

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 16-2024

Agosto, 2024

Trastuzumab deruxtecan en adultos con cáncer de mama her2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab

**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
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, Chorrillos
Lima 9, 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 Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN - Centro.

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 científicacientífica 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

Adolfo Aramburu La Torre. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Stefanny María Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Yuani Román Morillo. 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). Trastuzumab deruxtecan en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab. Elaborado por Adolfo Aramburu La Torre, Stefanny María Huamán Camacho. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). Instituto Nacional de Salud, agosto de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 16-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	6
MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO.....	9
I INTRODUCCIÓN	14
I.1 Cuadro clínico	14
I.2 Tecnología sanitaria.....	15
I.3 Justificación de la evaluación.....	17
II OBJETIVOS	17
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	18
III.1 Formulación de pregunta PICO	18
III.2 Graduación de los desenlaces	19
IV METODOLOGÍA	20
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	20
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por la población de interés	24
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	24
IV.4 Costo-efectividad.....	27
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....	27
V RESULTADOS.....	28
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	29
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	29
V.3 EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....	29
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	37
V.5 BALANCE DE EFECTOS	37
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN.....	39
V.7 EQUIDAD	40
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)	40
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD.....	42
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS.....	42
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	43
VIII CONCLUSIONES.....	44
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	45
X DECLARACIÓN DE INTERESES	46
XI FINANCIAMIENTO.....	46
XII REFERENCIAS	47
XIII ANEXOS	51

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
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
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
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2	Receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
HR	Hazard ratio
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IREN	Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
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
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
T-DXd	Trastuzumab deruxtecán
TS	Tecnología Sanitaria

MENSAJES CLAVE

- Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN - Centro.
- El cáncer de mama metastásico corresponde a una fase de la enfermedad en la cual el cáncer se ha diseminado a ganglios axilares o sitios distantes como pulmón, hígado, hueso o cerebro. En Perú, el cáncer de mama representa la neoplasia más frecuente en mujeres y la tercera causa de muerte por cáncer. Además, constituye la cuarta neoplasia con mayor pérdida de años de vida saludable y el primer lugar en años de vida perdidos por discapacidad.
- Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un conjugado anticuerpo-fármaco indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de mama HER2+ irreseccable o metastásico que han recibido al menos un régimen anti-HER2 previo en entorno metastásico. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la replicación del ADN, la cual produce detención del ciclo celular y apoptosis de las células tumorales. La dosis recomendada es 5.4 mg/kg cada tres semanas. En Perú, se cuenta con un registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO fue la siguiente, **P**: adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab; **I**: trastuzumab deruxtecán; **C**: trastuzumab más capecitabina; **O**: sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios, discontinuación de tratamiento por eventos adversos, eventos adversos grado 3 o 4.
- Los resultados sobre la eficacia y seguridad procedieron del ensayo clínico de fase 3 DESTINY-Breast02. Con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses, el uso de T-DXd produjo un beneficio moderado (reducción de 11.9% en el número de muertes) comparado con trastuzumab más capecitabina, mientras que no se pudo estimar la magnitud del daño al tratarse de evidencia con certeza muy baja.
- La sobrevida global tuvo "certeza de evidencia baja" por riesgo de sesgo serio y evidencia indirecta; mientras que los eventos adversos serios tuvieron "certeza de evidencia muy baja" por riesgo de sesgo serio, evidencia indirecta e imprecisión. La certeza general de evidencia fue "**muy baja**" por tratarse de la menor certeza entre los desenlaces críticos evaluados.
- El grupo de trabajo consideró, por mayoría de votos, que el balance entre efectos deseables e indeseables "**probablemente favorece a la intervención**".

- El grupo de trabajo concluyó, por mayoría de votos, que trastuzumab con capecitabina es una alternativa de tratamiento para la población de la ETS-EMC y se encuentra incluida en el PNUME, por lo que **“existe una alternativa disponible”**.
- Se consideró a T-DXd como una tecnología sanitaria **“no innovadora”** por no contar con evidencia con certeza al menos moderada que respalde una mayor eficacia y seguridad comparado con trastuzumab más capecitabina.
- No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de T-DXd sobre la equidad en salud. Durante la deliberación se destacó que actualmente las personas deben consumir alrededor de siete tabletas diarias de capecitabina de manera fraccionada durante 14 días, seguido de una interrupción del tratamiento por una semana, lo cual puede ser difícil de cumplir en personas con menor nivel educativo. Por ello, el grupo de trabajo consideró por mayoría de votos que T-DXd **“aumenta la equidad en salud”** al ser un tratamiento que se administra cada tres semanas en entorno hospitalario.
- El análisis de costos mostró que T-DXd genera un incremento en los costos de S/. 245,156.61 al año por cada paciente tratado, por lo que el grupo de trabajo concluyó por unanimidad que genera **“costos extensos”**.
- No se identificaron estudios de costo-efectividad sobre el uso de T-DXd en la población de interés, por lo cual se consideró la alternativa **“ningún estudio incluido”**.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió, por mayoría de votos, una recomendación a favor del uso de T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab. Esta recomendación solo aplica a personas con estado funcional ECOG 0-1 y no aplica a personas con metástasis cerebrales activas.
- Para formular la recomendación, el grupo de trabajo consideró que el balance de efectos probablemente favorece a T-DXd y que su uso podría aumentar la equidad en salud. No obstante, según la norma, para justificar una recomendación a favor cuando existe un balance de efectos favorable pero una certeza de evidencia global baja se requiere que sea costo-efectiva y no existan alternativas disponibles en PNUME. Sin embargo, su costo-efectividad no pudo ser establecida por falta de estudios y, el mismo grupo de trabajo consideró por mayoría que existe una alternativa tratamiento en PNUME para la población de la ETS-EMC.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de mama es una enfermedad producida por la formación de células malignas en los tejidos de la mama. El cáncer de mama metastásico corresponde a una fase en la cual el cáncer se ha diseminado a ganglios axilares o sitios distantes como pulmón, hígado, hueso o cerebro. A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada y la principal causa de muerte oncológica. En Perú, representa la neoplasia más frecuente en mujeres y la tercera causa de muerte por cáncer. Además, constituye la cuarta neoplasia con mayor pérdida de años de vida saludable y el primer lugar en años de vida perdidos por discapacidad. El cáncer de mama puede clasificarse en subtipos moleculares según el estado del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 está presente en un 20-30% de tumores y se asocia con mayor agresividad, tasa de recurrencia y mortalidad.

Tecnología sanitaria

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un conjugado anticuerpo-fármaco cuya carga útil produce citotoxicidad celular a través de la inhibición de la topoisomerasa I y la unión del anticuerpo a las regiones FcγRIII en las células efectoras inmunitarias. Ambos mecanismos impiden la replicación del ADN, inducen la detención del ciclo celular y provocan apoptosis de las células tumorales. T-DXd se encuentra indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico que han recibido al menos un régimen previo basado en anti-HER2 en entorno metastásico. La dosis recomendada es 5.4 mg/kg cada tres semanas. En Perú cuenta con un registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN - Centro, en el marco del numeral 13.8 del artículo 13, y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante DS N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, indeseables, certeza de la evidencia, balance

de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de T-DXd.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre T-DXd 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 decisión* (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces incluidos con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se realizó una búsqueda bibliográfica para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews y LILACS, desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 29 de mayo de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un solo revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta Risk of Bias (RoB) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), el reporte epidemiológico del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) del Perú y la página web GBD Compare del Institute for Health Metrics and Evaluation. Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda en Medline de estudios realizados en América Latina y publicados hasta el 29 de mayo de 2024.

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 un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Costo-efectividad

Se realizó una búsqueda en el repositorio de evaluaciones económicas de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y las páginas institucionales de organismos evaluadores de tecnología sanitaria de Colombia, Brasil, Argentina y Chile. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en Medline hasta el 29 de mayo de 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, la Red Oncológica Nacional (RON), la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), así como las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) FISSAL y ESSALUD. El equipo metodológico del CETS/INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios antes mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron evaluados por el grupo de trabajo por consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab; **I:** trastuzumab deruxtecán; **C:** trastuzumab más capecitabina; **O:** sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios (críticos), discontinuación de tratamiento por eventos adversos, eventos adversos grado 3 o 4 (importantes).

Necesidad clínica: La GPC de ESMO establece que se puede usar trastuzumab más allá de la progresión cuando otras alternativas anti-HER2 no están disponibles, mientras que NCCN incluye a trastuzumab con capecitabina como una opción de tratamiento. Ambos medicamentos están incluidos en PNUME. En base a esta información el grupo de trabajo consideró que existe una alternativa disponible.

Efectos deseables e indeseables: Se incluyeron dos publicaciones que informaron resultados del ensayo clínico DESTINY-Breast02 con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses. Comparado con trastuzumab más capecitabina, el uso de T-DXd produjo un beneficio moderado (reducción de 11.9% en el número de muertes), mientras que no se pudo estimar la magnitud del daño por tratarse de evidencia con certeza muy baja.

Certeza general de la evidencia: Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global obtuvo una certeza de evidencia baja, mientras que el desenlace crítico de eventos adversos serios obtuvo una certeza de evidencia muy baja. La certeza global de la evidencia fue calificada como muy baja por ser la certeza más baja entre los desenlaces críticos evaluados.

Balance de efectos deseables e indeseables: Con la información presentada sobre la eficacia y seguridad, el grupo de trabajo consideró que el balance entre efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la intervención.

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. Como la certeza general de la evidencia fue considerada muy baja, se consideró que la tecnología sanitaria no es innovadora.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de T-DXd en la equidad en salud. Durante la deliberación, se indicó que los pacientes tratados con trastuzumab más capecitabina deben consumir en su hogar alrededor de siete tabletas diarias de capecitabina

de manera fraccionada durante 14 días y luego interrumpir el tratamiento por una semana, siendo difícil de cumplir en personas con menor nivel educativo. Por lo tanto, T-DXd, que se aplica únicamente cada tres semanas en el entorno hospitalario, significaría un beneficio para estos pacientes y, por tanto, aumentaría la equidad en salud.

Recursos necesarios (costos): El análisis de costos mostró que el uso de T-DXd genera un incremento en los costos de S/. 245,156.61 al año por cada paciente tratado. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo concluyó por unanimidad que el uso de T-DXd genera costos extensos.

Costo-efectividad: No se identificaron estudios que cumplieran los criterios de elegibilidad para la presente ETS-EMC.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab, el grupo de trabajo recomienda el uso de trastuzumab deruxtecán (**recomendación a favor basada en una certeza general de la evidencia muy baja**).

Comentarios: Esta recomendación solo aplica a personas con estado funcional ECOG 0-1 y no aplica a personas con metástasis cerebrales activas.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a T-DXd
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos correspondieron a desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido

Para formular la recomendación, el grupo de trabajo consideró que el balance de efectos probablemente favorece a T-DXd y que su uso podría aumentar la equidad en salud. No obstante, según la norma, para justificar una recomendación a favor cuando existe un balance de efectos favorable pero una certeza de evidencia global baja se requiere que sea costo-efectiva y no existan alternativas disponibles en PNUME. Sin embargo, su costo-efectividad no pudo ser establecida por falta de estudios y, el mismo grupo de trabajo consideró por mayoría que existe una alternativa tratamiento en PNUME para la población de la ETS-EMC.

PALABRAS CLAVES: trastuzumab deruxtecán, antineoplásicos, neoplasias de la mama, evaluación de tecnología sanitaria

I. INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de mama es una enfermedad producida por la formación de células malignas en los tejidos de la mama, las cuales crecen y se dividen en forma descontrolada, pudiendo diseminarse a través de la sangre o los vasos linfáticos a otras partes del cuerpo, adherirse a los tejidos y crecer formando metástasis (1,2).

El cáncer de mama es la neoplasia más diagnosticada a nivel mundial, con una incidencia anual de aproximadamente 2.3 millones de casos (3–5). En mujeres, representa el 30% de casos de cáncer y la principal causa de muerte por esta condición, con una razón mortalidad-incidencia del 15% (3–5). En Perú, durante el año 2020, el cáncer de mama fue la neoplasia más frecuente en mujeres con 6860 casos nuevos diagnosticados, y la tercera causa de muerte por cáncer con 1824 fallecimientos registrados (6). Además, fue la cuarta neoplasia que produjo mayor pérdida de años de vida saludable (39 139 años perdidos) y ocupó el primer lugar en años de vida perdidos por discapacidad (9049 años perdidos) (7).

Se han identificado diferentes factores de riesgo que predisponen a la aparición del cáncer de mama, incluyendo el sexo femenino, edad avanzada, raza blanca, antecedentes familiares de cáncer, mutaciones genéticas (principalmente de los genes BRCA 1 y 2), menor paridad, menarquia temprana, mayor densidad del tejido mamario, historial de cáncer de mama, enfermedad benigna de la mama, exposición a radiación, consumo de terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos y antidepresivos, sedentarismo, obesidad, consumo de alcohol, tabaquismo, consumo de alimentos procesados y exposición a químicos ambientales (5,8).

El cáncer de mama metastásico, también conocido como avanzado o en estadio IV, corresponde a una fase de la enfermedad en la cual se ha diseminado a otros órganos, pudiendo encontrarse en ganglios axilares o sitios distantes como el pulmón, hígado, hueso o cerebro. Clínicamente, los pacientes con cáncer de mama pueden ser inicialmente diagnosticados con enfermedad metastásica o desarrollar metástasis meses o años después de recibir tratamiento inicial. Se estima que un 30% de personas diagnosticadas con cáncer de mama HER2+ en etapa temprana sufre una recaída en los siguientes diez años (9), y que alrededor de un 75% de estas recaídas corresponden a casos en que la enfermedad ha progresado a una forma metastásica (10).

Con el propósito de guiar decisiones de tratamiento, los tumores del cáncer de mama pueden clasificarse en subtipos moleculares según el estado del receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR) y del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (4). La amplificación o sobreexpresión de HER2 está presente en un 20-30% de los cánceres de mama. Al ser un factor que promueve la proliferación y supervivencia celular, su presencia se asocia con tumores más agresivos, con mayor tasa de recurrencia y mayor mortalidad (11,12). Asimismo, alrededor de un 50% de los tumores HER2+ también presentan expresión de receptores de estrógeno y/o progesterona (13).

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable, por lo cual los objetivos terapéuticos se dirigen a la prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida (14). En este contexto, el descubrimiento de nuevas terapias dirigidas a HER2 ha mejorado notablemente la supervivencia en pacientes con tumores HER2 positivos (14). Hasta la fecha, se han aprobado ocho terapias dirigidas a HER2, las cuales han logrado extender la supervivencia hasta más de cinco años en pacientes con enfermedad avanzada (15). Considerando que la máxima actividad antitumoral de las terapias dirigidas a HER se logra cuando se usan junto con quimioterapia, este efecto sinérgico ha sido tomado en cuenta para desarrollar una nueva clase de medicamentos denominados conjugados anticuerpo-fármaco (15,16). Esta clase de fármacos combinan anticuerpos monoclonales, responsables del reconocimiento de las células neoplásicas, con agentes citotóxicos, lo cual les confiere la capacidad de llegar a los tumores con precisión y producir una elevada toxicidad con un menor daño a los tejidos sanos (15–17).

I.2 Tecnología sanitaria

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC, por sus siglas en inglés) compuesto por un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a HER2 que contiene la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab, unido a una carga útil citotóxica formada por deruxtecán, un potente inhibidor de la topoisomerasa I, a través de un enlace escindible basado en tetrapéptidos (16,17). T-DXd presenta una razón fármaco-anticuerpo de 8:1, significativamente mayor que la de otros medicamentos de su clase, lo que permite entregar una alta concentración de carga útil citotóxica a las células objetivo (16).

La carga útil de T-DXd produce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos a través de la inhibición de la topoisomerasa I y la unión del anticuerpo a las regiones FcγRIII en las células efectoras inmunitarias (16). La inhibición de la topoisomerasa I impide la replicación del ADN, induce la detención del ciclo celular y provoca la apoptosis de las células tumorales (16). La unión del anticuerpo produce una regulación negativa de la proteína Akt fosforilada que promueve la supervivencia y crecimiento celular, y una regulación positiva del inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina p27 que interrumpe la proliferación celular (16).

T-DXd fue aprobado en el año 2019 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico HER2+ que han recibido dos o más regímenes previos basados en anti-HER2 en entorno metastásico (18). Posteriormente, en el año 2022 su indicación de uso fue ampliada para incluir a adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico positivo para HER2 que han recibido al menos un régimen previo basado en anti-HER2 en el entorno metastásico (19).

La dosis recomendada de T-DXd es 5.4 mg/kg como infusión intravenosa cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (19). En ensayos clínicos, se ha observado eventos adversos serios en 19 a 26% de participantes tratados con T-DXd, principalmente vómitos, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonía, fiebre e infección del tracto urinario (19). El manejo de reacciones adversas como EPI, neutropenia, trombocitopenia o disfunción ventricular izquierda puede requerir reducción de dosis, interrupción o discontinuación del tratamiento (19). Del mismo modo, se recomienda administrar premedicación para prevenir náuseas y vómitos. Finalmente, se han reportado casos fatales de EPI y neumonitis en 2.6% de personas tratadas con T-DXd, por lo cual se deben monitorizar signos y síntomas incluyendo tos, disnea, fiebre y la aparición o empeoramiento de cualquier síntoma respiratorio (19).

En el Perú, T-DXd cuenta con un registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial Enhertu® (N° de registro sanitario: BE01378) (20). Sin embargo, este medicamento no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (21). El costo anual por paciente cuando se brinda T-DXd asciende a S/. 252 000.00, sin incluir gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costo anual por paciente de T-DXd para cáncer de mama HER2+ metastásico

Nombre del medicamento, concentración y forma farmacéutica	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	N° de unidades al año	Costo estimado anual por paciente (S/)
Enhertu® 100 mg (trastuzumab deruxtecán) polvo para concentrado para solución para perfusión	4500.00	5.4 mg/kg cada 3 semanas	56 viales	252,000.00

* Fuente: Precio informado por el laboratorio Astra Zeneca.

** Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica aprobada por DIGEMID. Para la estimación de la dosis por kilogramo se consideró como referencia a un paciente de 60 kilogramos de peso.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN - Centro, en el marco del numeral 13.8 del artículo 13, y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante DS N° 004-2022-SA.

II. OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de T-DXd.

III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN - Centro se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del IREN - Centro

Población	Paciente mayor de 18 años, con cáncer de mama HER2 amplificado (IHC 3+ o ISH+) que hayan progresado o tienen respuesta parcial al bloqueo dual con Trastuzumab + Pertuzumab o Trastuzumab + quimioterapia en el estadio metastásico.
Intervención	Trastuzumab deruxtecán
Comparador	Trastuzumab + quimioterapia
Desenlaces	Sobrevida Libre de progresión Supervivencia global Tasa de respuesta objetiva Tiempo de duración de la respuesta Perfil de seguridad

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO (**Tabla 2**) 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 en pacientes con la condición de interés. Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

La evidencia fue presentada y evaluada en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de los médicos solicitantes y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS), integrante de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). 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	Adultos con cáncer de mama HER2+ ^(*) con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab.
Intervención	Trastuzumab deruxtecán ^(**)
Comparador	Trastuzumab más capecitabina
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global.• Calidad de vida.• Eventos adversos serios.• Discontinuación del tratamiento por eventos adversos.• Eventos adversos grado 3 o 4.

* Basado en un resultado de inmunohistoquímica (IHQ) 3+ o hibridación in situ positiva, según recomendaciones de ASCO/CAP 2023.

** En dosis de 5.4 mg/kg administrados por vía intravenosa cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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 (22). 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, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada mediante diálogo deliberativo.

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

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE (22).

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Discontinuación de tratamiento por eventos adversos	Importante
Eventos adversos de grado 3 a 4	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 T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (Ovid), EMBASE (Embase.com), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud), incluyendo términos libres y de lenguaje controlado. La fecha de búsqueda fue el 29 de mayo de 2024. El periodo de búsqueda inicial abarcó desde la fecha de inserción de cada base de datos, sin restricción por fecha de publicación. Asimismo, se consultaron los estudios incluidos en revisiones sistemáticas relacionadas con el tema a investigar y se verificaron las listas de referencias de los estudios seleccionados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos consultadas se detallan en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) realizados en adultos con cáncer de mama HER2+ metastásico.
- Estudios que incluyen un grupo de intervención tratado con T-DXd, comparado con un grupo de control que recibe trastuzumab más capecitabina.

- Estudios que evalúen uno o más desenlaces de interés para la revisión.
- Estudios en idioma español o inglés.

Criterios de exclusión

- Publicaciones que informan resultados de análisis de subgrupos no relevantes para la revisión.
- 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 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, 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. La extracción de datos de cada estudio incluido se desarrolló en una matriz elaborada en Microsoft® Excel versión 16.0. Se extrajo la información tal y como fue provista 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 V.3 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 (23) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (24). 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 un evaluador siguiendo la metodología GRADE (25). La certeza de la evidencia según esta metodología se basó en los siguientes aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. 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 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 resumen 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 fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (26).

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 fraseo 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 fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”
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

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos de la intervención con T-DXd, tuvo en cuenta la magnitud del efecto (ya sea de beneficio o daño) para los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para determinar la magnitud del efecto, se empleó la metodología propuesta por IQWiG (27), la cual establece los siguientes umbrales:

Tabla 6. Valores de umbrales para determinar la magnitud de efectos, según IQWiG

Tipo de desenlace		Magnitud*			
		Nula	Pequeña	Moderada	Grande
Dicotómicos	Mortalidad	Sin diferencia estadística	1	0.95	0.85
	Desenlaces críticos		1	0.9	0.75
	Desenlaces importantes		0.9	0.8	No aplica
Numéricos (no reportado por los pacientes)	Desenlaces críticos	<0.2	0.2	0.3	0.5
	Desenlaces importantes	<0.2	0.2	0.4	No aplica

* Los desenlaces deben tener certeza de evidencia al menos baja. Los desenlaces con certeza muy baja no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos (magnitud no cuantificable).

IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por 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 (Ovid). La fecha de búsqueda fue el 29 de mayo de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1b**. Se seleccionaron 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 revisiones sistemáticas 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 T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab, 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 un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron índices

inflacionarios, tasa de descuento, ni se aplicó 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 e INEN 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 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 e INEN 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 costada 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 costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología

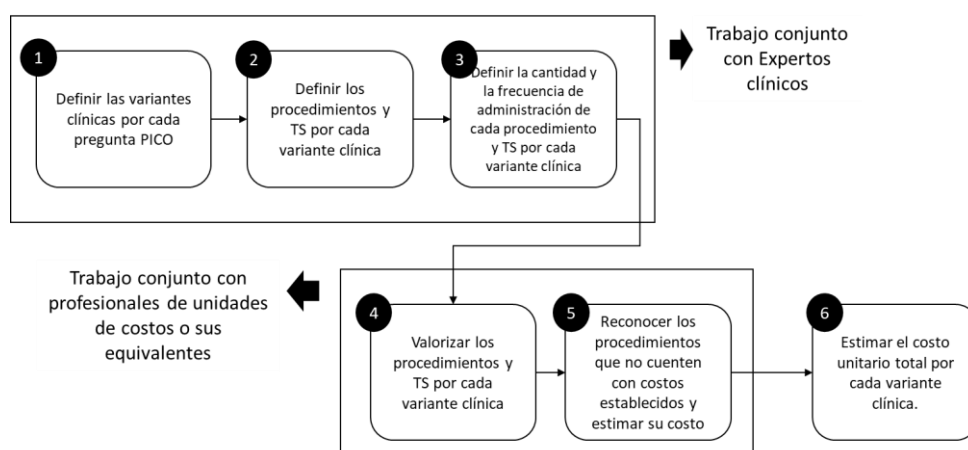
para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costos 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-EMC. 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 del uso de T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab (población objetivo), a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

Adicionalmente, se buscaron ETS que incluyan evaluaciones de costo-efectividad en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y las páginas institucionales de organismos evaluadores de tecnología sanitaria en Latinoamérica; tales 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, y el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (Ovid) para identificar estudios de costo-efectividad de T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab. La fecha de búsqueda fue el 29 de mayo de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**.

Se seleccionaron aquellos reportes de evaluaciones económicas de costo-efectividad que compararon T-DXd versus trastuzumab más capecitabina en la población objetivo descrita en la PICO; ya sea que estas hayan sido realizadas en Perú o en países de Latinoamérica y el Caribe. Los estudios seleccionados fueron evaluados considerando los criterios del *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (28).

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

Para la obtención de evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en los siguientes recursos:

- Resultados publicados en el "Estudio de Carga de Enfermedad, Perú, 2019" realizado por el CDC de Perú (7).
- Página web interactiva del *Institute for Health Metrics and Evaluation - GBD Compare* (29), buscando información sobre AVAD para la población peruana.
- Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN). International Agency for Research on Cancer. Organización Mundial de la Salud (6).

Para la evaluación de la necesidad clínica de T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N°1361-2018-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron las alternativas terapéuticas recomendadas por GPC internacionales como las de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (30), de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (31) y de la *American Society of Clinical Oncology* (32) con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas como opciones de tratamiento para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud de T-DXd en la población objetivo, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline (Ovid) considerando términos relacionados con la población objetivo, intervención y equidad. La fecha de búsqueda fue el 29 de mayo de 2024. La estrategia de búsqueda detallada puede ser consultada en el Anexo 1d.

V. RESULTADOS

Para determinar los juicios para los criterios a evaluar en la presente ETS-EMC, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 19 de junio de 2024 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional, la IPRESS solicitante (Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – IREN Centro), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), y las IAFAS EsSalud y FISSAL.

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 valorar si existen terapias disponibles para pacientes adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab, se tomó en consideración lo dispuesto en GPC internacionales como ESMO (31), que indica que se puede emplear trastuzumab más allá de la progresión cuando otras terapias anti-HER2 no están disponibles, y NCCN que incluye como alternativa de tratamiento a la combinación de trastuzumab con capecitabina (33). Ambos medicamentos se encuentran incluidos en PNUME. En base a ello, el grupo de trabajo concluye que actualmente existe una alternativa de tratamiento disponible.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron un total de 921 artículos, de los cuales 17 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 17 artículos, 2 de ellos fueron incluidos como parte del cuerpo de evidencia por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Estos 2 artículos correspondieron a publicaciones sobre el ECA de fase III denominado DESTINY-Breast02 (34,35). El proceso de selección de evidencia y los motivos de exclusión a texto completo se indican en los **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

El ECA DESTINY-Breast02 es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de T-DXd en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

El estudio incluyó adultos con diagnóstico confirmado de cáncer de mama metastásico HER2 positivo, tratados previamente con trastuzumab emtansina, con enfermedad

progresiva, ECOG 0 o 1 (en una escala de 0 a 5, donde 0 indica ausencia de síntomas y 1 indica síntomas leves), función hepática y renal adecuada. Se excluyeron pacientes tratados previamente con capecitabina, con contraindicación para recibir algún medicamento del estudio, con enfermedad cardiovascular no controlada o clínicamente significativa, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, compresión medular o metástasis cerebral activa.

Los participantes seleccionados fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 a T-DXd o a tratamiento de elección del médico (trastuzumab más capecitabina o lapatinib más capecitabina). La aleatorización se estratificó según el estado del receptor hormonal (positivo o negativo), tratamiento previo con pertuzumab (sí o no) y antecedentes de enfermedad visceral (sí o no). Los pacientes tratados con T-DXd (n=404) recibieron una dosis de 5.4 mg/kg cada 3 semanas (por infusión intravenosa). En el grupo de tratamiento de elección del médico, los pacientes que recibieron trastuzumab más capecitabina (n= 91) fueron tratados en ciclos de 21 días, consistiendo en 8 mg/kg de trastuzumab intravenoso el día 1, seguido de 6 mg/kg en los días restantes del ciclo, junto con 1250 mg/m² de capecitabina vía oral dos veces al día entre los días 1 y 14.

Los tratamientos fueron administrados hasta la progresión de la enfermedad, eventos adversos inaceptables, pérdida de seguimiento, retiro del participante, desviación del protocolo, decisión del médico o muerte. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

	DESTINY-BREAST02 Fehm et al. 2024, André et al. 2023
Registro	NCT03523585
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III
Lugar	Multicéntrico (227 centros en 15 países de Norteamérica, Sudamérica, Europa, Asia y Oceanía)
Enrolamiento	Setiembre 2018 a diciembre 2020

	DESTINY-BREAST02 Fehm et al. 2024, André et al. 2023	
Participantes	Edad (años): 54.6 ± 11.99 Sexo: Mujeres (99.3%), varones (0.7%) ECOG: 0 (57.6%) 1 (42.6%) Receptor hormonal: Positivo (58.7%) Negativo (40.9%) Enfermedad visceral: 78.5% Metástasis cerebral: 18.2% Líneas de tratamiento en entorno metastásico: 0-1 (5.3%), 2 (46.9%), 3 (30.7%), 4 o más (17.5%)	
Intervención	Trastuzumab deruxtecán: 5.4 mg/kg IV cada 3 semanas (n=404)	
Comparador	Ciclos de 21 días Trastuzumab IV: 8 mg/kg en el día 1, luego 6 mg/kg. Capecitabina oral: 1250 mg/m ² , 2 v/día, del día 1 al 14 (n=91)	Ciclos de 21 días Lapatinib oral: 1250 mg, vía oral, 1 v/día, del día 1 al 21 Capecitabina oral: 1000 mg/m ² , 2 v/día, del día 1 al 14 (n=111)
Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (hasta 46 meses) • Calidad de vida (hasta 46 meses) • Eventos adversos serios (hasta 46 meses [reportado en ClinicalTrials.gov]) • Discontinuación de tratamiento por eventos adversos (hasta 46 meses) • Eventos adversos grado 3 o 4 (hasta 46 meses) 	
Financiamiento	Daiichi Sankyo y AstraZeneca	

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

El estudio DESTINY-Breast02 fue un ensayo clínico aleatorizado. La aleatorización se llevó a cabo mediante un sistema interactivo basado en la web y fue conducida por un bioestadístico independiente a la investigación. Se trató de un estudio de etiqueta abierta en el cual los participantes e investigadores conocían la asignación de las intervenciones. Los participantes tratados con trastuzumab más capecitabina estuvieron permitidos de discontinuar alguno de los tratamientos según juicio médico. Del mismo modo, la administración de los tratamientos del estudio podía concluir por decisión del médico. El análisis primario estuvo planificado cuando se observaran 372

eventos de sobrevida libre de progresión. Sin embargo, fue modificado debido a una menor tasa de eventos, siendo finalmente informado a los 18 meses contados desde la aleatorización del último paciente. El financiador del estudio tuvo participación en el diseño, recolección, análisis e interpretación de datos, y redacción del manuscrito.

Todos los desenlaces fueron considerados como riesgo de sesgo serio. La sobrevida global tuvo alto riesgo de sesgo de realización debido a la falta de cegamiento de los evaluadores de resultados, pues el conocimiento de las asignaciones por parte del personal a cargo puede incrementar la probabilidad de brindar cuidados diferenciados a los participantes; alto riesgo de sesgo de reporte selectivo de desenlaces, debido a la modificación del tiempo planificado para el reporte del análisis primario; y alto riesgo de otros sesgos debido a la participación del financiador del estudio en el diseño, recolección, análisis e interpretación de datos, y redacción del manuscrito. Para todos los demás desenlaces, se consideró además un alto riesgo de detección, pues la falta de cegamiento de participantes y evaluadores de resultados pudo influir en el reporte de resultados informados por los pacientes e incrementar la probabilidad de interpretaciones sesgadas por parte de los evaluadores de resultados. Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4a**.

D. Principales resultados

Sobrevida global

Con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses, el porcentaje de participantes fallecidos fue 35.2% (143/406) en el grupo T-DXd y 42.6% (86/202) en el grupo de trastuzumab más capecitabina, siendo la diferencia absoluta de riesgos de -11.9% (IC 95%: -4.6% a -18.4%). La mediana de sobrevida global fue 39.2 meses en el grupo T-DXd y 26.5 meses en el grupo de trastuzumab más capecitabina (Hazard Ratio [HR]: 0.56; IC 95%: 0.50 a 0.86). La certeza de la evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio, y 1 nivel por evidencia indirecta seria debido a que en el grupo de comparación se presentaron los resultados combinados de pacientes tratados con trastuzumab más capecitabina y lapatinib más capecitabina, además el estudio incluyó solo a pacientes tratados previamente con TDM-1, y el 95% habían recibido más de dos líneas de terapia en entorno metastásico. Esta evidencia fue considerada para la valoración del criterio de efectos deseables.

Calidad de vida

Con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses, el porcentaje de participantes que mostraron un deterioro de la calidad de vida (definido en el estudio como una reducción de al menos 10 puntos en el cuestionario EORTC QLQ-C30) fue 50.5% (205/406) en el grupo T-DXd y 52.5% (106/202) en el grupo de trastuzumab más capecitabina. Usando el software estadístico Stata v.18 se estimó un riesgo relativo (RR) de 0.96 (IC 95%: 0.82 a 1.13) con una diferencia absoluta de riesgos de -2.1% (IC 95%: -9.4% a +6.8%). La certeza de la evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta seria debido a que en el grupo de comparación se presentaron los resultados combinados de pacientes tratados con trastuzumab más capecitabina y lapatinib más capecitabina, además el estudio incluyó solo a pacientes tratados previamente con TDM-1, y el 95% habían recibido más de dos líneas de terapia en entorno metastásico. La evidencia no fue considerada para la valoración del criterio de efectos deseables, pues no se pudieron establecer umbrales de relevancia clínica para este desenlace (ver V.5 Balance de efectos).

Eventos adversos serios

Con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses, el porcentaje de participantes que experimentó al menos un evento adverso serio fue 25.5% (103/404) en el grupo de T-DXd y 21.8% (19/87) en el grupo de trastuzumab más capecitabina. Usando el software estadístico Stata v.18 se estimó un RR de 1.17 (IC 95%: 0.76 a 1.79), con una diferencia absoluta de riesgos de +3.7% (IC 95%: -5.2% a +17.3%). La certeza de evidencia se consideró muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio, 1 nivel por evidencia indirecta seria debido a que en el estudio se incluyó solo a pacientes tratados previamente con TDM-1, y el 95% habían recibido más de dos líneas de terapia en entorno metastásico y 2 niveles por imprecisión muy seria debido a que el intervalo de confianza del efecto cruza los umbrales de relevancia clínica grande, moderado, pequeño y sin efecto. Esta evidencia se consideró para la valoración de efectos indeseables.

Discontinuación de tratamiento por eventos adversos

Con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses, el porcentaje de participantes que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos fue 14.4% (58/404) en el grupo T-

DXd y 5.1% (10/195) en el grupo de trastuzumab más capecitabina. Usando el software Stata v.18 se estimó un RR de 2.80 (IC 95%: 1.46 a 5.36), con una diferencia absoluta de riesgos de +9.2% (IC 95%: +2.4% a +22.4%). La certeza de la evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta seria debido a que en el grupo de comparación se presentaron los resultados combinados de pacientes tratados con trastuzumab más capecitabina y lapatinib más capecitabina, además el estudio incluyó solo a pacientes tratados previamente con TDM-1, y el 95% habían recibido más de dos líneas de terapia en entorno metastásico. Esta evidencia fue considerada para la valoración del criterio de efectos indeseables.

Eventos adversos de grado 3 o 4

Con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses, el porcentaje de participantes que presentaron eventos adversos de grado 3-4 fue 52.7% (213/404) en el grupo T-DXd y 44.1% (86/195) en el grupo de trastuzumab más capecitabina. Usando el software Stata v.18 se estimó un RR de 1.19 (IC 95%: 0.99 a 1.43), con una diferencia absoluta de riesgos de +8.4% (IC 95%: -4% a +19%). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio, 1 nivel por evidencia indirecta seria debido a que en el grupo de comparación se presentaron los resultados combinados de pacientes tratados con trastuzumab más capecitabina y lapatinib más capecitabina, además que el estudio solo incluyó pacientes tratados previamente con TDM-1, y el 95% habían recibido más de dos líneas de terapia en entorno metastásico, y 2 niveles por imprecisión muy seria debido a que el intervalo de confianza del efecto cruza los umbrales de relevancia clínica grande, moderado, pequeño y sin efecto. Esta evidencia se consideró para la valoración de efectos indeseables.

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

Población: Adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab Intervención: Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) Comparador: Trastuzumab más capecitabina (T-Cap) Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: ECA DESTINY-Breast02 – André et al. 2023 • Calidad de vida: ECA DESTINY-Breast02 – Fehn et al. 2024 • Eventos adversos serios: ECA DESTINY-Breast02 en clinicaltrials.gov (NCT02136134) • Discontinuación de tratamiento por eventos adversos: ECA DESTINY-Breast02 – André et al. 2023 • Eventos adversos grado 3-4: ECA DESTINY-Breast02 – André et al. 2023 								
Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y tipo de estudios (muestra)	Intervención: T-DXd	Comparación: T-Cap	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Sobrevida global (seguimiento: hasta 46 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=608)	143/406 (35.2%)	86/202 (42.6%)	HR: 0.66 (0.50 a 0.86)	- 11.9 % (-4.6 % a -18.4 %) 119 menos por cada 1000 (de 46 menos a 184 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Podría ser que T-DXd evite 119 muertes (IC 95%: -46 a -184) por cada 1000 adultos con cáncer de mama HER2+ metastásico comparado con trastuzumab más capecitabina, con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses.
			Mediana: 39.2 meses	Mediana: 26.5 meses	-	No reportado por el estudio		
Deterioro de la calidad de vida (reducción de 10 puntos o más en EORTC QLQ-C30) (seguimiento: hasta 46 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=608)	205/406 (50.5%)	106/202 (52.5%)	RR: 0.96 (0.82 a 1.13)	- 2.1 % (-9.4 % a +6.8 %) 21 menos por cada 1000 (de 94 menos a 68 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Podría ser que T-DXd reduzca en 21 el número de pacientes con deterioro de la calidad de vida (IC 95%: -94 a +68) por cada 1000 adultos con cáncer de mama HER2+ metastásico, comparado con trastuzumab más capecitabina, con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses.
			Mediana: 49.6 meses	Mediana: 38.5 meses	HR: 0.56 (0.44 a 0.71)	No reportado por el estudio		
Eventos adversos serios (seguimiento: hasta 46 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=491)	103/404 (25.5%)	19/87 (21.8%)	RR: 1.17 (0.76 a 1.79)	+ 3.7 % (-5.2 % a +17.3 %) 37 más por cada 1000 (de 52 menos a 173 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c,d}	La evidencia del efecto de T-DXd, sobre el riesgo de desarrollar eventos adversos serios en adultos con cáncer de mama HER2+ metastásico es muy incierta, comparado con trastuzumab más capecitabina, con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses.

Población: Adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab
Intervención: Trastuzumab deruxtecán (T-DXd)
Comparador: Trastuzumab más capecitabina (T-Cap)
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** ECA DESTINY-Breast02 – André et al. 2023
- **Calidad de vida:** ECA DESTINY-Breast02 – Fehn et al. 2024
- **Eventos adversos serios:** ECA DESTINY-Breast02 en clinicaltrials.gov (NCT02136134)
- **Discontinuación de tratamiento por eventos adversos:** ECA DESTINY-Breast02 – André et al. 2023
- **Eventos adversos grado 3-4:** ECA DESTINY-Breast02 – André et al. 2023

Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y tipo de estudios (muestra)	Intervención: T-DXd	Comparación: T-Cap	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Discontinuación por eventos adversos (seguimiento: hasta 46 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=608)	58/404 (14.4%)	10/195 (5.1%)	RR: 2.80 (1.46 a 5.36)	+ 9.2 % (+2.4 % a +22.4 %) 92 más por cada 1000 (de 24 más a 224 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Podría ser que T-DXd aumente el número de pacientes que discontinúan el tratamiento por eventos adversos, en 92 más por cada 1000 adultos con cáncer de mama HER2+ metastásico (IC 95%: +24 a +224) comparado con trastuzumab más capecitabina, con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses.
Eventos adversos grado 3-4 (seguimiento: hasta 46 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=608)	213/404 (52.7%)	86/195 (44.1%)	RR: 1.19 (0.99 a 1.43)	+ 8.4 % (-4 % a +19 %) 84 más por cada 1000 (de 4 menos a 190 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,e}	La evidencia del efecto de T-DXd, en el riesgo de desarrollar eventos adversos grado 3-4 en adultos con cáncer de mama HER2+ metastásico es muy incierta, comparado con trastuzumab más capecitabina, con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses.

Abreviaturas utilizadas: **IC:** Intervalo de confianza; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado

*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.

- a. Se disminuyó 1 nivel por riesgo de sesgo (estudio de etiqueta abierta; tiempo planificado para el análisis final modificado respecto al protocolo inicial; participación de los financiadores en el diseño del estudio, recolección, análisis, interpretación de datos, y redacción del informe)
- b. Se disminuyó 1 nivel por evidencia indirecta (el estudio incluyó solo pacientes tratados previamente con TDM-1, 95% habían recibido más de dos líneas de terapia en entorno metastásico y el comparador fue capecitabina con trastuzumab o lapatinib).
- c. Se disminuyó 1 nivel por evidencia indirecta (el estudio incluyó solo pacientes tratados previamente con TDM-1 y 95% habían recibido más de dos líneas de terapia en entorno metastásico).
- d. Se disminuyó 2 niveles por imprecisión (el IC 95% cruza los umbrales de relevancia clínica grande, moderado, pequeño y sin efecto)
- e. Se disminuyó 2 niveles por imprecisión (el IC 95% cruza los umbrales de relevancia clínica moderado, pequeño y sin efecto)

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global obtuvo una certeza de evidencia baja, mientras que el desenlace crítico de eventos adversos serios obtuvo una certeza de evidencia muy baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo” (36), cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En tal sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Valor o importancia relativa de desenlaces por parte de la población de interés.

Luego de la búsqueda de información se identificaron tres estudios (37–39). Un estudio (37) correspondió a un experimento de elección discreta para analizar las preferencias de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico. El estudio se llevó a cabo en 105 pacientes mujeres residentes en Reino Unido, a quienes se solicitó calificar la importancia relativa de los siguientes atributos: fatiga, náuseas, diarrea, otros efectos secundarios (neuropatía periférica, síndrome mano-pie y mucositis), admisión hospitalaria urgente y supervivencia global. La supervivencia global obtuvo la mayor importancia relativa, seguida de otros efectos secundarios, diarrea, náuseas y fatiga. Sin embargo, las pacientes informaron estar dispuestas a renunciar a algunos beneficios de supervivencia para evitar niveles severos de efectos secundarios.

En un segundo estudio, correspondiente a un experimento de elección discreta realizado en Estados Unidos, Reino Unido y Japón, se solicitó a 302 participantes con cáncer de mama metastásico HER2+ elegir entre dos perfiles hipotéticos de tratamientos con diferentes atributos respecto a la sobrevida libre de progresión, náuseas/vómitos, diarrea, problemas de función hepática, riesgo de insuficiencia cardíaca, daños pulmonares graves e infecciones. Los participantes dieron mayor importancia al incremento de la sobrevida por encima del riesgo potencial de eventos adversos (38). Finalmente, un estudio desarrollado en Estados Unidos en 181 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama metastásico informó que las pacientes estaban dispuestas a aceptar riesgos sustanciales adicionales procedentes de eventos adversos, con tal de obtener ganancias en la sobrevida global (39).

Los hallazgos de la revisión bibliográfica sirvieron para confirmar la priorización de la sobrevivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios como desenlaces críticos para la presente ETS-EMC.

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

En función de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de T-DXd en pacientes adultos con cáncer de mama HER2+ metastásico, presentada de manera detallada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE; a los umbrales de relevancia clínica definidos para las magnitudes de efecto según la metodología propuesta por IQWiG, 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	Umbrales según IQWiG	Efecto relativo y certeza de evidencia	Clasificación del efecto
Sobrevivencia global (Crítico)	Grande: 0.85 Moderado: 0.95 Pequeño: 1.00	HR: 0.66 (IC 95%: 0.50 a 0.86) Baja ⊕⊕○○	Beneficio moderado con certeza de evidencia baja
Calidad de vida (Crítico)	No se determinaron umbrales de relevancia clínica, pues el estudio DESTINY Breast-02 no comparó las diferencias en las puntuaciones obtenidas en ambos grupos. Por lo tanto, este desenlace no se tomó en cuenta para la formulación de la recomendación.		
Eventos adversos serios (Crítico)	Grande: 0.75 Moderado: 0.90 Pequeño: 1.00	RR: 1.17 (IC 95%: 0.76 a 1.79) Muy baja ⊕○○○	No se determinó la magnitud pues al tener certeza de evidencia muy baja los efectos son inciertos

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En adultos con diagnóstico de cáncer de mama HER2+ metastásico, brindar T-DXd en lugar de trastuzumab más quimioterapia, podría reducir de forma moderada la mortalidad con un periodo de seguimiento de hasta 46 meses (certeza de evidencia: baja). Por ello, el grupo de trabajo valoró que la magnitud de los efectos deseables

(beneficios) con el uso de T-DXd en lugar de trastuzumab más quimioterapia fue **moderada**.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En adultos con diagnóstico de cáncer de mama HER2+ metastásico, no se pudo determinar la magnitud del efecto de brindar T-DXd en lugar de trastuzumab más quimioterapia con respecto al riesgo de eventos adversos serios debido a que la certeza de evidencia fue considerada muy baja, por lo cual sus efectos son inciertos. Tomando en cuenta, lo anteriormente mencionado, el grupo de trabajo consideró que la magnitud de los efectos indeseables “**se desconoce**”.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Por lo tanto, tomando en cuenta que los beneficios se consideran moderados, los daños se desconocen, 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? Durante la discusión algunos panelistas destacaron que al existir una certeza general de evidencia muy baja existe una gran incertidumbre con relación al balance de los efectos y que, por lo tanto, el balance no favorecería ni a la intervención ni a la comparación. Sin embargo, algunos panelistas consideraron que la mayor incertidumbre se observó en los eventos adversos serios (efecto indeseable) y que para la sobrevida global (evento deseable) hubo un efecto moderado con una certeza de evidencia baja, por lo cual habría un balance ligeramente a favor de la intervención. Finalmente, por mayoría de votos, se concluyó que el balance de efectos “**probablemente favorece a la intervención**”.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo” (36) una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora sustancial 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. Considerando que ninguno de los desenlaces críticos tuvo certeza al menos moderada, se concluyó que la tecnología sanitaria “**no era innovadora**”.

V.7 EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaron el impacto del uso de T-DXd sobre la equidad en salud para pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. En tal sentido, 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?

Durante la deliberación, los médicos solicitantes indicaron que los pacientes tratados con trastuzumab más capecitabina reciben trastuzumab cada tres semanas en el hospital y deben consumir en su hogar alrededor de siete tabletas diarias de capecitabina de manera fraccionada durante 14 días y luego interrumpir el tratamiento por una semana, observando que esta indicación resulta difícil de cumplir en personas pobres y con menor nivel educativo. Por lo tanto, consideran que una intervención como T-DXd, que se aplica únicamente cada tres semanas en el entorno hospitalario, significaría un beneficio para estos pacientes y contribuiría a mejorar la equidad en salud. Dos panelistas consideraron que al no haber estudios se desconocía con exactitud el impacto sobre la equidad.

Cuando se sometió a votación este criterio, el grupo de trabajo por mayoría de votos, concluyó que T-DXd **“aumenta la equidad”**.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon 2 variantes clínicas (**Anexo 5**). Para cada una de las 2 variantes clínicas se estimaron los costos unitarios siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada 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 de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 8. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de cáncer de mama HER2+ metastásico

Tecnología Sanitaria	Variante clínica	Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Comparador: Trastuzumab más capecitabina	Paciente con Ca Mama HER 2 + Metástasis ósea	10,753.00	7,068.47	17,821.47
	Paciente con Ca Mama HER 2 + otras metástasis	10,610.00	6,964.44	17,574.44
Tecnología Sanitaria: Trastuzumab deruxtecán	Paciente con Ca Mama HER 2 + Metástasis ósea	10,868.87	252,109.22	262,978.08
	Paciente con Ca Mama HER 2 + otras metástasis	10,725.87	252,005.18	262,731.05

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la **Tabla 9**. La diferencia de costos entre el esquema de T-DXd vs trastuzumab más capecitabina para un año de tratamiento de un paciente con **cáncer de mama HER2+ metastásico**, considerando el precio comercial informado por el laboratorio, fue de S/. 245,156.61 para ambas variantes clínicas.

Tabla 9. Diferencia de costos entre T-DXd y trastuzumab más capecitabina

Variante	Costos unitarios (S/)		Diferencia de costos (S/)
	Comparador: Trastuzumab más capecitabina	Tecnología Sanitaria: T-DXd	
Paciente con Ca Mama HER 2 + Metástasis ósea	17,821.47	262,978.08	245,156.61
Paciente con Ca Mama HER 2 + otras metástasis	17,574.44	262,731.05	245,156.61

Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que T-DXd generaba “**costos extensos**”.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad de T-DXd para pacientes adultos con cáncer de mama HER2+ metastásico. Por lo tanto, el grupo de trabajo calificó esta dimensión como **“Ningún estudio incluido”**.

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.

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

VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab, el grupo de trabajo recomienda el uso de trastuzumab deruxtecán (recomendación a favor basada en una certeza general de la evidencia muy baja).

Comentarios: Esta recomendación solo aplica a personas con estado funcional ECOG 0-1 y no aplica a personas con metástasis cerebrales activas.

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 probablemente favorece a T-DXd.	T-DXd podría producir un beneficio moderado en la sobrevida global (efecto deseable), mientras que la evidencia sobre el riesgo de desarrollar eventos adversos serios es muy incierta (efecto indeseable). Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos probablemente favorece a T-DXd.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	La certeza global de la evidencia fue calificada como muy baja por ser la certeza más baja entre los desenlaces críticos evaluados
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. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se identificaron estudios económicos desarrollados en países de América Latina

El grupo de trabajo formuló una recomendación favorable al uso de la tecnología a pesar de que existe una alternativa de tratamiento disponible, que el balance entre el riesgo y beneficio es pequeño, y que, además, genera costos extensos.

Al respecto, la norma indica que *“En situaciones donde el balance de efectos está a favor de la TS, siendo que los efectos deseables superan ampliamente los efectos indeseables, pero la certeza global sea baja, se deberá efectuar las valoraciones para los criterios restantes, **siendo necesario que no existan alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME/PNUDME o sus listas complementarias y la TS resulte ser costo-efectiva para justificar una recomendación a favor de su uso**”*.

VIII. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una ETS con evaluación multicriterio para generar una recomendación sobre el uso de T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab.
- Se incluyeron dos publicaciones para la evaluación de eficacia y seguridad. Ambas correspondieron al ensayo clínico DESTINY-Breast02.
- Comparado con trastuzumab más capecitabina, el uso de T-DXd produjo un beneficio moderado (reducción de 11.9% en el número de muertes), mientras que no se pudo estimar la magnitud del daño por tratarse de evidencia con certeza muy baja.
- La certeza general de la evidencia fue muy baja, por lo cual es muy probable que el valor real de los resultados sea sustancialmente diferente al reportado en los estudios.
- El grupo de trabajo concluyó, por mayoría de votos, que trastuzumab con capecitabina es una alternativa de tratamiento para la población de la ETS-EMC y se encuentra incluida en el PNUME, por lo que **“existe una alternativa disponible”**.
- Se consideró a T-DXd como una tecnología sanitaria **“no innovadora”** por no contar con evidencia con certeza al menos moderada que respalde una mayor eficacia y seguridad comparado con trastuzumab más capecitabina.
- No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de T-DXd sobre la equidad en salud. Durante la deliberación se destacó que actualmente las personas deben consumir alrededor de siete tabletas diarias de capecitabina de manera fraccionada durante 14 días, seguido de una interrupción del tratamiento por una semana, lo cual puede ser difícil de cumplir en personas con menor nivel educativo. Por ello, el grupo de trabajo consideró por mayoría de votos que T-DXd **“aumenta la equidad en salud”** al ser un tratamiento que se administra cada tres semanas en entorno hospitalario.
- El análisis de costos mostró que T-DXd genera un incremento en los costos de S/. 245,156.61 al año por cada paciente tratado, por lo que el grupo de trabajo concluyó por unanimidad que genera **“costos extensos”**.

- No se identificaron estudios de costo-efectividad sobre el uso de T-DXd en la población de interés, por lo cual se consideró la alternativa **“ningún estudio incluido”**.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió, por mayoría de votos, una recomendación a favor del uso de T-DXd en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab. Esta recomendación solo aplica a personas con estado funcional ECOG 0-1 y no aplica a personas con metástasis cerebrales activas.
- Para formular la recomendación, el grupo de trabajo consideró que el balance de efectos probablemente favorece a T-DXd y que su uso podría aumentar la equidad en salud. No obstante, según la norma, para justificar una recomendación a favor cuando existe un balance de efectos favorable pero una certeza de evidencia global baja se requiere que sea costo-efectiva y no existan alternativas disponibles en PNUME. Sin embargo, su costo-efectividad no pudo ser establecida por falta de estudios y, el mismo grupo de trabajo consideró por mayoría que existe una alternativa tratamiento en PNUME para la población de la ETS-EMC.

IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Adolfo ARAMBURU LA TORRE	Equipo metodológico	Responsable de la conducción del proceso de elaboración de la ETS-EMC.
Stefanny María HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
John VALENTIN BEJARANO	Representante de la IPRESS solicitante	Ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, participación en diálogo deliberativo, y valoración de criterios para la formulación de la recomendación.
Jorge ZEGARRA	Representante de la IPRESS solicitante	Ajuste de la pregunta PICO, graduación de desenlaces, participación en diálogo deliberativo, y valoración de criterios para la formulación de la recomendación.
Karina ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON)	Participación en diálogo deliberativo, y valoración de criterios para la formulación de la recomendación.
Javier SOSA CABEZAS	Representante de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN)	Participación en diálogo deliberativo, y valoración de criterios para la formulación de la recomendación.

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN)	Participación en diálogo deliberativo, y valoración de criterios para la formulación de la recomendación.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)	Participación en diálogo deliberativo, y valoración de criterios para la formulación de la recomendación.
Verónica PERALTA AGUILAR	Representante de la IAFAS – EsSalud	Participación en diálogo deliberativo, y valoración de criterios para la formulación de la recomendación.
Vladimir Vifaliabeth FLORES BENITES	Representante de la IAFAS - Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)	Participación en diálogo deliberativo, y valoración de 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. Huang J, Li X, Hilf R, Bambara RA, Muyan M. Molecular basis of therapeutic strategies for breast cancer. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord*. 2005;5(4):379-96.
2. Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 10 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
3. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10286):1750-69.
4. Hong R, Xu B. Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. *Cancer Commun Lond Engl*. 2022;42(10):913-36.
5. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers*. 2021;13(17):4287.
6. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. WHO/IARC; [citado 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/604-peru-fact-sheet.pdf>
7. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019 [Internet]. MINSA/CDC; 2023 [citado 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/6280.pdf>
8. Liu H, Shi S, Gao J, Guo J, Li M, Wang L. Analysis of risk factors associated with breast cancer in women: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2022;11(5):1344-53.
9. O'Shaughnessy J, Gradishar W, O'Regan R, Gadi V. Risk of Recurrence in Patients With HER2+ Early-Stage Breast Cancer: Literature Analysis of Patient and Disease Characteristics. *Clin Breast Cancer*. 2023;23(4):350-62.
10. Kotoula V, Tsakiri K, Koliou GA, Lazaridis G, Papadopoulou K, Giannoulatou E, et al. Relapsed and De Novo Metastatic HER2-positive Breast Cancer Treated With Trastuzumab: Tumor Genotypes and Clinical Measures Associated With Patient Outcome. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(2):113-125.e4.
11. Spigel DR, Burstein HJ. HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3(2):163-74.
12. Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemother Res Pract*. 2012;2012:743193.
13. Vega Cano KS, Marmolejo Castañeda DH, Escrivá-de-Romaní S, Saura C. Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Current and Future Trends. *Cancers*. 2022;15(1):51.
14. O'Sullivan CC, Smith KL. Therapeutic Considerations in Treating HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep*. 2014;6(3):169-82.

15. Ferraro E, Drago JZ, Modi S. Implementing antibody-drug conjugates (ADCs) in HER2-positive breast cancer: state of the art and future directions. *Breast Cancer Res BCR*. 2021;23(1):84.
16. Martín M, Pandiella A, Vargas-Castrillón E, Díaz-Rodríguez E, Iglesias-Hernangómez T, Martínez Cano C, et al. Trastuzumab deruxtecan in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;198:104355.
17. Dowling GP, Daly GR, Keelan S, Boland F, Toomey S, Hill ADK, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2023;23(8):847-855.e2.
18. Food and Drug Administration. US Prescribing Information. Enhertu® [Internet]. 2019 [citado 15 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761139s000lbl.pdf
19. Food and Drug Administration. US Prescribing Information. Enhertu® [Internet]. 2022 [citado 15 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s017s020lbl.pdf
20. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos.
21. Perú. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales – 2023 [Internet]. [citado 16 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/PortalWeb/Informativo/Acceso/Semts/Normas/05_PNUME_2023.xlsx
22. 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*. abril de 2011;64(4):395-400.
23. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid Actual En Práctica Ambulatoria* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 25 de marzo de 2023];21(1). Disponible en: <http://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834>
24. 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*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
25. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401-6.
26. 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*. marzo de 2020;119:126-35.
27. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General Methods. Colonia, Alemania: IQWiG; 2015.
28. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: Updated reporting guidance for health economic evaluations. *Health Policy OPEN*. diciembre de 2022;3:100063.

29. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare [Internet]. 2020 [citado 23 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/data-tools-practices/interactive-visuals/gbd-compare>
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast cancer Version 2.2024 - March 11, 2024. Philadelphia, Estados Unidos: NCCN; 2024.
31. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021;32(12):1475-95.
32. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(23):2612-35.
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast cancer Version 3.2020. Philadelphia, Estados Unidos: NCCN; 2020.
34. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2023;401(10390):1773-85.
35. Fehm T, Cottone F, Dunton K, André F, Krop I, Park YH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(5):614-25.
36. Perú. Instituto Nacional de Salud. R.J. N° 243-2022-J-OPE/INS. Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo" [Internet]. Lima, Perú: INS; 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3930259/RJ%20N%C2%BA243-2022-Documento%20Tecnico%20Evalua.pdf.pdf?v=1670966916>
37. Bullen A, Ryan M, Ennis H, Gray E, Loria-Rebolledo LE, McIntyre M, et al. Trade-offs between overall survival and side effects in the treatment of metastatic breast cancer: eliciting preferences of patients with primary and metastatic breast cancer using a discrete choice experiment. *BMJ Open*. 2024;14(4):e076798.
38. Mansfield C, Botha W, Vondeling GT, Klein K, Wang K, Singh J, et al. Patient preferences for features of HER2-targeted treatment of advanced or metastatic breast cancer: a discrete-choice experiment study. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2023;30(1):23-35.
39. daCosta DiBonaventura M, Copher R, Basurto E, Faria C, Lorenzo R. Patient preferences and treatment adherence among women diagnosed with metastatic breast cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7(7):386-96.
40. Ma R, Shi Y, Yan R, Yin S, Bu H, Huang J. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in treating human epidermal growth factor receptor 2-low/positive advanced breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;196:104305.

41. Michelon I, Vilbert M, Marinho AD, Castro CER, Dacoregio MI, Stecca C, et al. Trastuzumab deruxtecan in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2024;9(2):102233.
42. Wang Y, Xu H, Han Y, Wu Y, Wang J. Comparative Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitors and Antibody-Drug Conjugates in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Brain Metastases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers*. 2022;14(14):3372.
43. Houten R, Fleeman N, Mahon J, Chaplin M, Edwards K, Beale S, et al. Trastuzumab Deruxtecan for Treating HER2-Positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer After Two or More Anti-HER2 Therapies: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics - Open*. 2023;7(3):345-58.
44. Nie T, Blair HA. Trastuzumab Deruxtecan: A Review in Unresectable or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. *Target Oncol*. 2023;18(3):463-70.
45. Werter IM, Rimmelzwaal S, Burchell GL, de Gruijl TD, Konings IR, van der Vliet HJ, et al. Systemic Therapy for Patients with HER2-Positive Breast Cancer and Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2022;14(22):5612.
46. Nguyen X, Hooper M, Borlagdan JP, Palumbo A. A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki in HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Pharmacother*. 2021;55(11):1410-8.
47. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2024;42(1):47-58.
48. Zheng Y, Shen G, Zhang C, Huo X, Xin Y, Fang Q, et al. Efficacy of anti-HER2 drugs in the treatment of patients with HER2-mutated cancers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023;23(7):3205-16.

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		Ovid	
Fecha de búsqueda		29 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		1946 hasta 28 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"breast cancer".ti.	224759
	2	exp Breast Neoplasms/	354114
	3	("human epidermal growth factor receptor 2-positive" or HER2*).ti,ab.	38848
	4	(1 or 2) and 3	26792
Intervención	5	Trastuzumab-deruxtecan.ti,ab.	592
	6	Trastuzumab deruxtecan'.ti,ab.	592
	7	T-DXd'.ti,ab.	253
	8	Enhertu.ti,ab.	31
	9	or/5-8	620
Diseño	10	(phase* or trial* or random* or group*).ti,ab.	7170196
	11	exp clinical trials as topic/	392630
	12	clinical trial.pt.	539968
	13	('systematic review' or meta-analys?s).ti.	341312
	14	exp Systematic Reviews as Topic/	13228
	15	'systematic review'.pt.	261961
	16	'meta-analysis'.pt.	201399
	17	exp meta-analysis as topic/	29878
	18	or/10-17	7682349
Final	19	4 and 9 and 18	191

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		29 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		1982 hasta 28 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(cancer AND (breast OR mama)) OR mh:(Breast Neoplasms)	548298
Intervención	2	(trastuzumab AND deruxtecan) OR 't-dxd' OR enhertu	815
Final	3	((cancer AND (breast OR mama)) OR mh:(Breast Neoplasms)) AND ((trastuzumab AND deruxtecan) OR 't-dxd' OR enhertu) AND db:("LILACS")	0

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		Embase.com	
Fecha de búsqueda		29 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		1947 hasta 28 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	#1	'breast cancer':ti	323477
	#2	'human epidermal growth factor receptor 2-positive':ti,ab OR her2*:ti,ab	89149
	#3	#1 AND #2	49615
Intervención	#4	trastuzumab-deruxtecan':ti,ab	1199
	#5	'trastuzumab deruxtecan':ti,ab	1198
	#6	't-dxd':ti,ab	669
	#7	enhertu:ti,ab	72
	#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1296
Diseño	#9	#7 OR #8	3010934
	#10	phase*:ti,ab OR trial*:ti,ab OR random*:ti,ab OR group*:ti,ab	9736273
	#11	'clinical trial (topic)'/exp	463638
	#12	'clinical trial'/exp	1922973
	#13	'controlled clinical trial'/exp	1008411
	#14	'systematic review':ti OR 'meta analys?s':ti	403643
	#15	'systematic review (topic)'/exp	34800
	#16	'systematic review'/exp	469006
	#17	'meta analysis'/exp	316771
	#18	'meta analysis (topic)'/exp	55917
	#19	'conference abstract':it OR letter:it OR note:it OR 'conference paper':it OR 'conference review':it OR editorial:it OR chapter:it	9108442
Final	#20	#3 AND #8 AND #19	183

Base de datos		Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	
Plataforma		The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		29 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Issue 4 of 12, April 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	#1	("breast cancer"):ti,ab,kw	42723
	#2	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	20228
	#3	("human epidermal growth factor receptor 2-positive" or HER2*):ti,ab,kw	7994
	#4	(#1 OR #2) AND #3	7025
Intervención	#5	('trastuzumab deruxtecan'):ti,ab,kw	180
	#6	('trastuzumab-deruxtecan'):ti,ab,kw	177
	#7	('t-dxd'):ti,ab,kw	125
	#8	(enhertu):ti,ab,kw	2
	#9	{OR #5-#8}	185
Final	#10	{AND #4, #9} in Cochrane Reviews	0

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		Ovid	
Fecha de búsqueda		29 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		1946 hasta 28 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("breast cancer".ti. or exp Breast Neoplasms/) and ("human epidermal growth factor receptor 2-positive" or HER2*).ti,ab. and (metastatic* or advanced or MBC or unresectable or 'stage iv').ti.	4410
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	exp *Attitude to Health/ or exp *Patient Participation/ or exp *Patient Preference/ or (preference* or choice\$ or value* or valuation*).ti. or ("health state values" or expectation* or attitude* or acceptab* or knowledge or "point of view" or "user* participation" or "patient* participation" or "patient* perspective" or "patient perce*" or "health perception*" or "user* view*" or "patient* view*").ti,ab. or ("decision* mak*" and (patient* or user* or men or women)).ti,ab. or (("discrete choice*" or "decision board*" or "decision analy*" or "decision-support" or "decision tool*" or "decision aid*") and (patient* or user* or men or women)).ti,ab. or exp Decision Support Techniques/ or (health and "utilit*").ti. or ("gamble*" or "prospect theory" or "preference score" or "preference elicitation" or "health utilit*" or "utility value*" or "utility score*" or "utility estimate*" or "health state" or "feeling thermometer*" or "best worst scaling" or "standard gamble" or "time trade off" or "probability trade off" or "preference based" or "preference score*" or "multiattribute" or "multi attribute" or "euroqol 5d" or "EuroQol5D" or "EQ5D" or "EQ 5D" or "SF6D" or "SF 6D" or "15D").ti,ab.	2124306
Final	3	1 and 2	447

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		29 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		1982 hasta 28 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((cancer AND (breast OR mama)) OR mh:(Breast Neoplasms)) AND (metast* OR advanced OR avanzado OR MBC OR unresectable OR irresecable OR 'stage iv' OR 'estadio IV')	12542
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	(valores OR importanc* OR preferenc* OR expectat* OR actitud OR vivencia OR perspectiv* OR emoción OR calidad OR values OR attitude OR experience OR emotion OR quality)	6588901
Final	3	((cancer AND (breast OR mama)) OR mh:(breast neoplasms)) AND (metast* OR advanced OR avanzado OR mbc OR unresectable OR irresecable OR 'stage iv' OR 'estadio iv')) AND ((valores OR importanc* OR preferenc* OR expectat* OR actitud OR vivencia OR perspectiv* OR emoción OR calidad OR values OR attitude OR experience OR emotion OR quality)) AND (db:("LILACS")) AND ((la:("es" OR "en")))	53

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		Ovid	
Fecha de búsqueda		29 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		1946 hasta 28 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("breast cancer".ti or exp Breast Neoplasms/) and ("human epidermal growth factor receptor 2-positive" or HER2*).ti,ab.	26792
Intervención	2	(Trastuzumab-deruxtecan or 'Trastuzumab deruxtecan' or 'T-DXd' or Enhertu).ti,ab.	620
Costo-efectividad	3	*Economics/ or *Economics, Medical/ or *Economics, Pharmaceutical/	18061
	4	exp "Costs and Cost Analysis"/ or exp Health Care Costs/ or exp decision support techniques/ or economic value of life.sh.	349066
	5	exp models, economic/ or markov chains.sh. or monte carlo method.sh. or (decision adj1 (tree\$ or analy\$ or model\$)).ti,ab. or (decision adj1 (tree\$ or analy\$ or model\$)).ti,ab. or uncertainty.sh.	104436
	6	(quality of life or quality-adjusted life years).sh. or quality adjusted life year/ or quality of life/ or (qol or qoly or qolys or hrqol or qaly or qalys or qale or qales).ti,ab.	326881
	7	exp health economics/ or exp economic evaluation/ or exp pharmacoeconomics/ or exp economic aspect/ or exp "costs and cost analyses"/ or cost containment.sh. or health resource allocation.sh.	1716386
	8	(economic impact or economic value or pharmacoeconomics or health care cost or economic factors or cost analysis or economic analysis or cost or cost-effectiveness or cost effectiveness or costs or health care cost or cost savings or cost-benefit analysis or hospital costs or medical costs or quality-of-life).sh.	395597
	9	(econom\$ or cost or costly or costing or costed or price or prices or pricing or priced or discount or discounts or discounted or discounting or expenditure or expenditures or budget\$ or afford\$ or pharmacoeconomic or pharmaco-economic\$).ti,ab.	1216644
	10	((cost\$ adj1 (util\$ or effective\$ or efficac\$ or benefit\$ or consequence\$ or analy\$ or minimi\$ or saving\$ or breakdown or lowering or estimate\$ or variable\$ or allocation or control or illness or sharing or life or lives or affordabl\$ or instrument\$ or technolog\$ or day\$ or fee or fees or charge or charges)) or ((value or values or valuation) adj2 (money or monetary or life or lives or costs or cost))).ti,ab.	250446
	11	(sensitivity analys\$\$ or "willingness to pay" or quality-adjusted life year\$ or quality adjusted life year\$ or quality-adjusted life expectanc\$ or quality adjusted life expectanc\$).ti,ab.	23637
	12	(unit cost or unit-cost or unit-costs or unit costs or drug cost or drug costs or hospital costs or health-care costs or health care cost or medical cost or medical costs).ti,ab.	43952
Final	13	4 and 9 and 20	37

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

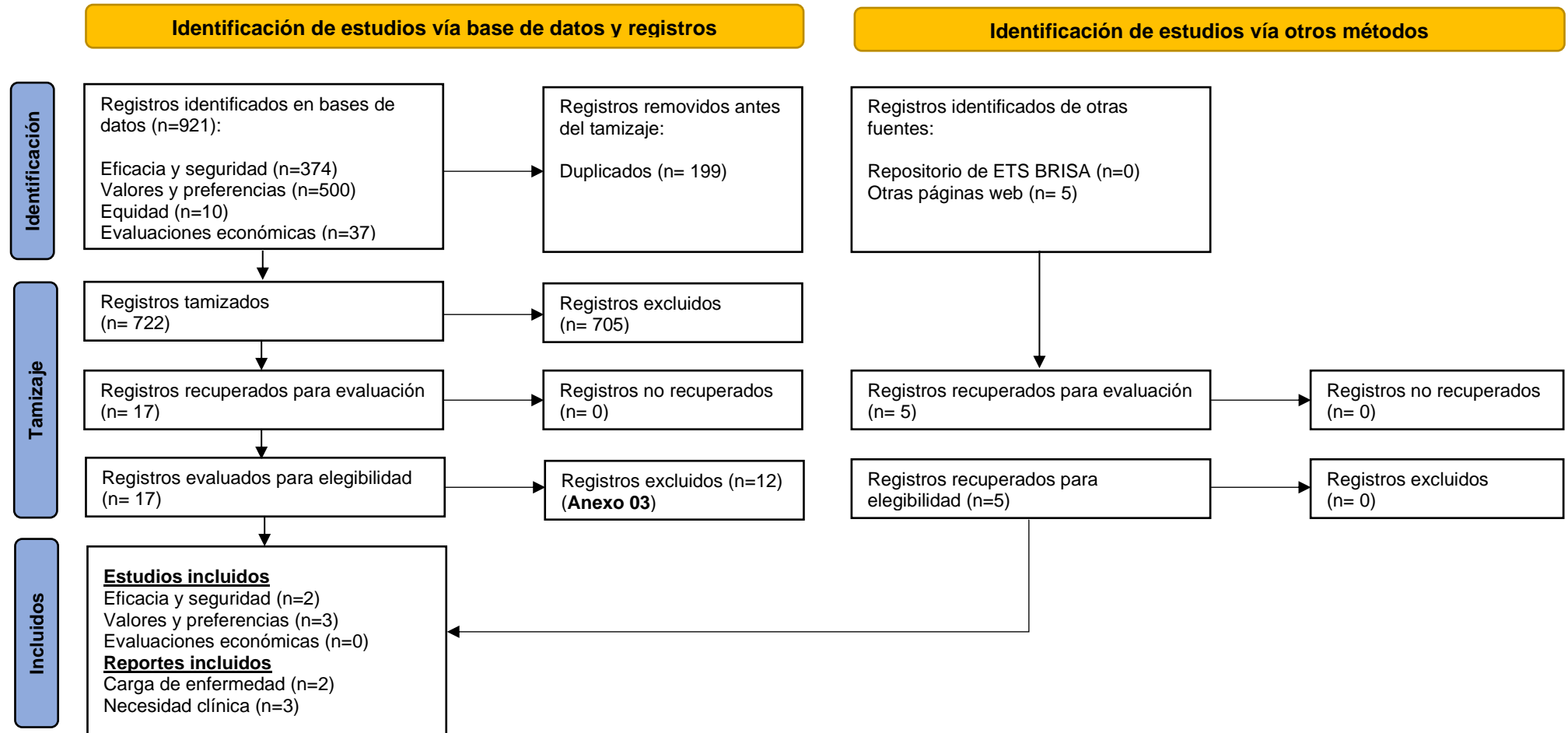
Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		Ovid	
Fecha de búsqueda		29 de mayo de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		1946 hasta 28 de mayo de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("breast cancer".ti or exp Breast Neoplasms/) and ("human epidermal growth factor receptor 2-positive" or HER2*).ti,ab.	26792
Intervención	2	(Trastuzumab-deruxtecan or 'Trastuzumab deruxtecan' or 'T-DXd' or Enhertu).ti,ab.	620
Equidad	3	Residence Characteristics/ or Environment design/ or exp Marital status/ or neighbo?rhood*.mp. or residential environment*.mp. or rural*.mp. or inner?city.mp. or housing instability.mp. or housing insecurity.mp. or housing strain.mp. or housing security.mp. or mortgage problems.mp. or foreclosure.mp. or eviction*.mp. or housing loss.mp. or home repossession*.mp. or home ownership.mp. or (repossess* adj3 hous*).mp. or (repossess* adj3 propert*).mp. or mortgage delinquency.mp. or mortgage arrears.mp. or mortgage debt*.mp. or overcrowding.mp. or (living adj1 (outside or inside or near* or adjacent)).mp. or (household adj2 size).mp. or (marital status or marriage status).mp. or (widow* or cohabit* or divorce* or single parent* or live* alone).mp.	376048
	4	Cultural Deprivation/ or Acculturation/ or Culture/ or Cross-Cultural Comparison/ or Cultural Characteristics/ or Cultural Diversity/ or Language/ or "Transients and Migrants"/ or exp "Emigrants and Immigrants"/ or Minority groups/ or Minority health/ or Prejudice/ or Racism/ or Xenophobia/ or Social Discrimination/ or exp Race Relations/ or exp Ethnic Groups/ or exp Continental Population Groups/ or Refugees/ or minorit*.mp. or migration background.mp. or racial.mp. or racism.mp. or ethnology.mp. or race.mp. or ethnic*.mp. or non?English.mp. or language other than.mp. or latino*.mp. or latina*.mp. or hispanic*.mp. or whites.mp. or caucasian*.mp. or non?white.mp. or Torres Strait Islander.mp. or aboriginal.mp. or native american.mp. or inuit.mp. or eskimo.mp. or first nation*.mp. or indigenous.mp. or english as a second language.mp. or foreign language.mp.	867897
	5	Occupations/ or Unemployment/ or occupations.mp. or unemployment.mp. or exp Gender Identity/ or Women's Health/ or gender differences.mp. or (sex disparit* or sex difference?).mp. or gender identity.mp. or sex role.mp. or wom#n* role?.mp. or m#n* role?.mp. or gender* role?.mp. or servicewomen.mp. or Sex factors/ or exp Educational status/ or Education/ or Schooling.mp. or educational status.mp. or (education* adj2 level?).mp. or ((higher or better or worse or less) adj educated).mp. or ((higher or better or worse or less) adj level? of education).mp. or religion/ or religi*.mp.	678658
	6	Social Stigma/ or social capital/ or Social Control, Informal/ or exp Social Support/ or exp Social Environment/ or Trust/ or Social conditions/ or Social isolation/ or Social marginalization/ or Anomie/ or social participation/ or social exclusion.mp. or (social adj (capital or cohes* or organis* or organiz*).mp. or (community adj3 (cohes* or participa*).mp. or ((neighbourhood or neighborhood) adj cohes*).mp. or	358501



		social relationships.mp. or social network*.mp. or collective efficacy.mp. or civil society.mp. or informal social control.mp. or neighbo*rhood disorder.mp. or social disorgani?ation.mp. or anomie.mp. or social support.mp. or social participation.mp. or trust.mp. or emotional support.mp. or psychosocial support.mp. or community capital.mp. or neighbo*rhood cohesion.mp. or social influence.mp. or (soci*context* or soci*-context*).mp.	
	7	Health Status Disparities/ or Health Services Accessibility/ or Health Equity/ or health*care.mp. or disparit*.mp. or health care disparit*.mp. or health status disparit*.mp. or health disparit*.mp. or health inequalit*.mp. or health inequit*.mp. or medically underserved.mp.	605743
	8	or/10-14	2399826
Final	9	4 and 9 and 15	10

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE EVIDENCIA



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Martin et al. (16)	Revisión narrativa
2	Ma et al. (40)	Revisión sistemática. No incluye estudios elegibles adicionales
3	Michelon et al. (41)	Revisión sistemática. No incluye estudios elegibles adicionales
4	Dowling et al. (17)	Revisión sistemática. No incluye estudios elegibles adicionales
5	Warrior et al.	Revisión sistemática. No incluye estudios elegibles adicionales
6	Wang et al. (42)	Revisión sistemática. No incluye estudios elegibles adicionales
7	Houten et al. (43)	No evalúa el comparador de interés.
8	Nie & Blair (44)	Revisión narrativa
9	Werter et al. (45)	Revisión sistemática. No incluye estudios elegibles adicionales
10	Nguyen et al. (46)	Revisión sistemática. No incluye estudios elegibles adicionales
11	Meric-Bernstam et al. (47)	No incluye pacientes con cáncer de mama
12	Zheng et al. (48)	Revisión sistemática. No incluye estudios elegibles adicionales

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 evaluado: Sobrevida global		
Referencia bibliográfica: André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10390):1773-85.		
Dimensión evaluada	Valoración	Justificación
Generación de la secuencia	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante un sistema interactivo basado en la web
Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo	La aleatorización fue realizada por un bioestadístico independiente al estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo	Los pacientes y personal del estudio no estuvieron cegados. El conocimiento de las asignaciones pudo incrementar el riesgo de tratamientos diferenciados (según decisión del médico, los participantes podían ser retirados del estudio o interrumpir alguno de los tratamientos administrados en el grupo control).
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo	Estudio de etiqueta abierta. A pesar de ello, no se consideró que pudiera generar un sesgo debido a que se trató de una desenlace evaluado de manera objetiva.
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo	El estudio realizó sus análisis por intención de tratar.
Notificación selectiva de los resultados	Alto riesgo	El tiempo planificado para el análisis final fue modificado debido a que la tasa de eventos fue menor al esperado.
Otras fuentes de sesgo	Alto riesgo	Los financiadores del estudio participaron del diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, así como de la redacción del informe.

Desenlace evaluado: Calidad de vida		
Referencia bibliográfica: Fehm T, Cottone F, Dunton K, André F, Krop I, Park YH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2024;25(5):614-25.		
Dimensión evaluada	Valoración	Justificación
Generación de la secuencia	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante un sistema interactivo basado en la web
Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo	La aleatorización fue realizada por un bioestadístico independiente al estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo	Estudio de etiqueta abierta. La falta de cegamiento de los participantes puede influir en el reporte de resultados informados por los pacientes.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo	Estudio de etiqueta abierta. La falta de cegamiento de los evaluadores incrementa la probabilidad de interpretaciones sesgadas por parte de los evaluadores de resultados.
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo	El estudio realizó sus análisis por intención de tratar.
Notificación selectiva de los resultados	Alto riesgo	El tiempo planificado para el análisis final fue modificado debido a que la tasa de eventos fue menor al esperado.
Otras fuentes de sesgo	Alto riesgo	Los financiadores del estudio participaron del diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, así como de la redacción del informe.

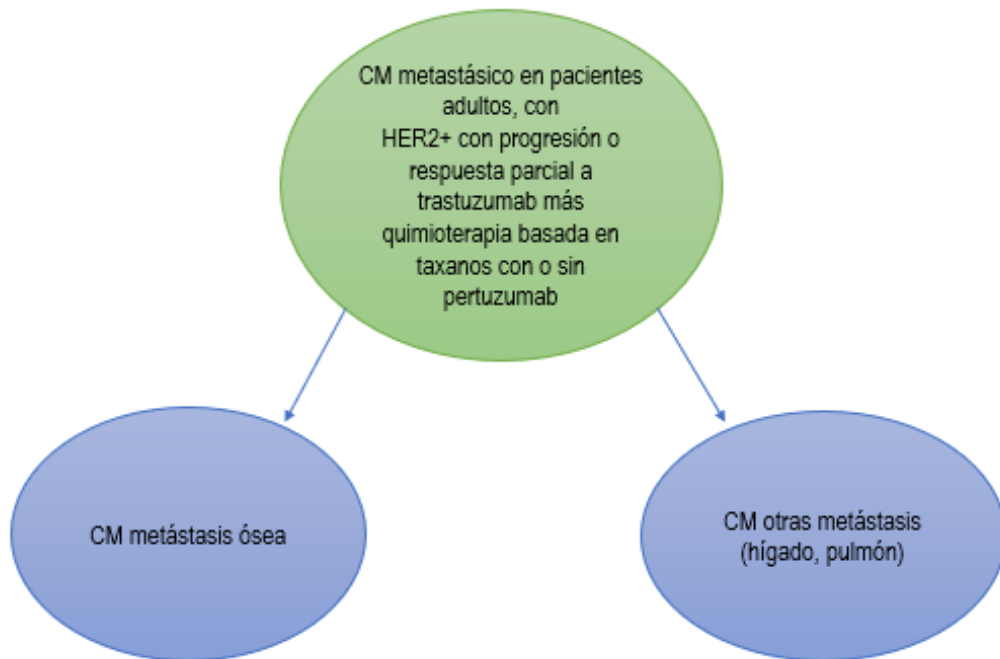
Desenlace evaluado: Eventos adversos serios		
Referencia bibliográfica: André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10390):1773-85.		
Dimensión evaluada	Valoración	Justificación
Generación de la secuencia	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante un sistema interactivo basado en la web
Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo	La aleatorización fue realizada por un bioestadístico independiente al estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo	Estudio de etiqueta abierta. La falta de cegamiento de los participantes puede influir en el reporte de resultados informados por los pacientes.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo	Estudio de etiqueta abierta. La falta de cegamiento de los evaluadores incrementa la probabilidad de interpretaciones sesgadas por parte de los evaluadores de resultados.
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo	El estudio realizó sus análisis por intención de tratar.
Notificación selectiva de los resultados	Alto riesgo	El tiempo planificado para el análisis final fue modificado debido a que la tasa de eventos fue menor al esperado.
Otras fuentes de sesgo	Alto riesgo	Los financiadores del estudio participaron del diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, así como de la redacción del informe.

<p>Desenlace evaluado: Discontinuación de tratamiento por eventos adversos</p> <p>Referencia bibliográfica: André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10390):1773-85.</p>		
Dimensión evaluada	Valoración	Justificación
Generación de la secuencia	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante un sistema interactivo basado en la web
Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo	La aleatorización fue realizada por un bioestadístico independiente al estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo	Estudio de etiqueta abierta. La falta de cegamiento de los participantes puede influir en el reporte de resultados informados por los pacientes.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo	Estudio de etiqueta abierta. La falta de cegamiento de los evaluadores incrementa la probabilidad de interpretaciones sesgadas por parte de los evaluadores de resultados.
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo	El estudio realizó sus análisis por intención de tratar.
Notificación selectiva de los resultados	Alto riesgo	El tiempo planificado para el análisis final fue modificado debido a que la tasa de eventos fue menor al esperado.
Otras fuentes de sesgo	Alto riesgo	Los financiadores del estudio participaron del diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, así como de la redacción del informe.

Desenlace evaluado: Eventos adversos grado 3-4 Referencia bibliográfica: André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10390):1773-85.		
Dimensión evaluada	Valoración	Justificación
Generación de la secuencia	Bajo riesgo	Los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante un sistema interactivo basado en la web
Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo	La aleatorización fue realizada por un bioestadístico independiente al estudio.
Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo	Estudio de etiqueta abierta. La falta de cegamiento de los participantes puede influir en el reporte de resultados informados por los pacientes.
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Alto riesgo	Estudio de etiqueta abierta. La falta de cegamiento de los evaluadores incrementa la probabilidad de interpretaciones sesgadas por parte de los evaluadores de resultados.
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo	El estudio realizó sus análisis por intención de tratar.
Notificación selectiva de los resultados	Alto riesgo	El tiempo planificado para el análisis final fue modificado debido a que la tasa de eventos fue menor al esperado.
Otras fuentes de sesgo	Alto riesgo	Los financiadores del estudio participaron del diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, así como de la redacción del informe.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

Esquema: Trastuzumab deruxtecán

PATOLOGÍA: Cáncer de Mama HER2+ Metástasis Ósea con Intervención					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO: Trastuzumab deruxtecán					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99281	ATENCION DE EMERGENCIA PRIORIDAD IV	18	100%	10.00	180.00
36592	CANALIZACIÓN DE VIA PERIFERICA	18	100%	10.00	180.00
96365	INFUSION CORTA	18	100%	69.55	1,251.85
86300	INMUNOENSAYO CUANTITATIVO PARA ANTÍGENO TUMORAL CA 15-3 (27.29)	18	100%	79.49	1,430.89
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	18	100%	27.00	486.00
82570	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	18	100%	8.00	144.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	18	100%	9.00	162.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	18.00	324.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	11.00	198.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	18.00	324.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	23.00	414.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	11.00	198.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	19.00	342.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	5	100%	51.00	255.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	241.33	1,206.66
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	277.30	1,386.50
72193	TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA, PELVIS; CON CONTRASTE	5	100%	250.53	1,252.66
77301	PLAN DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA	5	5%	487.00	121.75
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	5%	85.00	21.25
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02
36430	TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR, PLASMA, GLOBULOS ROJOS, PLAQUETAS, CRIOPRECIPITADO O PROC.AFERESIS.	5	0.99%	14.00	0.69
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	0.99%	85.00	4.21
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	17	1.49%	85.00	21.53
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	1.24%	85.00	3.16
87040	HEMOCULTIVO	1	1.49%	33.00	0.49
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	1.49%	241.33	3.60
94750	VOLUMENES PULMONARES (ESTUDIO DE TOLERANCIA PULMONAR)	1	1.49%	170.00	2.53
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	10	1.49%	85.00	12.67
99254	INTERCONSULTA ESPECIALIZADA EN HOSPITALIZACIÓN	20	2.48%	32.00	15.87
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	20	2.48%	85.00	42.16
94003	ASISTENCIA Y MANEJO DE VENTILACIÓN, INICIO DE VENTILADORES DE PRESIÓN O DE VOLUMEN PREDEFINIDOS PARA RESPIRACIÓN ASISTIDA O CONTROLADA	20	2.48%	156.00	77.38
Subtotal					10,868.87

Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentr.	Forma farmacéutica	Present.	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
00859	TRASTUZUMAB DERUXTECAN	100mg	INY		56	100%	4500.00	252,000.00
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	31	100%	0.01	0.31
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB	-	10	5%	0.80	0.40
06600	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO	4mg	INY	-	12	20%	8.81	21.14
42629	CALCIO CARBONATO + VITAMINA D	500mg / 400UI	TAB	-	365	20%	1.13	82.49
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB	-	17	1.49%	0.04	0.01
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB	-	6	1.24%	0.01	0.00
05443	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	4g+500mg	INY	-	40	1.49%	5.80	3.46
05590	PREDNISONA	50mg	TAB	-	24	2.48%	0.01	0.01
02381	CODEÍNA FOSFATO	30mg/mL	INY	2mL	40	2.48%	1.30	1.29
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB	-	15	72.28%	0.01	0.11
Subtotal								252,109.22
Total								262,978.08

PATOLOGÍA: Cáncer de Mama HER2+ Otras metástasis con Intervención					
ESQUEMA DE MANEJO CLÍNICO: Trastuzumab deruxtecán					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99281	ATENCION DE EMERGENCIA PRIORIDAD IV	18	100%	10.00	180.00
36592	CANALIZACIÓN DE VIA PERIFERICA	18	100%	10.00	180.00
96365	INFUSION CORTA	18	100%	69.55	1,251.85
86300	INMUNOENSAYO CUANTITATIVO PARA ANTÍGENO TUMORAL CA 15-3 (27.29)	18	100%	79.49	1,430.89
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	18	100%	27.00	486.00
82570	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	18	100%	8.00	144.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	18	100%	9.00	162.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	18.00	324.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	11.00	198.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	18.00	324.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	23.00	414.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	11.00	198.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	19.00	342.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	5	100%	51.00	255.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	241.33	1,206.66
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	277.30	1,386.50
72193	TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA, PELVIS; CON CONTRASTE	5	100%	250.53	1,252.66
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02
36430	TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR, PLASMA, GLOBULOS ROJOS, PLAQUETAS, CRIOPRECIPITADO O PROC.AFERESIS.	5	0.99%	14.00	0.69

99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	0.99%	85.00	4.21			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	17	1.49%	85.00	21.53			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	1.24%	85.00	3.16			
87040	HEMOCULTIVO	1	1.49%	33.00	0.49			
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	1.49%	241.33	3.60			
94750	VOLUMENES PULMONARES (ESTUDIO DE TOLERANCIA PULMONAR)	1	1.49%	170.00	2.53			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	10	1.49%	85.00	12.67			
99254	INTERCONSULTA ESPECIALIZADA EN HOSPITALIZACIÓN	20	2.48%	32.00	15.87			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	20	2.48%	85.00	42.16			
94003	ASISTENCIA Y MANEJO DE VENTILACIÓN, INICIO DE VENTILADORES DE PRESIÓN O DE VOLUMEN PREDEFINIDOS PARA RESPIRACIÓN ASISTIDA O CONTROLADA	20	2.48%	156.00	77.38			
Subtotal					10,725.87			
Medicamentos								
Código SIMED	Principio activo	Concentr.	Forma farmacéutica	Present.	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
00859	TRASTUZUMAB DERUXTECAN	100mg	INY		56	100%	4500.00	252,000.00
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	31	100%	0.01	0.31
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB	-	17	1.49%	0.04	0.01
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB	-	6	1.24%	0.01	0.00
05443	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	4g+500mg	INY	-	40	1.49%	5.80	3.46
05590	PREDNISONA	50mg	TAB	-	24	2.48%	0.01	0.01
02381	CODEÍNA FOSFATO	30mg/mL	INY	2mL	40	2.48%	1.30	1.29
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB	-	15	72.28%	0.01	0.11
Subtotal								252,005.18
Total								262,731.05

Esquema: Trastuzumab más capecitabina

PATOLOGÍA: Cáncer de Mama HER2+ Metástasis Ósea con Comparador					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO: Trastuzumab más capecitabina					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99281	ATENCION DE EMERGENCIA PRIORIDAD IV	18	100%	10.00	180.00
36592	CANALIZACIÓN DE VIA PERIFERICA	18	100%	10.00	180.00
96365	INFUSION CORTA	18	100%	69.55	1,251.85
86300	INMUNOENSAYO CUANTITATIVO PARA ANTÍGENO TUMORAL CA 15-3 (27.29)	18	100%	79.49	1,430.89
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	18	100%	27.00	486.00
82570	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	18	100%	8.00	144.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	18	100%	9.00	162.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	18.00	324.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	11.00	198.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	18.00	324.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	23.00	414.00



84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00			
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	11.00	198.00			
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	19.00	342.00			
93307	ECOCARDIOGRAFIA	5	100%	51.00	255.00			
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	241.33	1,206.66			
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	277.30	1,386.50			
72193	TOMOGRFIA AXIAL COMPUTARIZADA, PELVIS; CON CONTRASTE	5	100%	250.53	1,252.66			
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02			
77301	PLAN DE RADIOTERAPIA DE INTENSIDAD MODULADA	5	5%	487.00	121.75			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	5%	85.00	21.25			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	17	2.30%	85.00	33.24			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	2.30%	85.00	5.87			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3.45%	85.00	14.66			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3.45%	85.00	14.66			
Subtotal					10,610.00			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentr.	Forma farmacéutica	Present.	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
17689	TRASTUZUMAB	21mg/mL	INY	20mL	15.00	100%	462.00	6,930.00
01513	CAPECITABINA	500mg	TAB	-	1975	100%	0.01	19.75
05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	31	100%	0.01	0.31
04905	MORFINA SULFATO	30mg	TAB	-	10	5%	0.80	0.40
06600	ÁCIDO ZOLEDRÓNICO	4mg	INY	-	12	20%	8.81	21.14
42629	CALCIO CARBONATO + VITAMINA D	500mg / 400UI	TAB	-	365	20%	1.13	82.49
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB	-	17	2.30%	0.04	0.02
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB	-	6	2.30%	0.01	0.00
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB	-	15	3.45%	0.10	0.05
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB	-	15	3.45%	0.01	0.01
03215	ESCOPOLAMINA N-BUTILBROMURO	10mg	TAB	-	50	3.45%	0.01	0.02
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB	-	15	37.93%	0.10	0.57
00670	AMITRIPTILINA CLORHIDRATO	25mg	TAB	-	225	55.17%	0.01	1.24
03718	GABAPENTINA	300mg	TAB	-	267	55.17%	0.08	11.78
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	1	55.17%	1.25	0.69
Subtotal								7,068.47
Total								17,821.47

PATOLOGÍA: Cáncer de Mama HER2+ Otras metástasis con Comparador					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO: Trastuzumab más capecitabina					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99281	ATENCION DE EMERGENCIA PRIORIDAD IV	18	100%	10.00	180.00
36592	CANALIZACIÓN DE VIA PERIFERICA	18	100%	10.00	180.00
96365	INFUSION CORTA	18	100%	69.55	1,251.85



86300	INMUNOENSAYO CUANTITATIVO PARA ANTÍGENO TUMORAL CA 15-3 (27.29)	18	100%	79.49	1,430.89			
85027	HEMOGRAMA COMPLETO	18	100%	27.00	486.00			
82570	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	18	100%	8.00	144.00			
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	18	100%	9.00	162.00			
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	18.00	324.00			
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	11.00	198.00			
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	18.00	324.00			
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	23.00	414.00			
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00			
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	11.00	198.00			
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	19.00	342.00			
93307	ECOCARDIOGRAFIA	5	100%	51.00	255.00			
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	241.33	1,206.66			
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	277.30	1,386.50			
72193	TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA, PELVIS; CON CONTRASTE	5	100%	250.53	1,252.66			
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	608.02	608.02			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	17	2.30%	85.00	33.24			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	2.30%	85.00	5.87			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3.45%	85.00	14.66			
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3.45%	85.00	14.66			
Subtotal					10,610.00			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentr.	Forma farmacéutica	Present.	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
17689	TRASTUZUMAB	21mg/mL	INY	20mL	15	100%	462.00	6,930.00
01513	CAPECITABINA	500mg	TAB	-	1975	100%	0.01	19.75
05873	SODIO CLORURO	0.009	INY	1L	31	100%	0.01	0.31
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB	-	17	2.30%	0.04	0.02
02657	DEXAMETASONA	4mg	TAB	-	6	2.30%	0.01	0.00
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB	-	15	3.45%	0.10	0.05
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB	-	15	3.45%	0.01	0.01
03215	ESCOPOLAMINA N-BUTILBROMURO	10mg	TAB	-	50	3.45%	0.01	0.02
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB	-	15	37.93%	0.10	0.57
00670	AMITRIPTILINA CLORHIDRATO	25mg	TAB	-	225	55.17%	0.01	1.24
03718	GABAPENTINA	300mg	TAB	-	267	55.17%	0.08	11.78
01203	BETAMETASONA	50mg/100g	CREMA	15g	1	55.17%	1.25	0.69
Subtotal								6,964.44
Total								17,574.44

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

N.º	Nombres y Apellidos	Profesión/Experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Adolfo ARAMBURU LA TORRE	Nutricionista, Mg. en Salud Pública	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Stefanny María HUAMÁN CAMACHO	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	John VALENTIN BEJARANO	Médico oncólogo	IREN CENTRO	Integrante del Grupo de Trabajo
4	Jorge ZEGARRA	Médico oncólogo	IREN CENTRO	Integrante del Grupo de Trabajo
5	Javier SOSA CABEZAS	Químico Farmacéutico	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
6	Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Médico, Especialista de Gestión en Salud	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo
7	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Verónica PERALTA AGUILAR	Médico, Especialista de Gestión en Salud	IAFAS – EsSalud	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Vladimir Vifaliabeth FLORES BENITES	Médico, Especialista de Gestión en Salud	IAFAS - FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

Se presenta el análisis 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
Adolfo ARAMBURU LA TORRE	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefanny María HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
John VALENTIN BEJARANO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jorge ZEGARRA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Javier SOSA CABEZAS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alida PALACIOS ENRÍQUEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Verónica PERALTA AGUILAR	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Vladimir Vifaliabeth FLORES BENITES	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 T-DXd en lugar de trastuzumab más quimioterapia para el tratamiento de adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab?

Población:	Adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab
Intervención:	Trastuzumab deruxtecán (T-DXd)
Comparador:	Trastuzumab más capecitabina
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (crítico) • Calidad de vida (crítico) • Eventos adversos serios (crítico) • Discontinuación de tratamiento por eventos adversos (importante) • Eventos adversos de grado 3 a 4 (importante)
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:

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - Existe alternativa - No existe alternativa (necesidad no cubierta)	La GPC de ESMO establece que se puede usar trastuzumab más allá de la progresión cuando otras alternativas anti-HER2 no están disponibles, mientras que NCCN incluye a trastuzumab con capecitabina como una opción de tratamiento. Ambos medicamentos están incluidos en PNUME.	
Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? - Trivial - Pequeño	Sobrevida global Con un seguimiento de hasta 46 meses, T-DXd redujo en un 11.9% (IC 95%: -4.6% a -18.4%) el número de muertes comparado con trastuzumab más capecitabina. Efecto deseable: Moderado	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Moderado</u> - Grande - Varía - No sé 		
<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 Con un seguimiento de hasta 46 meses, T-DXd no produjo diferencias significativas en el número de pacientes que sufren algún eventos adverso serio.</p>	<p>Debido a que la certeza de evidencia fue muy baja no se pudo establecer una magnitud del efecto</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 	<p>La certeza global de la evidencia fue calificada como muy baja por ser la certeza más baja entre los desenlaces críticos evaluados.</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 - <u>Probablemente favorece a la intervención</u> - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 	<p>Considerando que los efectos deseables (beneficios) fueron considerados como moderados, y los efectos indeseables (daños) como “No sé” con una certeza global de evidencia muy baja, el grupo de trabajo decidió por mayoría que el balance de efectos entre los beneficios y daños probablemente favorece a la intervención.</p>	-
<p>Nivel de innovación - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora</p>	<p>Según el manual metodológico que norma la elaboración de ETS-EMC, para considerar a una tecnología como innovadora se requiere evidencia con certeza al menos moderada. Como la certeza general de la evidencia fue considerada muy</p>	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	baja, corresponde declarar que la tecnología sanitaria no es innovadora.	
<p>Equidad <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 - <u>Aumentada</u> - Varía - No lo sé 	<p>No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de T-DXd en la equidad en salud. Durante la deliberación, se indicó que los pacientes tratados con trastuzumab más capecitabina deben consumir en su hogar alrededor de siete tabletas diarias de capecitabina de manera fraccionada durante 14 días y luego interrumpir el tratamiento por una semana, siendo difícil de cumplir en personas pobres y con menor nivel educativo. Por lo tanto, T-DXd, que se aplica únicamente cada tres semanas en el entorno hospitalario, significaría un beneficio para estos pacientes y, por tanto, aumentaría la equidad en salud.</p>	
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Costos extensos</u> - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de costos mostró que el uso de T-DXd genera un incremento en los costos de S/. 245,156.61 al año por cada paciente tratado. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo concluyó que el uso de T-DXd genera costos extensos.</p>	
<p>Costo-efectividad <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 - Probablemente favorece a la intervención - Varía - <u>Ningún estudio incluido</u> 	<p>No se identificaron estudios que cumplieran los criterios de elegibilidad para la presente ETS-EMC.</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN A FAVOR
Se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab, el grupo de trabajo recomienda el uso de trastuzumab deruxtecán (recomendación a favor basada en una certeza general de la evidencia muy baja).

Comentario: Esta recomendación solo aplica a personas con estado funcional ECOG 0-1 y no aplica a personas con metástasis cerebrales activas.

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 probablemente favorece a T-DXd	Considerando que los efectos deseables (beneficios) fueron considerados como moderados, y los efectos indeseables (daños) como “se desconoce” con una certeza global de evidencia muy baja, el grupo de trabajo decidió por mayoría que el balance de efectos entre los beneficios y daños probablemente favorece a la intervención.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	Entre los desenlaces críticos, la sobrevida global obtuvo una certeza de evidencia baja, mientras que el desenlace crítico de eventos adversos serios obtuvo una certeza de evidencia muy baja. La certeza global de la evidencia fue calificada como muy baja por ser la certeza más baja entre los desenlaces críticos evaluados.
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. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se identificaron estudios que cumplieran los criterios de elegibilidad para la presente ETS-EMC.