wang Y., Wang C., Chang Y.-C., Wang H., Kang S.Y., Jiang Z., Li J., Zhou J., Althaus B., Mao Y., Eng-Wong J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive early or locally advanced breast cancer in the neoadjuvant setting: Efficacy and safety analysis of a randomized phase III study in Asian patients (PEONY). *Cancer Res.* 2019; 79.
56. Chen S, Liang Y, Feng Z, Wang M. Efficacy and safety of HER2 inhibitors in combination with or without pertuzumab for HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019 Octubre; 19(1): p. 973.
57. Wang C, Chen J, Xu X, Hu X, Kong D, Liang G, Wang X. Dual HER2 Blockade in Neoadjuvant Treatment of HER2+ Breast Cancer: A Meta-Analysis and Review. *Technol Cancer Res Treat.* 2020; 19.
58. Díaz-Acedo R, Artacho-Criado S, Galván-Banqueri M, López-Álvarez P. Real world study of pertuzumab-trastuzumabchemotherapy versus trastuzumab-chemotherapy in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Farm Hosp.* 2020 Abril; 44(3): p. 96-99.
59. Liu X, Fang Y, Li Y, Li Y, Qi L and Wang X. Pertuzumab combined with trastuzumab compared to trastuzumab in the treatment of HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Oncol.* 2022; 12.
60. Villacampa Javierre, G. et al. 143P Efficacy and safety of anthracyclines in neoadjuvant therapy in HER2+ breast cancer. A systematic review and network meta-analysis (NMA). *Annals of Oncology.* 2022; 33.
61. Gunasekara ADM, Anothaisintawee T, Youngkong S, Ha NT, McKay GJ, Attia J, Thakkinstian A. Neoadjuvant Treatment with HER2-Targeted Therapies in HER2-

Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers* (Basel). 2022 Enero; 14(3): p. 523.

62. Cheng Y, Xiang H, Xin L, Duan X, Liu Y; Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS), Chinese Society of Surgery of Chinese Medical Association. Neoadjuvant therapy for early human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer in China: A multicenter real-world study (CSBrS-015). *Chin Med J (Engl)*. 2022 Octubre; 135(19): p. 2311-2318.
63. Vazquez JC, Antolin S, Ruiz-Borrego M, Servitja S, Alba E, Barnadas A, Lluch A, Martin M, Rodriguez-Lescure A, Sola I, Bonfill X, Urrutia G, Sanchez-Rovira P. Dual neoadjuvant blockade plus chemotherapy versus monotherapy for the treatment of women with non-metastatic HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2023 Abril; 25(4): p. 941-958.
64. Villacampa G, Matikas A, Oliveira M, Prat A, Pascual T, Papakonstantinou A. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2023 Setiembre; 190.
65. Canino F, Barbolini M, De Giorgi U, Fontana T, Gaspari V, Gianni C, Gianni L, Maestri A, Minichillo S, Moscetti L, Mura A, Nicoletti SVL, Omarini C, Pagani R, Sarti S, Toss A, Zamagni C, Cuoghi Costantini R, Caggia F, Antonelli G, Baglio F, et al. Safety and efficacy analysis of neoadjuvant pertuzumab, trastuzumab and standard chemotherapy for HER2-positive early breast cancer: real-world data from NeoPowER study. *BMC Cancer*. 2024 Junio; 24(1): p. 735.
66. Hussain N, Said ASA, Khan Z. Safety Assessment of Neoadjuvant Pertuzumab Combined with Trastuzumab in Nonmetastatic HER2-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Elderly Women of South Asia.. *Int J Breast Cancer*. 2018 Abril; 2018.

XIII ANEXOS
ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		14 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 14 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*" [TIAB] OR "Neoplasm*, Breast" [TIAB] OR "Breast Tumor*" [TIAB] OR "Tumor*, Breast" [TIAB] OR "Breast Cancer*" [TIAB] OR "Cancer, Breast" [TIAB] OR "Mammary Cancer" [TIAB] OR "Cancer*, Mammary" [TIAB] OR "Mammary Cancers" [TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast" [TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*" [TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast" [TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*" [TIAB] OR "Cancer of Breast" [TIAB] OR "Cancer of the Breast" [TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma*" [TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms" [TIAB] OR "Breast Carcinoma*" [TIAB] OR "Carcinoma*, Breast" [TIAB]) AND ("ERBB2 protein, human" [Supplementary Concept] OR HER-2 [TIAB] OR HER2 [TIAB] OR "epidermal growth factor receptor 2, human" [TIAB] OR "human epidermal growth factor receptor 2" [TIAB]) AND ("Neoadjuvant Therapy" [Mesh] OR "Neoadjuvant Therap*" [TIAB] OR "Neoadjuvant Treatmen*" [TIAB] OR "Neoadjuvant Chemotherap*" [TIAB] OR "Neoadjuvant Systemic Therap*" [TIAB] OR "Neoadjuvant Systemic Treatmen*" [TIAB] OR "Treatment, Neoadjuvant" [TIAB] OR "Systemic Therapy, Neoadjuvant" [TIAB] OR "Systemic Treatment, Neoadjuvant" [TIAB] OR "Therapy, Neoadjuvant" [TIAB] OR "Chemotherapy, Neoadjuvant" [TIAB])	4 180
Intervención	2	("Pertuzumab" [Supplementary Concept] OR "Pertuzumab" [TIAB] OR "Perjeta" [TIAB]) AND ("Trastuzumab" [Mesh] OR "Trastuzumab" [TIAB] OR "Herceptin" [TIAB] OR "Trazimera" [TIAB])	1 678
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	((clinical [TIAB] AND trial [TIAB]) OR clinical trials as topic [MeSH] OR clinical trial [PT] OR random* [TIAB] OR "random allocation" [MeSH] OR "therapeutic use" [MeSH Subheading])	6 629 849
Revisión sistemática (RS)	4	("Systematic Review" [PT] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [Mesh] OR "Network Meta-Analysis" [Mesh] OR "Systematic Review" [TIAB] OR "Meta Analysis" [TIAB] OR Metanalysis [TIAB] OR Metaanalysis [TIAB] OR "Meta Analyses" [TIAB])	525 335
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	272
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	26

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		14 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 14 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('breast neoplasms'/exp OR 'breast neoplasm*':ti,ab OR 'neoplasm*', breast':ti,ab OR 'breast tumor*':ti,ab OR 'tumor*', breast':ti,ab OR 'breast cancer*':ti,ab OR 'cancer, breast':ti,ab OR 'mammary cancer':ti,ab OR 'cancer*', mammary':ti,ab OR 'mammary cancers':ti,ab OR 'malignant neoplasm of breast':ti,ab OR 'breast malignant neoplasm*':ti,ab OR 'malignant tumor of breast':ti,ab OR 'breast malignant tumor*':ti,ab OR 'cancer of breast':ti,ab OR 'cancer of the breast':ti,ab OR 'human mammary carcinoma*':ti,ab OR 'human mammary neoplasms':ti,ab OR 'breast carcinoma*':ti,ab OR 'carcinoma*', breast':ti,ab) AND ('erb2 protein, human':ti,ab OR 'her 2':ti,ab OR her2:ti,ab OR 'epidermal growth factor receptor 2, human':ti,ab OR 'human epidermal growth factor receptor 2':ti,ab) AND ('neoadjuvant therap*':ti,ab OR 'neoadjuvant treatmen*':ti,ab OR 'neoadjuvant chemotherap*':ti,ab OR 'neoadjuvant systemic therap*':ti,ab OR 'neoadjuvant systemic treatmen*':ti,ab OR 'treatment, neoadjuvant':ti,ab OR 'systemic therapy, neoadjuvant':ti,ab OR 'systemic treatment, neoadjuvant':ti,ab OR 'therapy, neoadjuvant':ti,ab OR 'chemotherapy, neoadjuvant':ti,ab)	8 289
Intervención	2	('pertuzumab'/exp OR pertuzumab:ti,ab OR perjeta:ti,ab) AND ('trastuzumab'/exp OR trastuzumab:ti,ab OR herceptin:ti,ab OR trazimera:ti,ab)	8 451
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	(clinical:ti,ab AND trial:ti,ab OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*':ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use'/exp)	2 705 810
Revisión sistemática (RS)	4	('Systematic Review':ti,ab OR Meta-Analysis:ti,ab OR 'Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'Network Meta-Analysis'/exp OR 'Meta Analysis':ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR 'Meta Analyses':ti,ab)	616 434
Final para ECA	5	#1 AND #2 AND #3	413
Final para RS	6	#1 AND #2 AND #4	61

Base de datos		Cochrane Library	
Plataforma		Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		14 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 14 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	#1 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees #2 ("Breast Neoplasms"):ti,ab,kw #3 ("Neoplasm, Breast"):ti,ab,kw #4 ("Breast Tumor"):ti,ab,kw #5 ("Tumor, Breast"):ti,ab,kw #6 ("Breast Cancer"):ti,ab,kw #7 ("Cancer, Breast"):ti,ab,kw #8 ("Mammary Cancer"):ti,ab,kw #9 ("Malignant Neoplasm of Breast"):ti,ab,kw #10 ("Breast Malignant Neoplasm"):ti,ab,kw #11 ("Cancer of Breast"):ti,ab,kw #12 ("Mammary Carcinoma"):ti,ab,kw #13 ("Mammary Neoplasms"):ti,ab,kw #14 ("Breast Carcinoma"):ti,ab,kw #15 ("ERBB2 protein, human"):ti,ab,kw #16 ("HER-2"):ti,ab,kw #17 ("HER2"):ti,ab,kw #18 ("HER 2"):ti,ab,kw #19 ("human epidermal growth factor receptor 2"):ti,ab,kw #20 MeSH descriptor: [Neoadjuvant Therapy] explode all trees #21 ("Neoadjuvant Therapies"):ti,ab,kw #22 ("Neoadjuvant Treatment"):ti,ab,kw #23 ("Neoadjuvant Chemotherapy"):ti,ab,kw #24 ("Neoadjuvant Systemic Therapy"):ti,ab,kw #25 ("Therapy, Neoadjuvant"):ti,ab,kw #26 ("Chemotherapy, Neoadjuvant"):ti,ab,kw	1 501
Intervención	2	#27 ("Pertuzumab"):ti,ab,kw #28 ("Perjeta"):ti,ab,kw #29 MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees #30 ("Trastuzumab"):ti,ab,kw #31 ("Herceptin"):ti,ab,kw #32 ("Trazimera"):ti,ab,kw	850
Final	3	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14) AND (#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19) AND (#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26) AND (#27 OR #28) AND (#29 OR #30 OR #31 OR #32)	211



Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		14 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 14 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	(Breast Neoplasms OR Breast cancer) AND (HER 2) AND (Neoadjuvant) AND (Pertuzumab OR Perjeta) AND (Trastuzumab OR Herceptin OR Trazimera)	4

Anexo 1b. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

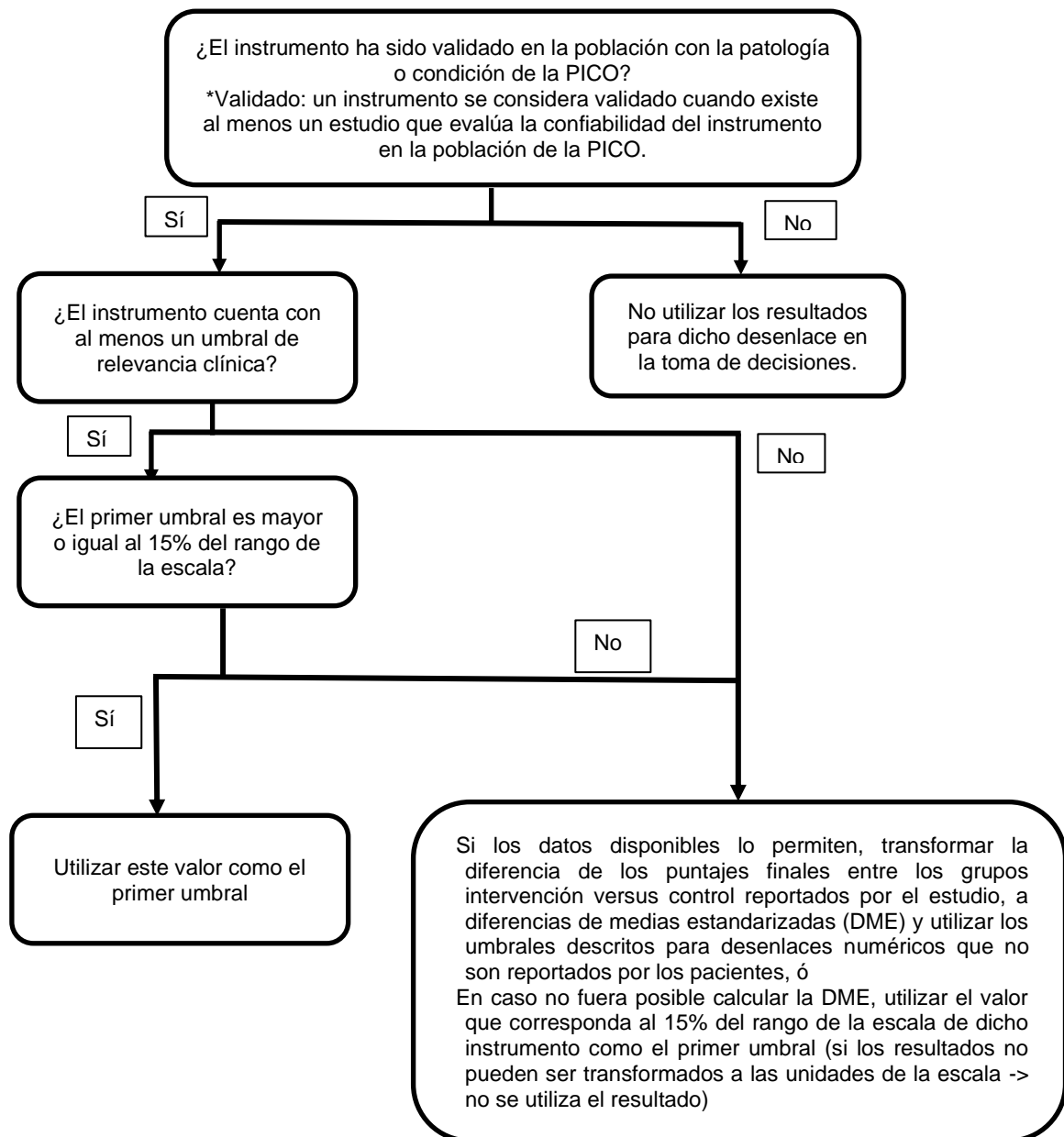
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja**		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo \geq 5%*	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		< 0.90

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por pacientes:

Magnitud de la DME	Tipo de desenlace con certeza al menos baja**	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (sin diferencia)	< 0.2	< 0.2

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la *d* de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U_2) = valor del primer umbral (U_1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U_3) = valor del primer umbral (U_1) x 4.

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		06 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 06 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*"[TIAB] OR "Neoplasm*, Breast"[TIAB] OR "Breast Tumor*"[TIAB] OR "Tumor*, Breast"[TIAB] OR "Breast Cancer*"[TIAB] OR "Cancer, Breast"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Cancer*, Mammary"[TIAB] OR "Mammary Cancers"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma*"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms"[TIAB] OR "Breast Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma*, Breast"[TIAB]) AND ("ERBB2 protein, human" [Supplementary Concept] OR HER-2[TIAB] OR HER2[TIAB] OR "epidermal growth factor receptor 2, human"[TIAB] OR "human epidermal growth factor receptor 2"[TIAB])	39 241
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	(((((("Attitude to Health" [MAJR] OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract] AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ((("discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision board*"[Title/Abstract] OR "decision analy*"[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*"[Title/Abstract] OR "decision aid*"[Title/Abstract] OR "discrete choice*"[Title/Abstract] AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health	2 337 466



		<p>utilit*[Title/Abstract] OR "utility value"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "utility estimate"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])</p>	
Revisión sistemática	3	<p>(("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))))</p>	623 864
Final	4	#1 AND #2 AND #3	191

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		29 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 29 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*"[TIAB] OR "Neoplasm*, Breast"[TIAB] OR "Breast Tumor*"[TIAB] OR "Tumor*, Breast"[TIAB] OR "Breast Cancer*"[TIAB] OR "Cancer, Breast"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Cancer*, Mammary"[TIAB] OR "Mammary Cancers"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma*"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms"[TIAB] OR "Breast Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma*, Breast"[TIAB]) AND ("ERBB2 protein, human" [Supplementary Concept] OR HER-2[TIAB] OR HER2[TIAB] OR "epidermal growth factor receptor 2, human"[TIAB] OR "human epidermal growth factor receptor 2"[TIAB]) AND ("Neoadjuvant Therapy"[Mesh] OR "Neoadjuvant Therap*"[TIAB] OR "Neoadjuvant Treatmen*"[TIAB] OR "Neoadjuvant Chemotherap*"[TIAB] OR "Neoadjuvant Systemic Therap*"[TIAB] OR "Neoadjuvant Systemic Treatmen*"[TIAB] OR "Treatment, Neoadjuvant"[TIAB] OR "Systemic Therapy, Neoadjuvant"[TIAB] OR "Systemic Treatment, Neoadjuvant"[TIAB] OR "Therapy, Neoadjuvant"[TIAB] OR "Chemotherapy, Neoadjuvant"[TIAB])	4 197
Intervención	2	("Pertuzumab" [Supplementary Concept] OR "Pertuzumab"[TIAB] OR "Perjeta"[TIAB]) AND ("Trastuzumab"[Mesh] OR "Trastuzumab"[TIAB] OR "Herceptin"[TIAB] OR "Trazimera"[TIAB])	1 686
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	279 667
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British	1 219 124



		Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields] OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	Pertuzumab	0
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Pertuzumab	0
EVID@EASEY	PERTUZUMAB AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notras_misibles") AND tag_tema_saude:("6_breast_cancer") AND evideasy_perguntas:("custoslocais_evidenciaslocais") AND instance:"lilacsplus")	0
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Pertuzumab	0
CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Pertuzumab	0
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Pertuzumab	0
CONETEC Argentina: https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/informes-completos-de-ets	Pertuzumab	0
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Pertuzumab	0

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		29 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 29 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Breast Neoplasms"[Mesh] OR "Breast Neoplasm*"[TIAB] OR "Neoplasm*, Breast"[TIAB] OR "Breast Tumor*"[TIAB] OR "Tumor*, Breast"[TIAB] OR "Breast Cancer*"[TIAB] OR "Cancer, Breast"[TIAB] OR "Mammary Cancer"[TIAB] OR "Cancer*, Mammary"[TIAB] OR "Mammary Cancers"[TIAB] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Neoplasm*"[TIAB] OR "Malignant Tumor of Breast"[TIAB] OR "Breast Malignant Tumor*"[TIAB] OR "Cancer of Breast"[TIAB] OR "Cancer of the Breast"[TIAB] OR "Human Mammary Carcinoma*"[TIAB] OR "Human Mammary Neoplasms"[TIAB] OR "Breast Carcinoma*"[TIAB] OR "Carcinoma*, Breast"[TIAB]) AND ("ERBB2 protein, human" [Supplementary Concept] OR HER-2[TIAB] OR HER2[TIAB] OR "epidermal growth factor receptor 2, human"[TIAB] OR "human epidermal growth factor receptor 2"[TIAB]) AND ("Neoadjuvant Therapy"[Mesh] OR "Neoadjuvant Therap*"[TIAB] OR "Neoadjuvant Treatment*"[TIAB] OR "Neoadjuvant Chemotherap*"[TIAB] OR "Neoadjuvant Systemic Therap*"[TIAB] OR "Neoadjuvant Systemic Treatment*"[TIAB] OR "Treatment, Neoadjuvant"[TIAB] OR "Systemic Therapy, Neoadjuvant"[TIAB] OR "Systemic Treatment, Neoadjuvant"[TIAB] OR "Therapy, Neoadjuvant"[TIAB] OR "Chemotherapy, Neoadjuvant"[TIAB])	4 197
Intervención	2	("Pertuzumab" [Supplementary Concept] OR "Pertuzumab"[TIAB] OR "Perjeta"[TIAB]) AND ("Trastuzumab"[Mesh] OR "Trastuzumab"[TIAB] OR "Herceptin"[TIAB] OR "Trazimera"[TIAB])	1 686
Equidad	3	(((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab])) OR ("residential environment*"[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR ((("mortgage debt*"[tiab]) AND ("mortgage debt*"[tiab])) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]))	2 445 711



	<p>OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation*[tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR ("South American People"[Mesh]) OR ("Caribbean People"[Mesh]) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp]) OR (occupations[tiab]) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp]) OR ("gender differences"[tiab]) OR ("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab]) OR ("sex role"[tiab]) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab]) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab]) OR ("gender role*[tiab]) OR (servicewomen[tiab]) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp]) OR (Schooling[tiab]) OR ("educational status"[tiab]) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education"[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR ((("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab]) OR (inequalit*[tiab]) OR (inequit*[tiab]) OR (equity[tiab]) OR (deprivation[tiab]) OR (gini[tiab]) OR ("concentration index"[tiab]) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*[tiab]) OR ("social determinants"[tiab]) OR ("social status"[tiab]) OR ("social position"[tiab]) OR ("social background"[tiab]) OR ("social circumstance*[tiab]) OR (socio-economic[tiab]) OR (socioeconomic[tiab]) OR (sociodemographic[tiab]) OR (socio-demographic[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (disadvantaged[tiab]) OR (impoverished[tiab]) OR (poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control,</p>	
--	---	--

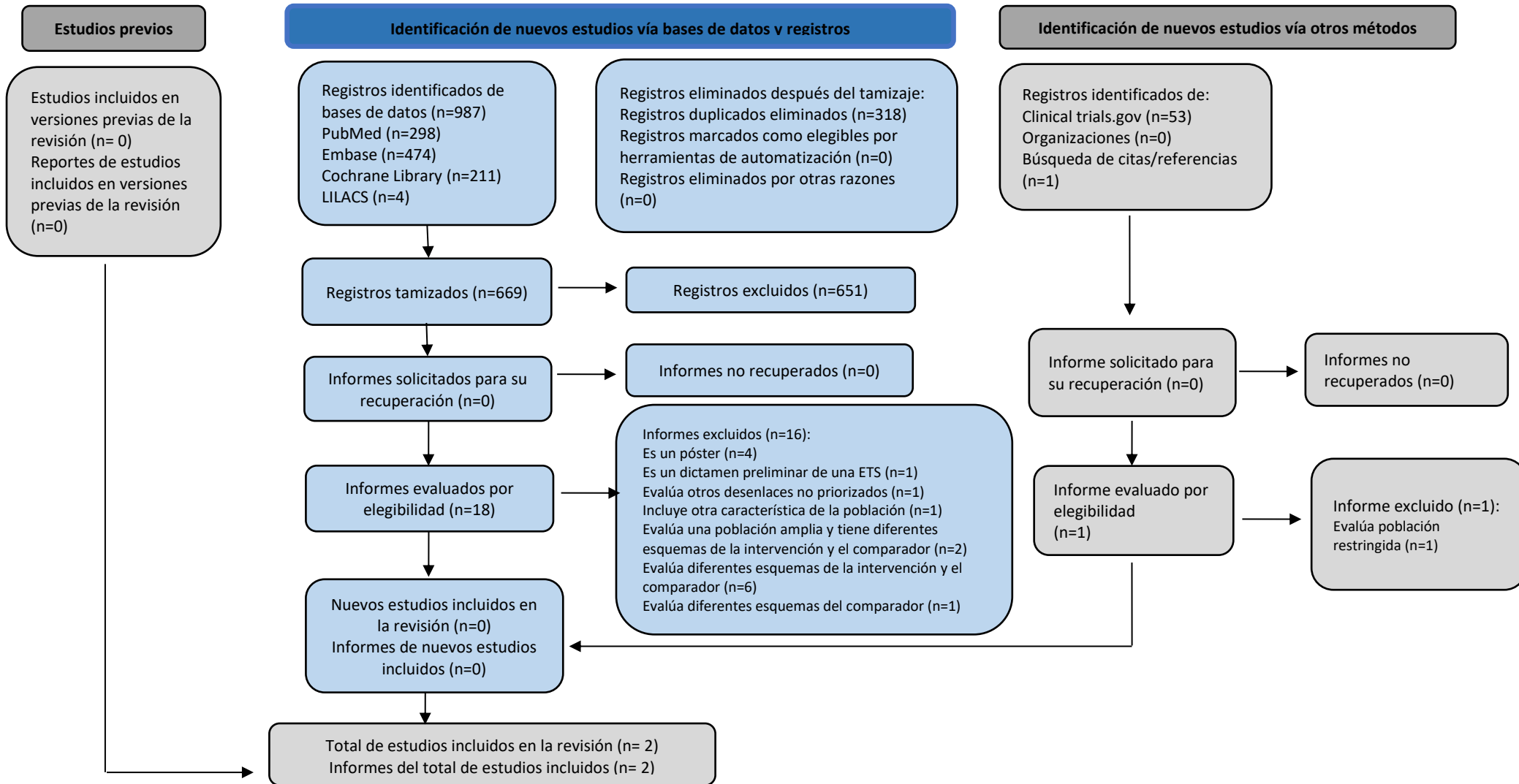
		<p>Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] OR "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))</p>	
<p>Latinoamérica y el Caribe</p>	<p>4</p>	<p>("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH</p>	<p>1 219 124</p>

		Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Estrategia de búsqueda en EVID@EASY:

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASEY	PERTUZUMAB AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_breast_cancer") AND evideasy_perguntas:("aspectos_equidade") AND instance:"lilacsplus")	0
EVID@EASEY	PERTUZUMAB AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_breast_cancer") AND evideasy_perguntas:("aspectos_eticos") AND instance:"lilacsplus")	0

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Gianni et al. 2011 (50)	Es un póster y no un artículo científico.
2	Gianni et al. 2012 (51)	Es un ensayo fase 2 que incluye población con cáncer de mama inflamatorio y presenta alto riesgo de sesgo.
3	Nagayama et al. 2013 (52)	Es un póster y no un artículo científico.
4	ESSALUD 2016 (53)	Es un dictamen preliminar de una evaluación de tecnología sanitaria y no un artículo científico.
5	Gianni et al. 2016 (54)	Evalúa otros desenlaces no priorizados y analiza no solo la fase neoadyuvante, sino además incluye la fase adyuvante y el seguimiento.
.6	Shao et al. 2019 (55)	Es un póster y no un artículo científico.
7	Chen et al. 2019 (56)	Es una revisión sistemática que incluye, también, población con enfermedad metastásica y diferentes esquemas de intervención y comparador.
8	Wang et al. 2020 (57)	Es una revisión sistemática que incluye diferentes esquemas de intervención y comparador.
9	Díaz-Acedo et al. 2020 (58)	Es un estudio que incluye diferentes esquemas de comparador.
10	Liu et al. 2022 (59)	Es una revisión sistemática que incluye población en contexto neoadyuvante y adyuvante, y diferentes esquemas de intervención y comparador.
11	Villacampa et al. 2022 (60)	Es un póster y no un artículo científico.
12	Gunasekara et al. 2022 (61)	Es una revisión sistemática que incluye diferentes esquemas de intervención y comparador.
13	Cheng et al. 2022 (62)	Es un estudio que incluye diferentes esquemas de intervención y comparador.
14	Vazquez et al.2023 (63)	Es una revisión sistemática que incluye diferentes esquemas de intervención y comparador.
15	Villacampa et al. 2023 (64)	Es una revisión sistemática que incluye diferentes esquemas de intervención y comparador.
16	Canino et al. 2024 (65)	Es un estudio que incluye diferentes esquemas de intervención y comparador.



N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
17	Hussain et al. 2018 (66)	Es un estudio en una población restringida (solo considera pacientes adultas mayores).

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Anexo 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global (A los 5 años)	Huang et al. (2024)	+	+	+	- ^a	+	- ^b	+
Eventos adversos serios (A los 3.7 meses - contexto neoadyuvante)	Shao et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Eventos adversos grado 3 y 4 (A los 3.7 meses - contexto neoadyuvante)	Shao et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+
Respuesta completa (clínica) (durante ciclos 1-4, hasta los 84 días)	Shao et al. (2019)	+	+	+	+	+	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud



Investigar para proteger la salud

*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

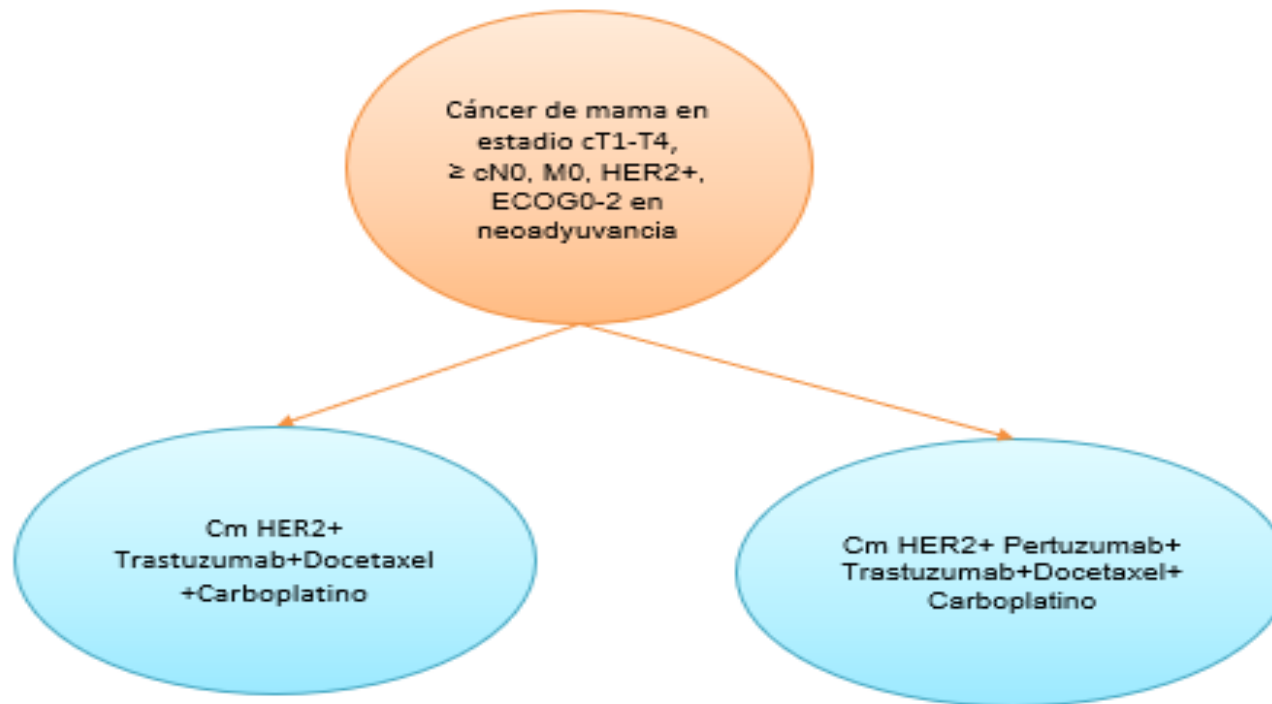
a: Luego del primer análisis del ensayo clínico, los evaluadores del desenlace dejaron de estar cegados a la asignación del tratamiento, con lo cual podrían haber brindado cuidados diferenciados y prevenir desenlaces fatales. A su vez, ante casos de eventos adversos serios, se pudo realizar el desenmascaramiento del tratamiento para el manejo del paciente y evitar un peor desenlace.

b: El análisis de este desenlace, en uno de los grupos, fue considerando un análisis por protocolo, y no por la cantidad de participantes inicialmente aleatorizados.

c: Si bien existe un dato faltante para este desenlace, debido a que se evaluó un participante menos de los que fueron asignados a uno de los brazos, el motivo de la falta de este dato no está relacionado con este desenlace.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

PATOLOGIA					
Cáncer de mama HER2+ Trastuzumab + Docetaxel + Carboplatino					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	7	100%	32.00	224.00
19102	BIOPSIA DE MAMA CON AGUJA GRUESA Y GUIA ECOGRAFICA	1	100%	139.00	139.00
701015	INMUNO HISTOQUIMICA (MARDADORES)	1	100%	221.00	221.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	7	100%	21.00	147.00
402050	CREATININA	7	100%	12.00	84.00
402164	UREA	7	100%	12.00	84.00
402087	GLUCOSA	7	100%	12.00	84.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	7	100%	15.00	105.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	7	100%	23.00	161.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	7	100%	14.00	98.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	7	100%	14.00	98.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	2	100%	469.00	938.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	442.00	884.00
907002	ECOGRAFIAS MAMAS	2	100%	117.00	234.00
902003	ECOCARDIOGRAMA.	2	100%	77.00	154.00
96365	INFUSION CORTA	18	100%	13.00	234.00
305003	VENOCLISIS	6	100%	19.00	114.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	32.70%	21.00	13.73
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	32.70%	32.00	20.93

401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	19.10%	21.00	8.02
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	19.10%	32.00	12.22
103001	DIURNA	1	0.90%	42.00	0.38
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	0.90%	238.00	14.99
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	7	0.90%	21.00	1.32
402087	GLUCOSA	2	0.90%	12.00	0.22
402050	CREATININA	2	0.90%	12.00	0.22
402164	UREA	2	0.90%	12.00	0.22
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	2	0.90%	14.00	0.25
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	2	0.90%	14.00	0.25
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	2	0.90%	15.00	0.27
404023	HEMOCULTIVO	2	0.90%	45.00	0.81
Subtotal					4 076.84

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
17689	Trastuzumab	21mg/mL	INY	20mL	7	100%	348.00	2,436.00
02983	Docetaxel	80mg	INY	2mL	12	100%	33.29	399.48
24515	Carboplatino	450mg	INY		12	100%	21.89	262.68
05880	Sodio Cloruro	900mg/100mL (0.9%)	INY	250mL	6	100%	3.20	19.20
05884	Sodio Cloruro	900mg/100mL (0.9%)	INY	500mL	6	100%	1.10	6.60
03794	Dextrosa	5g/100mL (5%)	INY	500mL	6	100%	3.29	19.74
04556	Magnesio Sulfato	200mg/mL	INY	10mL	6	100%	0.08	0.48
05873	Sodio Cloruro	900mg/100mL (0.9%)	INY	1L	6	100%	4.02	24.12
05658	Ranitidina (como clorhidrato)	25mg/mL	INY	2mL	6	100%	0.23	1.38
02641	Dexametasona	4mg/mL	INY	1mL	30	100%	1.50	45.00
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	18	100%	0.03	0.54
02128	Clorfenamina Maleato	10mg/mL	INY	1mL	6	100%	0.05	0.30
02149	Clorfenamina	4mg	TAB		12	100%	0.01	0.12

Investigar para proteger la salud

05588	Prednisona	20mg	TAB		12	100%	0.08	0.96
05161	Ondansetron	8mg	TAB		90	100%	0.08	7.20
05661	Ranitidina	300	TAB		126	100%	0.14	17.64
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY		3	100%	7.00	21.00
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY		7	32.70%	7.00	16.02
00750	Amoxicilina + Acido clavulanico	500mg + 125mg	TAB		21	32.70%	0.44	3.02
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY		5	19.10%	7.00	6.69
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	0.90%	5.11	0.92
06471	Vancomicina Clorhidrato	500mg	INY		20	0.90%	1.60	0.29
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY		5	44.50%	7.00	15.58
04478	Loperamida	2mg	TAB		30	16.40%	0.09	0.44
05161	Ondansetron	8mg	TAB		15	19.10%	0.08	0.23
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.00%	0.02	0.02
00750	Amoxicilina + Acido clavulanico	500mg + 125mg	TAB		21	6.40%	0.44	0.59
02128	Clorfenamina Maleato	10mg/mL	INY	1mL	1	9.10%	0.05	0.00
02641	Dexametasona	4mg/mL	INY	1mL	1	9.10%	1.50	0.14
Subtotal								3 306.37
Total								7 383.21

PATOLOGIA					
Cáncer de mama HER2+ Pertuzumab +Trastuzumab + Docetaxel + Carboplatino					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	7	100%	32.00	224.00
19102	BIOPSIA DE MAMA CON AGUJA GRUESA Y GUIA ECOGRAFICA	1	100%	139.00	139.00
701015	INMUNO HISTOQUIMICA (MARDADORES)	1	100%	221.00	221.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	7	100%	21.00	147.00
402050	CREATININA	7	100%	12.00	84.00
402164	UREA	7	100%	12.00	84.00
402087	GLUCOSA	7	100%	12.00	84.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	7	100%	15.00	105.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	7	100%	23.00	161.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	7	100%	14.00	98.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	7	100%	14.00	98.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	2	100%	469.00	938.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	442.00	884.00
907002	ECOGRAFIAS MAMAS	2	100%	117.00	234.00
902003	ECOCARDIOGRAMA.	2	100%	77.00	154.00
96365	INFUSION CORTA	24	100%	13.00	312.00
305003	VENOCLISIS	6	100%	19.00	114.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	38.10%	21.00	16.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	38.10%	32.00	24.38
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	2	20.60%	21.00	8.65
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	2	20.60%	32.00	13.18
103001	DIURNA	1	1.80%	42.00	0.76

201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	1.80%	238.00	29.99
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	7	1.80%	21.00	2.65
402087	GLUCOSA	2	1.80%	12.00	0.43
402050	CREATININA	2	1.80%	12.00	0.43
402164	UREA	2	1.80%	12.00	0.43
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	2	1.80%	14.00	0.50
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	2	1.80%	14.00	0.50
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	2	1.80%	15.00	0.54
404023	HEMOCULTIVO	2	1.80%	45.00	1.62
Subtotal					4 181.08

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
45237	Pertuzumab	420mg	INY	14mL	7	100%	7433.00	52,031.00
17689	Trastuzumab	21mg/mL	INY	20mL	7	100%	348.00	2,436.00
02983	Docetaxel	80mg	INY	2mL	12	100%	33.29	399.48
24515	Carboplatino	450mg	INY		12	100%	21.89	262.68
05880	Sodio Cloruro	900mg/100mL (0.9%)	INY	250mL	6	100%	3.20	19.20
05884	Sodio Cloruro	900mg/100mL (0.9%)	INY	500mL	6	100%	1.10	6.60
03794	Dextrosa	5g/100mL (5%)	INY	500mL	6	100%	3.29	19.74
04556	Magnesio Sulfato	200mg/mL	INY	10mL	6	100%	0.08	0.48
05873	Sodio Cloruro	900mg/100mL (0.9%)	INY	1L	6	100%	4.02	24.12
05658	Ranitidina (como clorhidrato)	25mg/mL	INY	2mL	6	100%	0.23	1.38
02641	Dexametasona	4mg/mL	INY	1mL	30	100%	1.50	45.00
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	18	100%	0.03	0.54
02128	Clorfenamina Maleato	10mg/mL	INY	1mL	6	100%	0.05	0.30
02149	Clorfenamina	4mg	TAB		12	100%	0.01	0.12
05588	Prednisona	20mg	TAB		12	100%	0.08	0.96
05161	Ondansetron	8mg	TAB		90	100%	0.08	7.20

Investigar para proteger la salud

05661	Ranitidina	300	TAB		126	100%	0.14	17.64
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY		3	100%	7.00	21.00
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY		7	38.10%	7.00	18.67
00750	Amoxicilina + Acido clavulanico	500mg + 125mg	TAB		21	38.10%	0.44	3.52
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY		5	20.60%	7.00	7.21
05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		20	1.80%	5.11	1.84
06471	Vancomicina Clorhidrato	500mg	INY		20	1.80%	1.60	0.58
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY		5	48.20%	7.00	16.87
04478	Loperamida	2mg	TAB		30	38.50%	0.09	1.04
05161	Ondansetron	8mg	TAB		15	20.60%	0.08	0.25
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	14.20%	0.02	0.03
00750	Amoxicilina + Acido clavulanico	500mg + 125mg	TAB		21	15.10%	0.44	1.40
02128	Clorfenamina Maleato	10mg/mL	INY	1mL	1	22.00%	0.05	0.01
02641	Dexametasona	4mg/mL	INY	1mL	1	22.00%	1.50	0.33
Subtotal								55 345.17
Total								59 526.25

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Aurora Elizabeth MEDINA PÉREZ	Obstetra. Epidemiología.	INS/CETS	Líder metodológico
2	Stefany FERNÁNDEZ ORTIZ	Economista.	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Stefany SALVADOR SALVADOR	Obstetra. Salud Pública.	INS/CETS	Revisora metodológica
4	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico cirujano. Epidemiología. Medicina basada en evidencia.	INS/CETS	Coordinador metodológico
5	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Médico cirujano. Administración y Gestión en salud. Auditor médico.	INS/CETS	Coordinación de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC
6	Luis Alfredo PUMA VILLANUEVA	Médico cirujano, especialista en oncología	Hospital Nacional "Carlos Alberto Seguín Escobedo" - ESSALUD	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
7	Katia Mercedes ROQUE PÉREZ	Médico cirujano	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Magaly Ruth HERNÁNDEZ PORTAL	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
9	María Luisa MERMA POLANCO	Químico Farmacéutico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Maribel Marilú CASTRO REYES	Médico cirujano, especialista en gestión	IAFAS EsSalud	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Miguel Armando ZÚÑIGA OLIVARES	Médico cirujano, especialista en gestión	IAFAS SALUDPOL	Integrante del Grupo de Trabajo
12	Shirley Blanca GASPAS ALVARADO	Médico cirujano	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo

13	Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Licenciada de Enfermería	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
----	--------------------------------	--------------------------	--------	---------------------------------

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis de los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC:

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Aurora Elizabeth MEDINA PÉREZ	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany FERNÁNDEZ ORTIZ	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany SALVADOR SALVADOR	Revisora metodológica	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinación de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Luis Alfredo PUMA VILLANUEVA	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Katia Mercedes ROQUE PÉREZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Magaly Ruth HERNÁNDEZ PORTAL	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Luisa MERMA POLANCO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Maribel Marilú CASTRO REYES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Miguel Armando ZÚÑIGA OLIVARES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Shirley Blanca GASPAS ALVARADO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
-----------------------------------	------------------------------------	---	---------

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)
PREGUNTA:

¿Debería usarse pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino para el tratamiento de mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante?

Población:	Mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante
Intervención:	Pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino
Comparador:	Combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eventos adversos grado 3 y 4 ▪ Respuesta completa
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta). - <u>Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).</u>	- En el PNUME se cuenta con trastuzumab, docetaxel y carboplatino para cubrir la necesidad de esta población. - Este régimen de trastuzumab, docetaxel y carboplatino es una opción terapéutica recomendada por guías internacionales.	El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que existe alternativa de tratamiento para esta población.
Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande	Sobrevida Global (% de muertes) Certeza muy baja, magnitud no cuantificable HR: 0.53 (0.23 a 1.19) -4.6% muertes (-7.6% a +1.8%) Efecto deseable: No cuantificable	Cinco miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos deseables eran desconocidos, debido a que los resultados eran inciertos por el nivel de la certeza de la evidencia muy baja. Por otro lado, dos instituciones refirieron que los potenciales

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Varía - <u>No lo sé</u> 		<p>efectos beneficiosos eran pequeños y una institución refirió que eran moderados, debido a que hubo reducción de la mortalidad, pese a que la certeza de la evidencia era muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé” o efectos beneficiosos desconocidos.</p>
<p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - <u>No lo sé</u> 	<p>Eventos adversos serios (% de eventos) Certeza muy baja, magnitud no cuantificable RR: 1.23 (0.59 a 2.59) +1.9% muertes (-3.4% a +13.0%)</p> <p>Efecto indeseable: No cuantificable</p>	<p>De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, siete miembros del grupo de trabajo consideraron que la evidencia sobre los potenciales efectos indeseables era muy incierta por tener un nivel de certeza de la evidencia muy baja. Por otro lado, un miembro del grupo de trabajo consideró que los efectos indeseables eran pequeños pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé” o efectos indeseables desconocidos.</p>
<p>Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Muy baja</u> - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	<p>La certeza de la evidencia de los desenlaces evaluados es: Muy Baja.</p> <p>Por lo tanto:</p> <p>Certeza global de la evidencia: MUY BAJA</p>	
<p>Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador 	<p>Magnitud de los efectos deseables: desconocido</p> <p>Magnitud de los efectos indeseables: desconocido</p> <p>Certeza global de la evidencia: muy baja</p>	<p>Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como desconocidos, los efectos indeseables (daños) como desconocidos y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo decidió, por mayoría, que el balance de efectos entre los beneficios y daños se desconoce (“no lo sé”).</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 		
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - TS no innovadora - TS innovadora 	En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología no es innovadora	Los representantes del grupo de trabajo consideraron, por mayoría simple, que es una "tecnología sanitaria no innovadora" .
<p>Equidad</p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé 	<p>El grupo de trabajo deliberó sobre los siguientes argumentos:</p> <p>No se hallaron estudios, a nivel de Latinoamérica, que reporten el impacto del uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en la equidad en salud.</p> <p>La administración del esquema terapéutico de la intervención y del comparador son por vía endovenosa cada tres semanas por seis dosis, por lo que su similitud respecto a la administración no generaría un impacto en la equidad en salud.</p>	El grupo de trabajo, en su mayoría, consideró que se desconoce (" no lo sé ") si existe un impacto en la equidad en salud al brindar la tecnología sanitaria en evaluación, al no identificarse estudios que evalúen este criterio en la población de la pregunta PICO y al no haber diferencias en la forma de administración de la intervención y el comparador.
<p>Recursos necesarios</p> <p><i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia en uso de recursos entre pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino y la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino es 52,143.04 soles.	El grupo de trabajo valoró, por unanimidad, el costo de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino como costos moderados .
<p>Costo-efectividad</p> <p><i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador 	No se hallaron estudios de costo-efectividad en Perú o Latinoamérica sobre el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en la población estudiada.	El grupo de trabajo valoró, por unanimidad, para este criterio, que no hubo ningún estudio incluido .

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - <u>Ningún estudio incluido</u>		

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica		Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)	
Efectos deseables	No lo sé	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía
Efectos indeseables	No lo sé	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía
Certeza de la evidencia	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	
Balance de los efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación		TS no innovadora				TS innovadora	
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**a. Recomendación formulada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, **no se recomienda** el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino.

(Recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

Comentarios:

Esta recomendación se dio por mayoría. Seis de los ocho miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sus argumentos se basaron en que tanto los efectos beneficiosos como los daños son desconocidos y la certeza de la evidencia es muy baja. Además, los costos fueron moderados, es una tecnología no innovadora y se desconoce si tiene un impacto en la equidad en salud. Dos de los miembros del grupo de trabajo recomendaron la TS debido a que redujo la mortalidad pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es desconocido	En mujeres adultas con diagnóstico de cáncer de mama en estadio cT1-T4, \geq cN0, M0 (bien sea mayor de 2cm de diámetro o nódulo positivo), HER2+, ECOG 0-2, en el contexto de tratamiento neoadyuvante, la magnitud de los beneficios y daños de brindar pertuzumab en combinación con trastuzumab, docetaxel y carboplatino en lugar de la combinación de trastuzumab, docetaxel y carboplatino fueron desconocidos. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces.



Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios, los cuales fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.