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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N°05-2024

Marzo, 2024

Trastuzumab Emtansina (TDM-1) para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, que no alcanzaron respuesta patológica completa (pCR) después de neoadyuvancia con quimioterapia asociada a trastuzumab

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

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

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

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Responsable
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

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

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro (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 científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluación 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

Naysha Yamilet Becerra Chauca. 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.

Econ. Jhoselyn Cavero O'Higgins. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Revisores

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

Karen Huamán Sánchez. 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 Emtansina (TDM-1) para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, que no alcanzaron respuesta patológica completa (pCR) después de neoadyuvancia con quimioterapia asociada a trastuzumab**. Elaborado por Naysha Becerra y Jhoselyn Cavero O'Higgins. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, marzo de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº05-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS 7
MENSAJES CLAVE 9
RESUMEN EJECUTIVO 11
I INTRODUCCIÓN 18
I.1 Cuadro clínico 18
I.2 Tecnología sanitaria 20
I.3 Justificación de la evaluación 22
II OBJETIVOS 22
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC 22
III.1 Formulación de pregunta PICO 22
III.2 Graduación de los desenlaces 24
IV METODOLOGÍA 25
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) 25
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 28
IV.3 Recursos necesarios (Costos) 29
IV.4 Costo-efectividad 31
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. 32
V RESULTADOS 33
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD 33
V.2 NECESIDAD CLÍNICA 33
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 34
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA 45
V.5 BALANCE DE EFECTOS 45
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN 51
V.7 EQUIDAD 51
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) 52
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD 54
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS 56
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 56
VIII CONCLUSIONES 58
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC 60
X DECLARACIÓN DE INTERESES 61

XI FINANCIAMIENTO 61
XII REFERENCIAS 61
XIII ANEXOS 64

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Disability Adjusted Life Years
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group
EITS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decisión / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER-2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
INEN	Instituto Nacional 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
RS	Revisión sistemática

TS	Tecnología Sanitaria
TDM-1	Trastuzumab emtansina
UIT	Unidad Impositiva Tributaria
YLD	Years of healthy Life lost due to Disability
YLL	Years of Life Lost due to premature mortality

MENSAJES CLAVE

- Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro mediante Oficio N°1412-2023/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG.

- En el 2020, hubo 2, 261,419 nuevos casos de cáncer de mama a nivel mundial, con 684,996 muertes. En Perú, se registraron 6,860 nuevos casos y 1,824 muertes. Dos marcadores moleculares importantes para este cáncer son el receptor de estrógeno (ER) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER2), presentes en el 70% y el 20% de los casos respectivamente, lo que sugiere la utilidad de terapias dirigidas a HER2.

- Trastuzumab emtansina (TDM-1) o Kadcyla es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2, que une trastuzumab con un inhibidor de microtúbulos, emtansina (DM1). Tanto trastuzumab como T-DM1 inhiben la señalización del receptor HER2, regulan la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos e inhiben la eliminación del dominio extracelular de HER-2 aunque los efectos antitumorales de la T-DM1 son más pronunciados que los del trastuzumab.

- La pregunta PICO fue la siguiente, **P:** Paciente con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (Estadío clínico IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC), que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa; **I:** Trastuzumab Emtansina + Radioterapia; **C:** Trastuzumab + Radioterapia; **O:** Sobrevida global, Calidad de vida, Eventos adversos serios.

- Los resultados sobre eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab procedieron de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase 3 con un total de 1486 participantes.

- Trastuzumab emtansina, en comparación con trastuzumab, podría ser que tenga un impacto trivial o no impacto en reducción de la mortalidad a tres años (certeza de evidencia muy baja), y en la calidad de vida a un año (certeza de evidencia muy baja). Sobre la seguridad, a 64 meses de seguimiento, podría aumentar el porcentaje de eventos adversos serios en una magnitud pequeña, aunque la evidencia es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). En base a umbrales clínicos previamente establecidos y la certeza de evidencia para cada desenlace, el grupo de trabajo consideró que la magnitud de los beneficios fue trivial y la magnitud de los daños fue pequeña. Debido a

que la certeza global de la evidencia fue muy baja, se concluyó que el balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece ni a la intervención ni al comparador.

- El grupo de trabajo consideró que existe una necesidad clínica insatisfecha; sin embargo, la incorporación de trastuzumab emtansina produce efectos deseables triviales e indeseables pequeños, por lo que el balance no favorece ni a la intervención ni a la comparación. Adicionalmente, no es una tecnología innovadora, sus costos extensos y se desconoce el impacto en equidad y en costo efectividad.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab como tratamiento para pacientes cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (Estadío clínico IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC), que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer de mama es el crecimiento desregulado de células en cualquier componente de la mama, aunque generalmente ocurre en los lóbulos. En el Perú, en el 2020 se reportaron 6 860 casos nuevos, ocupando el 1º lugar con el 18.5% entre los cánceres que atacan a las mujeres, y se 1 824 muertes por cáncer de mama ocupando el 3º lugar con el 9.8% de muertes por tipo de cáncer.

Se han identificado dos marcadores moleculares principales, el receptor de estrógeno (ER) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER2), siendo el tratamiento dirigido a estos marcadores una parte fundamental del manejo del cáncer de mama no metastásico. En pacientes con sobreexpresión de HER2 que no alcanzan respuesta patológica completa después de quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab, se ha propuesto el uso de trastuzumab-emtansina como terapia alternativa.

Tecnología sanitaria

Trastuzumab emtansina (TDM-1) o Kadcyla es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2, que une trastuzumab con un inhibidor de microtúbulos, emtansina. Tanto trastuzumab como T-DM1 inhiben la señalización del receptor HER2, regulan la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos e inhiben la eliminación del dominio extracelular de HER-2 aunque los efectos antitumorales de la T-DM1 son más pronunciados que los del trastuzumab Actualmente, trastuzumab emtansina no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realizó a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Centro mediante Oficio N°1412-2023/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en razón de la Decimoquinta disposición complementaria final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremos N°004-2022-SA.

OBJETIVOS

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

balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de trastuzumab emtansina para pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo y localmente avanzado que no presenten respuesta patológica completa, es decir con enfermedad residual, después de terapia neoadyuvante asociada a trastuzumab.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, que no alcanzaron respuesta patológica completa (pCR) después de neoadyuvancia con quimioterapia asociada a trastuzumab.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre trastuzumab emtansina 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 se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se entrevistó a un paciente con la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL), y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 25 de enero de 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por dos revisores y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evalúo el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo

ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos absolutos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, previo a la formulación de recomendaciones, el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico a partir de diferencias mínimas importantes reportadas en la literatura y la opinión de expertos. Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande.

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

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

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

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

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 12 de febrero de 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. Se definieron 6 variantes clínicas basadas en el tipo de MM, la presencia, y lugar de metástasis.

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (EITS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 12 de febrero de 2024.

Elaboración de la recomendación

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

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO fue la siguiente, **P:** Paciente con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (Estadío clínico IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC), que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa; **I:** Trastuzumab Emtansina + Radioterapia; **C:** Trastuzumab + Radioterapia; **O:** Sobrevida global, Calidad de vida, Eventos adversos serios.

Necesidad clínica: No se cuenta con una alternativa de tratamiento en el PNUME. Si bien se dispone de trastuzumab y quimioterapia, estos no son medicamentos considerados suficientes para esta población en la que la administración de trastuzumab en neoadyuvancia no logro respuesta patológica completa.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de trastuzumab procede del ECA denominado KATHERINE. Se encontró que brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab, podría tener un efecto trivial o no efecto en mortalidad a tres años de seguimiento (diferencia absoluta del riesgo de – 2.2% [IC 95%: -3.9% a +0.4%]. Es decir, 22 muertes menos por cada 1000 personas [de -39 a +4]. Certeza de evidencia muy baja), pero la evidencia es muy incierta. Asimismo, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la calidad de vida a un año, podría tener un efecto trivial o no efecto en la valoración global de calidad de vida (DM -0.4), en funcionamiento físico (DM -1.9), funcionamiento cognitivo (DM -2) y funcionamiento social (DM -2.1) (Certeza de evidencia muy baja).

En cuanto a efectos indeseables, brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab, podría ser que resulte en un pequeño incremento en el riesgo de eventos adversos serios a 64 meses de seguimiento (diferencia absoluta de riesgos de +4.7% [IC 95%: -1.3% a +9.3%]. Es decir, 47 casos más de eventos adversos serios por cada 1000 [+13 a +93]. Certeza de evidencia muy baja).

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios fueron catalogados como triviales y los daños como pequeños y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo, por mayoría consensuó que el balance de efectos no favorece ni a la intervención ni al comparador.

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. Por ende, el grupo de trabajo no consideró a trastuzumab emtansina como una tecnología sanitaria innovadora.

Equidad: trastuzumab emtansina y trastuzumab se dan en la misma frecuencia y bajo la misma forma de administración. Asimismo, la frecuencia del monitoreo de efectos adversos es similar. Por ende, el tratamiento en evaluación, trastuzumab emtansina, no produciría un

impacto sustancia en la accesibilidad al tratamiento. Sin embargo, el grupo de trabajo tomó en consideración que esta información d no proviene de un estudio. Por lo tanto, el equipo de trabajo valoró por mayoría que el impacto en la equidad en salud de trastuzumab es desconocido.

Recursos necesarios (costos): Trastuzumab emtansina es considerado un producto farmacéutico de alto costo. El estudio de costo reportó que el uso de trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa genera un incremento anual en los costos por paciente de 175,827.17 soles. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que trastuzumab emtansina genera costos extensos.

Costo-efectividad: Un estudio de costo utilidad regional (CONITEC - Brasil) concluyó que trastuzumab emtansina no es costo-efectivo, en comparación con trastuzumab en población con estadio III. Sin embargo, el grupo de trabajo consideró que este estudio no representaba la realidad peruana, por lo que consideraron que ningún estudio había sido incluido.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (Estadio IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC), que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, el grupo de trabajo no recomienda el uso de trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab **(recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja)**.

Comentarios:

Esta recomendación se dio por mayoría. Cuatro de los cinco miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sin embargo, una de ellas, la representante del RON señaló que dicho juicio es en base a la evidencia presentada, pero que ella considera que se debió tomar en cuenta el desenlace de sobrevida libre de enfermedad. Por otro lado, el representante de la IPRESS solicitante votó por que se recomiende la TS señalando que no se tomó en cuenta el desenlace sobrevida libre de enfermedad y los resultados más actuales del ensayo clínico KATHERINE publicados en una conferencia reciente. Se le mencionó que el desenlace de sobrevida libre de enfermedad es un desenlace intermedio

que debía ser adecuadamente validado para ser un subrogado de sobrevida global y no se halló evidencia de ello, por lo que no se incluyó en la PICO. Asimismo, se indicó que las evaluaciones de tecnología sanitaria no admitían poster o resúmenes de conferencias.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de los efectos no favorece ni a la intervención ni al comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue muy baja
Tipo de desenlace evaluado	Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si trastuzumab emtansina es una intervención costo-efectiva.

PALABRAS CLAVES: trastuzumab emtansina, receptor ErbB-2, cáncer de mama, evaluación de tecnología sanitaria.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer de mama es el crecimiento desregulado de células en cualquier componente de la mama, aunque generalmente ocurre en los lóbulos. La mayoría de cáncer de mama es de tipo invasivo, lo que significa que se extienden más allá de los ductos y glándulas a tejidos adyacentes y nódulos linfáticos (1). Según GLOBOCAN, en el 2020 hubo 2 261 419 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo, posicionándose en el 1º lugar con 11.7%, y una incidencia acumulada de 5.2 seguido del cáncer de pulmón y colorrectal. Asimismo, se reporta 684 996 muertes por cáncer de mama ocupando el 5º lugar con el 6.9% y un riesgo acumulado de 1.49 detrás del cáncer de estómago (2). En el Perú, en el 2020 se reportaron 6 860 casos nuevos, ocupando el 1º lugar con el 18.5% entre los cánceres que atacan a las mujeres, y se 1 824 muertes por cáncer de mama ocupando el 3º lugar con el 9.8% de muertes por tipo de cáncer (3).

Factores asociados incluyen edad avanzada, raza blanca, obesidad postmenopáusica, enfermedad benigna de la mama, densidad mamaria aumentada, uso de terapia hormonal o anticonceptivos, menarquia temprana o nuliparidad, y factores genéticos y familiares (4).

Se han identificado dos marcadores moleculares principales en la patogénesis del cáncer de mama: el receptor de estrógeno (ER) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER-2). Los tumores se categorizan como HR+ si expresan ER y/o progesterona y corresponden alrededor de 70% y aproximadamente el 20% de los cánceres sobreexpresan HER-2(5).

Según el sistema de estadificación del cáncer TNM del *American Joint Committee on Cancer 8th edition* (6) **(Tabla 1)**, el estadiaje del cáncer de mama es determinado por el tamaño del tumor, involucramiento ganglionar, la presencia de metástasis y de biomarcadores específicos como receptores de estrógenos, progesterona y HER-2. El carcinoma ductal in situ se clasifica como estadio 0 o no invasivo. Los estadios tempranos incluyen estadio I, IIa y IIb, y localmente avanzado incluye los estadios IIIa, IIIb, y IIIc. El estadio metastásico se identifica como estadio IV (7).

Tabla 1. Estadiaje clínico TNM del American Joint Committee on Cancer 8va edición

Estadio	Tumor	Nódulos	Metástasis
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Tx	N3	M0
IV	Tx	Nx	M1

Tis=*in situ;* mi=micrometastasis; x=cualquier número

Un estudio realizado en mujeres brasileñas encontró que la tasa de sobrevida a los 5 años fue de 96.84% para el estadio I, 94.16% para el estadio II y 70.48 para el estadio III. Entre las mujeres en estadio II y III, esta tasa se modificaba según los subtipos moleculares. Las pacientes catalogadas como triple negativo (que no expresan ningún biomarcador) o las que sobre expresaban el biomarcador HER-2 presentaron las tasas de sobre vida más bajas (Estadio II: 86.81% y 32.34%, respectivamente; Estadio III: 56.12% y 64.10%) (8).

El tratamiento del cáncer no metastásico (Estadio I, II y III) incluye terapias sistémicas pre y post operatorias. El propósito de la terapia pre operatoria es reducir el tamaño del tumor para convertir tumores irresecables en resecables y permitir biopsia de ganglio centinela. La terapia preoperatoria, también llamada neoadyuvancia, consiste en quimioterapia acompañada de agentes dirigidos en caso de cánceres con sobreexpresión de HER-2. La terapia operatoria puede ser conservadora (lumpectomía) o radical (mastectomía) con o sin extracción de ganglios axilares. La terapia post operatoria incluye radiación, terapia endocrina en pacientes con sobreexpresión de receptores de estrógeno y/o progesterona, y terapia dirigida con agentes anti HER-2 en pacientes que presentan una sobre expresión de este biomarcador.

En pacientes con sobre expresión de biomarcador HER-2 que alcanzan respuesta patológica completa (pCR) después de quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab presentan mejor tasa de sobrevida global que pacientes que no alcanzan pCR, es decir, tienen enfermedad residual (9). Por ende, se ha postulado que esta población se podría beneficiar de una terapia alternativa a la terapia habitual (un año de trastuzumab), y reemplazarla por trastuzumab-emtansina (10).

Respecto a la carga de enfermedad, un estudio peruano calculó que en el 2019 el cáncer de mama causó alrededor de 40 000 años de vida saludable perdidos (AVISA) (11). Según el Instituto para la evaluación y métrica en salud (IHME), en el Perú en 2019 el cáncer de mama causó 163.86 años de vida ajustado por discapacidad y 8.44 años vividos con discapacidad de 100 000 habitantes, respectivamente (12). Adicionalmente un estudio calculó, en base a un modelo hipotético, los años de vida perdidos al comparar pacientes con enfermedad residual después de terapia neoadyuvante tratados con ado-trastuzumab emtansina (TDM-1) en el post operatorio que presentaron el evento de recurrencia, y otro grupo con enfermedad residual que no tuvieron el evento de recurrencia, y halló que la carga residual de recurrencia después de terapia post operatoria era de 0.69 años perdidos por persona en un periodo de 10 años (13).

I.2 Tecnología sanitaria

Trastuzumab emtansina (TDM-1) o Kadcyla es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2, que une trastuzumab con un inhibidor de microtúbulos, emtansina (DM1). Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante derivado de células de ovario de hámster chino, mientras que los otros componentes, como la emtansina y el conector tioéter, se producen sintéticamente (14).
Tanto trastuzumab como T-DM1 inhiben la señalización del receptor HER-2, regulan la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos e inhiben la eliminación del dominio extracelular de HER-2 aunque los efectos antitumorales de la T-DM1 son más pronunciados que los del trastuzumab (15).

TDM-1 recibió aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2019 para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano (CME) HER2 positivo que tienen enfermedad invasiva residual después del tratamiento neoadyuvante con taxanos y trastuzumab (16).

En el Perú, trastuzumab emtansina cuenta con registro sanitario vigente a la fecha (BE01115 y BE01116) otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y

Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Kadcyla, y está aprobado para pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado irresecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes:

- Haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
- Haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

Este medicamento no está dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según la RM N.° 633-2023-MINSA.

La dosis de trastuzumab emtansina aprobado por DIGEMID y declarada en la ficha técnica (17) de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días). Los pacientes deben ser tratados hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para el manejo de las reacciones adversas sintomáticas, puede que sea necesaria la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con trastuzumab emtansina de acuerdo con las pautas que se proporcionan en la ficha técnica.

Entre las advertencias y precauciones se señalan: toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad, disfunción ventricular izquierda reacciones relacionadas con la perfusión, reacciones de hipersensibilidad, hemorragia, trombocitopenia y neurotoxicidad. En cuanto a la interacción con otros medicamentos, no se han realizados estudios de interacción, pero se señala que se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) durante el tratamiento con trastuzumab emtansina, debido a que existe el potencial de que se incremente la exposición y la toxicidad de DM1 (17).

Tabla 2. Costo anual por paciente de trastuzumab emtansina en el Perú para el cáncer de mama HER-2 positivo con enfermedad residual

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
KADCYLA® (trastuzumab emtansina) concentrado para solución 100 mg	5640.00	3.6 mg/kg cada 3 semanas	31 viales	121,598.40

*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo 2022-12. Disponible en http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html.

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de trastuzumab emtansina aprobada por DIGEMID.

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 del Centro mediante Oficio N°1412-2023/GRJ/DIRESA/IREN-CENTRO/DG, en el marco de la Décimo quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N 044-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de trastuzumab emtansina para pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo y localmente avanzado que no presenten respuesta patológica completa, es decir con enfermedad residual, después de terapia neoadyuvante asociada a trastuzumab.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, que no alcanzaron respuesta patológica completa (pCR) después de neoadyuvancia con quimioterapia asociada a trastuzumab.

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 del Centro (IREN-CENTRO) se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 3. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del IREN CENTRO

Población	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa * (evidencia de enfermedad residual)
Intervención	Trastuzumab emtansina (TDM-1) Vial 100 mg, EV, 3.6 mg/kg cada 3 semanas por 14 ciclos
Comparador	Trastuzumab en adyuvancia 6 mg/kg en perfusión intravenosa cada 3 semanas por 14 ciclos
Desenlaces	a) Desenlace o variable primaria - Sobrevida libre de enfermedad invasiva - Calidad de Vida - Costo-efectividad b) Desenlace o variable secundaria - Eventos adversos - Sobrevida global

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. Además, se recopiló información sobre los desenlaces importantes para los pacientes mediante una entrevista con un representante de ellos y se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de representantes del CFT, el médico especialista en oncología y el equipo metodológico del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura, las opiniones del paciente, y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Paciente con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado*, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a Trastuzumab** y no alcanzaron respuesta patológica completa***
Intervención	Trastuzumab emtansina (TDM-1)[¥] en adyuvancia + Radioterapia ****
Comparador	Trastuzumab en adyuvancia[β] + Radioterapia ****
Desenlaces	• Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios

*Estadío clínico IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC agrupado según el estadiaje TNM anatómico del Breast Cancer Staging AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition
**Mínimo 6 ciclos de quimioterapia y 3 ciclos de trastuzumab en neoadyuvancia.
***Definida como: La ausencia de cáncer residual invasivo a la evaluación del espécimen completo y todos los ganglios regionales muestreados.
****Asociado a tratamiento hormonal según el caso de cada paciente
[¥] Vial 100 mg, EV, 3.6 mg/kg cada 3 semanas por 14 ciclos
[β] 6 mg/kg en perfusión intravenosa cada 3 semanas por 14 ciclos

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 (21). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, mediante diálogo deliberativo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

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

Tabla 5. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico

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 trastuzumab emtansina como tratamiento en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 25 de enero de 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 25 de enero de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

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

B. Criterios de elegibilidad

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

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por dos revisores de forma independiente y conducida en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

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

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador y revisada por el líder metodológico, 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 (18) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (19). 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 (20) y fue revisada por el líder metodológico. La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de 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.

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 (21).

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 6. 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	
⊕⊕⊕⊕ Alto	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*** *…"*
⊕⊕⊕○ Moderado	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*** *…"*
⊕⊕○○ Bajo	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 bajo	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	
⊕⊕⊕⊕ Alto	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
⊕⊕⊕○ Moderado	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
⊕⊕○○ Bajo	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
⊕○○○ Muy bajo	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

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

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. Los umbrales estuvieron en base a diferencias mínimas importantes y la determinación de los mismos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) que determinen estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. La estrategia se presenta en el **Anexo 1b**.

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

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 1 de febrero de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser

consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

Así también, se tomó en consideración la consulta a los pacientes, sus familiares o cuidadores y/o la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes que presentan la condición de interés para la presente evaluación. Para ello, se entrevistó a un paciente con cáncer de mama HER-2 positivo y enfermedad residual después de terapia neoadyuvante con quimioterapia más trastuzumab previamente identificada por la institución solicitante de la ETS-EMC. La entrevista contó con la participación del equipo metodológico. Posterior al consentimiento de la paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde se indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de trastuzumab emtansina al tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, 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, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA 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 costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

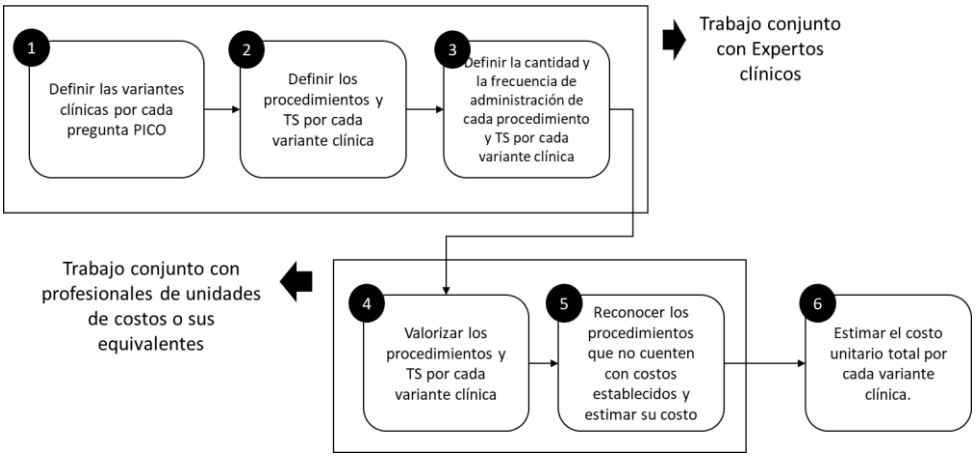
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos 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 costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

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

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

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



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

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

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de piel desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de trastuzumab emtansina para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 12 de febrero de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Los estudios encontrados fueron evaluados considerando los criterios del *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (22) (**Anexo 4**).

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

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (12), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*").

Para la evaluación de la necesidad clínica de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta

patológica completa, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (23), el German Guideline Program in Oncology (24), y la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2024 (25) con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de trastuzumab emtansina, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias de piel desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 12 de febrero de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

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

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 26 de febrero de 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional, IPRESS solicitante, DGAIN, DIGEMID y FISSAL. Se invitó al representante de DPCAN pero no participó de ella.

Se ha observado que las pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo que han recibido terapia neoadyuvante y presentan respuesta patológica completa (pCR) presentan un riesgo menor de recaídas de aquellas que presentan respuesta patológica no completa o enfermedad residual. La pCR en estos pacientes está asociada a mayor

sobrevida global (HR: 0.34, IC 95%: 0.24–0.47) y mayor sobrevida libre de eventos -recurrencia- (HR: 0.39, IC 95%:0.31–0·50) (26).

Para ambas poblaciones de pacientes, la terapia adyuvante estándar incluye el uso de trastuzumab durante un año, complementado con radioterapia y terapia endocrina según los factores de riesgo individuales de cada paciente. Tanto la radioterapia como el trastuzumab adyuvante son respaldados por las directrices del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (23) y el German Guideline Program in Oncology (24). La guía de la European Society for Medical Oncology (ESMO) de 2024 (25) sugiere un enfoque terapéutico específico para las pacientes que no logran una pCR, recomendando el trastuzumab emtansina en lugar del trastuzumab, una actualización de su recomendación previa que indicaba el tratamiento de cánceres con sobreexpresión de HER-2 mediante quimioterapia y un agente anti-HER2 en el contexto neoadyuvante y adyuvante (27). Estas modalidades de tratamiento están recomendadas y accesibles a través del Programa Nacional de Medicamentos Esenciales (PNUME). Sin embargo, dos miembros del grupo de trabajo señalaron que, la presente ETS evalúa a una población que no ha alcanzado pCR, y se considera que el tratamiento con trastuzumab recibido en neoadyuvancia sería insuficiente en la adyuvancia, dado que no logró pCR, por lo que, en la práctica usual, le adicionan quimioterapia a trastuzumab en adyuvancia, además de radioterapia y tratamiento hormonal según los factores de riesgo de cada paciente.

En base a la información debatida, el grupo de trabajo decidió por unanimidad que no existe una alternativa terapéutica disponible para esta población, por lo que existe una necesidad clínica no satisfecha. Se debe tomar en cuenta que para este juicio y para los siguientes, son se contó con la presencia del representante de DPCAN.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 293 artículos procedentes de 2 bases de datos, de los cuales 8 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Uno de ellos no pudo ser recuperado a texto completo. Luego de evaluar estos 7 artículos restantes, 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 documentos corresponden

a 2 publicaciones sobre el ECA fase III denominado KATHERINE (10, 28) Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos consultar el **Anexo 2** y **3**.

B. Características de los estudios identificados

KATHERINE

von Minckwitz et al 2018 (10); Conte et al 2020 (28)

Se incluyó 2 publicaciones correspondientes a la fase III denominado KATHERINE. Una de ellas presenta los resultados de desenlaces de calidad de vida a 12 meses de seguimiento (28) y el otro presenta resultados de análisis interinos pre especificados del desenlace de sobrevida global a una mediana de seguimiento de 40 meses (10).

El ECA KATHERINE, es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, multicéntrico, de etiqueta abierta cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina (TDM-1), en comparación con trastuzumab, como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama invasivo HER-2 positivo, no metastásico con estadio tumoral clínico T1 a T4, estadio ganglionar N0 a N3, y estadio de metástasis M0 (excluyendo estadio clínico T1aN0 o T1bN0) a la presentación y con enfermedad residual evidenciada en examen histopatológico detectada en espécimen quirúrgico de la mama o nódulos linfáticos después de completar quimioterapia neoadyuvante basada en taxanos administrada con trastuzumab.

El estudio incluyó pacientes cuya quimioterapia neoadyuvante haya consistido en al menos 6 ciclos de quimioterapia con una duración total de 16 semanas, incluyendo 9 semanas de trastuzumab y al menos 9 semanas de quimioterapia basado en taxanos, con ECOG 0 o 1 (en una escala de 0 a 5, donde 0 indica ausencia de síntomas y 1 indica síntomas leves). Los pacientes podían haber recibido más de una terapia dirigida a HER-2 positivo en la quimioterapia neodayuvante,

Los pacientes quienes descontinuaron el tratamiento con TDM-1 debido a efectos adversos se les ofreció trastuzumab. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos.

	KATHERINE **von Minckwitz et al 2018 (10); Conte et al 2020 (28)**
Registro	NCT01772472

	KATHERINE **von Minckwitz et al 2018 (10); Conte et al 2020 (28)**
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico (273 centros en 28 países) No especifica dichos países participantes / Desde abril de 2013 hasta diciembre de 2015 se inscribieron 1486 pacientes.

Participantes	1486 pacientes
	
	<u>Grupo intervención n=743:</u>
	• Mediana y rango de edad: 49 [24-79]
	• Raza blanca: 74.2%
	• Estadio de tumor primario (en cirugía definitiva):
	  • ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis: 44.5%
	  • ypT1‡/ypT1c: 23.6%
	  • ypT2: 23.4%
	  • ypT3: 6.9%
	  • ypT4, ypT4a, ypT4b, ypT4c: 0.9%
	  • ypT4d: 0.7%
	  • ypTX: 0%
	• Estadio de compromiso ganglionar (en cirugía definitiva):
	  • ypN0: 46.3%
	  • ypN1: 29.6%
	  • ypN2: 11.6%
	  • ypN3: 5%
	  • ypNX: 7.5%
	• Estadio a cirugía definitiva de ypT1a, ypT1b or ypT1mic and ypN0: 22.9%
	• Estadio clínico a la presentación
	  • Inoperable (estadio T4Nx;M0 o Tx;N2–3;M0): 185 (24.9%)
	  • Operable (estadio T1-3;N0–1;M0): 558 (75.1%)
	• Antraciclina previa: 77.9%
	• Terapia neoadyuvante con tratamiento dirigido a HER-2
	  • Trastuzumab solo: 80.8%
	  • Trastuzumab más pertuzumab: 17.9%
	  • Trastuzumab más otra terapia dirigida a HER-2: 1.3%
	
	<u>Grupo comparador n=743:</u>
	• Mediana y rango de edad: 49 [23-80]
	• Raza blanca: 71.5%
	• Estadio de tumor primario (en cirugía definitiva):
	  • ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis: 41.2%
	  • ypT1/ypT1c: 24.8%
	  • ypT2: 24.9%
	  • ypT3: 7.7%
	  • ypT4, ypT4a, ypT4b, ypT4c: 1.2%
	  • ypT4d: 0.1%
	  • ypTX: 0.1%
	• Estadio de compromiso ganglionar (en cirugía definitiva):
	  • ypN0: 45.1%
	  • ypN1: 28.7%
	  • ypN2: 13.9%

	KATHERINE von Minckwitz et al 2018 (10); Conte et al 2020 (28)
	• ypN3: 4% • ypNX: 8.3% • Estadio a cirugía definitiva de ypT1a, ypT1b or ypT1mic and ypN0: 21.7% • Estadio clínico a la presentación • Inoperable (estadio T4Nx;M0 o Tx;N2–3;M0): 25.6% • Operable (estadio T1-3;N0–1;M0): 74.4% • Antraciclina previa: 75.9% • Terapia neoadyuvante con tratamiento dirigido a HER-2 • Trastuzumab solo: 80.2% • Trastuzumab más pertuzumab: 18.7% • Trastuzumab más otra terapia dirigida a HER-2: 1.1%
Intervención	Trastuzumab emtansina 3.6mg/kg IV cada 3 semanas por 14 ciclos. La dosis podrá ser reducida hasta 2.4 mg/kg. Se permiten retrasos en la administración de hasta 42 días de la última administración. Terapia de radiación y terapia endocrina se administraron de acuerdo a estándares institucionales y protocolo del estudio.
Comparador	Trastuzumab 6mg/kg IV cada 3 semanas por 14 ciclos. Terapia de radiación y terapia endocrina se administraron de acuerdo a estándares institucionales y protocolo del estudio.
Desenlaces reportados (seguimiento)	• Sobrevida global (3 años) • Calidad de vida (1 año) • Eventos adversos serios (aproximadamente 64 meses)
Financiamiento	Hoffmann-La Roche

Abreviaturas empleadas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; **ECOG:** clasificación del estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group.*

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

La evaluación de riesgo de sesgo del ECA se realizó por cada desenlace siguiendo la herramienta *Risk of Bias* de Cochrane.

KATHERINE

von Minckwitz et al 2018 (10); Conte et al 2020 (28); NCT01772472

Es un ensayo clínico fase 3 de etiqueta abierta con aleatorización estratificada según el estadio clínico en la presentación (operable e inoperable), estado de receptor hormonal (ER o PR positivo vs ER y PR negativo/desconocido), terapia dirigida a HER-2 previa (trastuzumab vs trastuzumab más otra terapia dirigida), estado ganglionar después de cirugía (nódulo positivo vs nódulo negativo/no realizado). La

aleatorización se realizó a través de un sistema de respuesta interactiva (IVRS/IWRS). El estudio utilizó el principio de intención de tratar y se evaluó la seguridad en pacientes que recibieron al menos una vez el tratamiento. Este es un estudio de etiqueta abierta. Los análisis estaban cegados para el financiador; sin embargo, fueron revelados después del 1º análisis interino preestablecido en el protocolo. A los pacientes que descontinuaron tratamiento con TDM-1 por eventos adversos (133 pacientes), se les dio la posibilidad de continuar el tratamiento con trastuzumab, 71 de ellos recibieron trastuzumab. El estudio fue financiado por la misma farmacéutica que comercializa la droga evaluada (Hoffmann-La Roche). El financiador se mantuvo informado de los resultados de los análisis después de los resultados del 1º análisis interino.

El riesgo de sesgo fue considerado alto para el desenlace de sobrevida a los 3 años debido a que el estudio es de etiqueta abierta por lo que los pacientes, personal e investigadores conocían que tratamiento estaban recibiendo y pudieron haber recibido cuidados diferenciados; y alto riesgo en otros sesgos debido a que el 10.4% (77 participantes) de los pacientes del grupo de TDM-1, recibió trastuzumab luego de descontinuar su tratamiento asignado, por eventos adversos, lo que constituye un *crossover*, adicionalmente el resultado reportado está en base a un análisis interino y no al análisis final pre especificado, por lo que dichos resultados son aún inmaduros.

Respecto al desenlace de calidad de vida, el riesgo de sesgo fue considerado alto debido a alto riesgo de sesgo en el dominio de cegamiento de los participantes, del personal, y de los evaluadores del desenlace ya que es un estudio de etiqueta abierta y el desenlace fue de auto reportado; asimismo, aproximadamente solo el 52.3% del grupo que recibió trastuzumab y el 57.9% del grupo que recibió trastuzumab emtansina completaron los cuestionarios para calidad de vida a los 12 meses. Adicionalmente, se señaló que excluyeron del análisis los datos de las personas que descontinuaron debido a eventos adversos.

Respecto al desenlace de eventos adversos serios, fue calificado como de riesgo de sesgo alto, debido a que se calificó alto riesgo en el dominio de cegamiento de los participantes, del personal, por lo que pudieron haber recibido un trato diferenciado, afectando el desarrollo de eventos adversos serios.

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

D. Principales resultados

1. Sobrevida global a 1 año

El estudio pre especificó en su protocolo 4 análisis. A la fecha solo se ha publicado el 1º análisis interino. Para fines de esta ETS se ha tomado en cuenta los resultados de los datos publicados en el artículo de von Minckwitz et al 2018 (10). Se debe tomar en cuenta que el estudio abarca una población más amplia que la detallada en la presente ETS ya que no solo incluye pacientes con estadio localmente avanzado correspondiente a nuestra PICO (IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc) sino también pacientes cáncer de mama temprano (Ia, Ib). Los autores reportan el resultado incluyendo a ambos subgrupos y no se proporciona información diferenciada para cada uno de ellos.

A tres años y medio de seguimiento aproximadamente, la incidencia de mortalidad fue 5.7% (42/743) en quienes recibieron TDM-1 y 7.5% (56/743) en quienes recibieron trastuzumab (HR: 0.70; IC 95 %: 0.47 a 1.05). La diferencia absoluta de riesgos fue -2.2% (IC 95%: -3.9% a -0.4%). La mediana del tiempo de sobrevida no fue reportada. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado dos niveles por limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo dado que el estudio presenta alto riesgo de sesgo de realización, por ser de etiqueta abierta y no estar cegado a los pacientes ni evaluadores. Adicionalmente el desenlace presenta alto riesgo en otros sesgos debido a que ha sido resultado del primer análisis interino y que el 10.4% (77 participantes) de los pacientes del grupo de TDM-1, recibió trastuzumab luego de descontinuar su tratamiento asignado, por eventos adversos. Adicionalmente se disminuye un nivel por evidencia indirecta ya el estudio incluye una población más amplia que la detallada en la presente ETS-EMC ya que no solo incluye pacientes con estadio localmente avanzado correspondiente a nuestra PICO (IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc) sino también pacientes cáncer de mama temprano (Ia, Ib). El grupo calificado como operables (T1 a T3, N0 o N1 y M0) incluye una proporción desconocida de pacientes con cáncer de mama temprano y también se desconoce el impacto en el desenlace. Por último, se penalizó un nivel por imprecisión debido a que el IC 95% cruza un umbral predefinido. En conclusión, los efectos en la mortalidad a tres años de seguimiento al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.

2. **Calidad de vida**

A un año de seguimiento posterior a la finalización del tratamiento, el puntaje de valoración global de la calidad de vida, evaluada mediante la escala *The European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life of Cancer Patients* (EORTC QLQ-C30) (en la que, a mayor puntaje, mejor calidad de vida para el dominio de valoración global). El cambio entre la evaluación basal y la evaluación a hasta 12 meses de seguimiento fue + 2.8 puntos (IC 95%: +0.9 a +4.7) en quienes recibieron TDM-1 y + 3.2 puntos (IC 95%: +1.2 a +5.1) en quienes recibieron trastuzumab. El equipo metodológico calculó el efecto absoluto, hallando una diferencia de medias (DM) de -0.4 puntos (IC 95% -3.11 a 2.31 puntos). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado dos niveles por riesgo de sesgo dado que presenta alto riesgo de sesgo de realización y de detección por ser de etiqueta abierta y el desenlace de auto reporte. Adicionalmente presenta alto riesgo de sesgo de desgaste dado que solo el 52.3% del grupo que recibió trastuzumab y el 57.9% del grupo que recibió trastuzumab emtansina completaron los cuestionarios para calidad de vida a los 12 meses y excluyeron del análisis los datos de las personas que descontinuaron debido a eventos adversos y un nivel por evidencia indirecta por la misma justificación anteriormente mencionada en el desenlace de sobrevida global. En conclusión, los efectos en la valoración global de la calidad de vida al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.

También se reportaron los efectos de trastuzumab emtansina en comparación con trastuzuamb para los dominios de funcionamiento físico (DM: -1.9 puntos; IC 95%: -3.91 a +0.11), cognitivo (DM: -2 puntos; IC 95%: -5 a +1), y social (DM: -2.1 puntos; IC 95%: -5.66 a +1.46) de la calidad de vida. La certeza de la evidencia para los efectos de dichas dimensiones fue muy baja por los motivos mencionados en la valoración de la certeza de evidencia para la valoración global de la calidad de vida. En conclusión, los efectos en estos dominios al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.

3. Eventos adversos serios a aproximadamente 64 meses

A 64 meses de seguimiento (aproximadamente), la incidencia de eventos adversos serios fue 12.7% (97/740) en quienes recibieron TDM-1 y 8.06% (58/720) en quienes recibieron trastuzumab. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.58 (IC 95 %: 1.16 a 2.15). La certeza de la evidencia fue considerada muy baja, habiéndose penalizado un nivel, por sesgo dado que presenta alto riesgo de sesgo de realización y de detección por ser de etiqueta abierta. Adicionalmente dos niveles por imprecisión dado que IC 95% atraviesa dos umbrales de magnitud de efecto predefinidos y un nivel por evidencia indirecta por la misma justificación anteriormente mencionada en el desenlace de sobrevida global. En conclusión, los efectos en los eventos adversos serios al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.

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

Población: Paciente con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa.
Intervención: Trastuzumab emtansina (TDM-1)
Comparador: Trastuzumab
Bibliografía por desenlace:

- ***Sobrevida global a 3 años:*** ECA KATHERINE reportado en von Minckwitz et al. 2018.
- ***Calidad de vida a 1 año:*** ECA KATHERINE reportado en Conte et al. 2020.
- ***Eventos adversos serios a 64 meses:*** ECA KATHERINE reportado en Clinical Trial NCT01772472.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios (muestra)**	**Intervención: Trastuzumab emtansina (n=743)**	**Comparación: Trastuzumab (n=743)**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación****
Sobrevida global [mortalidad global] (3 años)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=1486)	Incidencia de mortalidad: 42/743 (5.7%)	Incidencia de mortalidad: 56/743 (7.5%)	**HR: 0.70** (0.47 a 1.05)	**22 menos por 1000** (de 39 menos a 4 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA[a,b,c]	Los efectos en la mortalidad a tres años de seguimiento al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.
			Mediana: Estudio no reportó	Mediana: Estudio no reportó	-	No reportada por el estudio		
Calidad de vida – escala EORTC QLQ-C30 [a más puntos, mejor calidad de vida] (1 año post tratamiento)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=1486)	+2.8 puntos (IC 95% +0.9 a +4.7) en la valoración global	+3.2 puntos (IC 95% +1.2 a +5.1)	-	**-0.4** (*) IC 95% [-3.11 a 2.31] en la valoración global	⊕◯◯◯ MUY BAJA[b,d]	Los efectos en la valoración global de la calidad de vida al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.

			+0.8 puntos (IC 95% 0.6 a 2.2) en la dimensión de funcionamiento físico	+2.7 puntos (IC 95% 1.3 a 4.2) en la dimensión de funcionamiento físico	-	**-1.9** (*) IC 95% [-3.91 a +0.11] en funcionamiento físico	⊕◯◯◯ MUY BAJA[b,d]	Los efectos en la dimensión del funcionamiento físico de la calidad de vida al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.
			-6.9 puntos (IC 95% -9 a -4.9) en la dimensión de funcionamiento cognitivo	-4.9 puntos (IC 95% -7.1 a -2.7) en la dimensión de funcionamiento cognitivo	-	**-2** (*) IC 95% [-5 a +1] en funcionamiento cognitivo	⊕◯◯◯ MUY BAJA[b,c,d]	Los efectos en la dimensión de funcionamiento cognitivo de la calidad de vida al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.
			+7.4 puntos (IC 95% +7 a +12.1) en la dimensión de funcionamiento social	+9.5 puntos (IC 95% 4.9 a 9.9) en la dimensión de funcionamiento social	-	**-2.1** (*) IC 95% [-5.66 a +1.46] en funcionamiento social	⊕◯◯◯ MUY BAJA[b,d]	Los efectos en la dimensión de funcionamiento social de la calidad de vida al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.
Eventos adversos serios (aproximadamente 64 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=1486)	94/740 (12.7%)	58/720 (8.06%)	**RR: 1.58** (1.16 a 2.15) (*)	**47 más por 1000** (de 13 más a 93 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA[b,e,f]	Los efectos en los eventos adversos serios al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido

								quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica competa son inciertos.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; **NA:** No alcanzada; **DE**: desviación estándar; **EORTC**: *The European Organization for Research and Treatment of Cancer*; **QLQ-C30**: *Quality of Life of Cancer Patients*
*Calculado por el equipo metodológico del CETS
**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.
Explicaciones de la certeza de evidencia:
a. Se decide disminuir dos niveles por riesgo de sesgo dado que el estudio presenta alto riesgo de sesgo de realización, por ser de etiqueta abierta y no estar cegado a los pacientes ni evaluadores. Adicionalmente el desenlace presenta alto riesgo en otros sesgos debido a que ha sido resultado del primer análisis interino y que el 10.4% (77 participantes) de los pacientes del grupo de TDM-1, recibió trastuzumab luego de descontinuar su tratamiento asignado, por eventos adversos.
b. El estudio incluye una población más amplia que la detallada en la presente ETS ya que no solo incluye pacientes con estadio localmente avanzado correspondiente a nuestra PICO (IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc) sino también pacientes cáncer de mama temprano (Ia, Ib). El grupo de cáncer temprano clasificado como ypT1a, ypT1b, o ypT1mic, y ypN0 corresponde al 21.7% en el grupo de trastuzumab y a 22.9% en el grupo de trastuzumab emtansina. Asimismo, hace un análisis por subgrupo entre operables (T1 a T3, N0 o N1 y M0) contra no operables (T4, Nx y M0; o Tx, N2 o N3 y M0) y no se observó una diferencia significativa entre ambos grupos en sobrevida libre de enfermedad invasiva. Por ende, el grupo metodológico acordó que esto no constituye una justificación para disminuir la certeza de evidencia.
c. Se decide disminuir un nivel debido a que le IC 95% cruza en umbral predefinido.
d. Se decide disminuir dos niveles por riesgo de sesgo dado que presenta alto riesgo de sesgo de realización y de detección por ser de etiqueta abierta y el desenlace de auto reporte. Adicionalmente presenta alto riesgo de sesgo de desgaste dado que solo el 52.3% del grupo que recibió trastuzumab y el 57.9% del grupo que recibió trastuzumab emtansina completaron los cuestionarios para calidad de vida a los 12 meses y excluyeron del análisis los datos de las personas que descontinuaron debido a eventos adversos.
e. Se decide disminuir un nivel por riesgo de sesgo dado que presenta alto riesgo de sesgo de realización y de detección por ser de etiqueta abierta.
f. Se decide disminuir dos niveles por imprecisión debido a que el IC 95% atraviesa dos umbrales de magnitud de efecto predefinidos.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los diferentes desenlaces críticos obtuvieron una certeza de evidencia muy baja. Según el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo", cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En tal sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

Durante la entrevista con el paciente de iniciales Y.G.P.A., se logró percibir expectativa por la posibilidad de ser beneficiado por una terapia que le permita alargar su vida y evitar recaer dado que expresó su deseo reproductivo. Ante la pregunta: "¿qué beneficios quiere obtener del tratamiento?", refirió que "Deseo que me alargue la vida, porque quiero salir embarazada y soy joven".

De manera similar, ante las preguntas: "¿Qué efectos secundarios o desventajas del tratamiento son los que más le preocupan?" y "¿Qué efectos secundarios no estaría dispuesto a aceptar de su tratamiento contra el cáncer?", el paciente refirió que, si es por su bien, está dispuesta a aceptar los efectos secundarios. Sin embargo, mencionó la caída del cabello, su afectación en su calidad de vida y la repercusión del tratamiento en sus actividades diarias serían los efectos adversos a los que más relevancia le daría. De ello se infiere que la paciente priorizada vivir más (sobrevida global), y que puede tolerar los efectos adversos. Esta información fue tomada en consideración para la priorización de los desenlaces para la ETS-EMC.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para pacientes. De esta manera, se halló un estudio que reportaba la valoración de los desenlaces priorizados por los pacientes con cáncer de mama sin especificar algún subtipo ni el estadio clínico. El estudio se describe en la **tabla 8**.

Tabla 8. Estudios incluidos sobre valores e importancia de desenlaces priorizados

Autor, año (Tipo de estudio) [muestra]	Población incluida	Desenlace reportado Resultados
Stamuli, 2023 (29) (Encuesta virtual, Experimento de selección discreta) [n=561 mujeres con cáncer de mama -56% de ellas en estadio I o II y 44% en estadio III o IV-]	- Pacientes con cáncer de mama: Francia, Irlanda, Polonia, España, Alemania y Reino Unido	- Evaluaron si las preferencias de los pacientes están alineadas a los considerados importantes para la toma de decisión de financiamiento. - Basado en los resultados del modelo logit mixto, los pacientes estaban dispuestos a pagar más dinero de bolsillo para evitar grados severos de dolor y por bienestar funcional. - Los autores concluyen que muchas veces la sobrevida global y sobrevida libre de progresión son desenlaces menos relevantes si la calidad de vida está comprometida.

Asimismo, se tomó en consideración la consulta a los pacientes, sus familiares o cuidadores y/o la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes que presentan la condición de interés para la presente evaluación. Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 5** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. Los umbrales estuvieron en base a diferencias mínimas importantes y la determinación de los mismos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios que determinen estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. Producto de la búsqueda, se encontró un estudio que proporciona información de las diferencias mínimas importantes para el desenlace de calidad de vida. La información sobre las diferencias mínimas importantes fue presentada al grupo de trabajo y se presenta en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Umbrales propuestos como referencia según la literatura revisada

Desenlace	Diferencia mínima importante	Comentario	Fuente
Sobrevida Global (incidencia de muertes)	No se encontraron estudios al momento que aborden pacientes con la condición de interés y establezcan una diferencia mínima importante para este desenlace.		
Calidad de vida Estado global	Mejora: +8 a +11 Deterioro: -13 a -6	La población fueron pacientes con cáncer de mama: • Estadio localmente avanzado (448) • Estadio avanzado/metastásico (275) El instrumento utilizado fue Quality of Life of Cancer Patients (QLQ-C30) El tiempo de seguimiento fue de 5 meses para la población de interés.	Musoro, et al (2019). Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. JNCI cancer spectrum, 3(3), pkz037. https://doi.org/10.1093/jncics/pkz037 (30)
Calidad de vida Funcionamiento cognitivo	Mejora: + 4 Deterioro: -4		
Calidad de vida Funcionamiento físico	Mejora: +7 a +9 Deterioro: -10 a -8		
Calidad de vida Funcionamiento social	Mejora: +6 a +7 Deterioro: -11 a -5		
Eventos adversos serios	No se encontraron estudios al momento que aborden pacientes con la condición de interés y establezcan una diferencia mínima importante para este desenlace.		

Abreviaturas empleadas: EORTC QLQ-C30: escala *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire*.

El 21 de febrero de 2024 se llevó a cabo la reunión para la determinación de los umbrales de significancia clínica para cada desenlace crítico. En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional, institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante, Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) y la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública (Seguro Integral de Salud). Luego de la reunión se establecieron los siguientes umbrales:

Tabla 10. Determinación de Umbrales para cada desenlace crítico

Desenlace	Efecto esperado con QT*	Dirección del efecto	Efecto esperado con trastuzumab emtansina			
			Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida-mortalidad	7.5% (3 años y medio aproximadamente de seguimiento)	Beneficio	Disminución absoluta de mortalidad < 3.1%	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 3.1%	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 6.2%	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 9.3%
		Daño	Incremento absoluto de mortalidad < 3.1%	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 3.1%	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 6.2%	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 9.3%
Calidad de vida - escala EORTC QLQ-C30 (dimensión global)	-	Beneficio	Incremento del puntaje < 9 puntos	Incremento del puntaje ≥ 9 puntos	Incremento del puntaje ≥ 18 puntos	Incremento del puntaje ≥ 27 puntos
		Daño	Disminución del puntaje < 8 puntos	Disminución del puntaje ≥ 8 puntos	Disminución del puntaje ≥ 16 puntos	Disminución del puntaje ≥ 24 puntos
Calidad de vida - escala EORTC QLQ-C30 (dimensión funcionamiento físico)	-	Beneficio	Incremento del puntaje < 7.6 puntos	Incremento del puntaje ≥ 7.6 puntos	Incremento del puntaje ≥ 15.2 puntos	Incremento del puntaje ≥ 22.8 puntos
		Daño	Disminución del puntaje < 8.5 puntos	Disminución del puntaje ≥ 8.5 puntos	Disminución del puntaje ≥ 17 puntos	Disminución del puntaje ≥ 25.5 puntos
Calidad de vida - escala EORTC QLQ-C30 (dimensión funcionamiento	-	Beneficio	Incremento del puntaje < 4 puntos	Incremento del puntaje ≥ 4 puntos	Incremento del puntaje ≥ 8 puntos	Incremento del puntaje ≥ 12 puntos
		Daño	Disminución del	Incremento del puntaje	Disminución del puntaje	Disminución del puntaje

cognitivo)			puntaje < 4 puntos	≥ 4 puntos	≥ 8 puntos	≥ 12 puntos
Calidad de vida - escala EORTC QLQ-C30 (dimensión funcionamiento social)	-	Beneficio	Incremento del puntaje < 6.5 puntos	Incremento del puntaje ≥ 6.5 puntos	Incremento del puntaje ≥ 13 puntos	Incremento del puntaje ≥ 19.5 puntos
		Daño	Disminución del puntaje < 6.3 puntos	Incremento del puntaje ≥ 6.3puntos	Disminución del puntaje ≥ 12.6 puntos	Disminución del puntaje ≥ 18.9 puntos
Eventos adversos serios	8.06% (64 meses de seguimiento)	Beneficio	Disminución absoluta de eventos adversos serios < 4%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 4%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 8%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 12%
		Daño	Incremento absoluto de eventos adversos serios < 4%	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 4%	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 8%	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 12%

Abreviaturas empleadas: QT: quimioterapia; **EORTC QLQ-C30:** escala *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire*.
* Los efectos esperados con QT fueron obtenidos del estudio CheckMate-066.

C. Magnitud de los 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 trastuzumab emtansina pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, presentado de manera detallada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales clínicos previamente definidos para las magnitudes de efecto (**Tabla 10**), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 11**).

Tabla 11. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto absoluto (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global (3 años) [CRÍTICO]	**2.2 menos por 100** (de 3.9 menos a 0.4 más) Muy baja ⊕◯ ◯ ◯	Beneficio de **magnitud trivial** con certeza de evidencia **muy baja.**
Calidad de vida (1 año post tratamiento) escala EORTC QLQ-C30	**Valoración global -0.4** (*) IC 95% [-3.11 a 2.31]	Beneficio de **magnitud trivial** con certeza de evidencia **muy baja.**

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto absoluto (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
[CRÍTICO]	Muy baja ⊕◯ ◯ ◯	
	Funcionamiento físico -1.9 (*) IC 95% [-3.91 a +0.11] Muy baja ⊕◯ ◯ ◯	Beneficio de **magnitud trivial** con certeza de evidencia **muy baja.**
	Funcionamiento cognitivo -2 (*) IC 95% [-5 a +1] Muy baja ⊕◯ ◯ ◯	Beneficio de **magnitud trivial** con certeza de evidencia **muy baja.**
	Funcionamiento social -2.1 (*) IC 95% [-5.66 a +1.46] Muy baja ⊕◯ ◯ ◯	Beneficio de **magnitud trivial** con certeza de evidencia **muy baja.**
Eventos adversos serios (aproximadamente 64 meses) [CRÍTICO]	**4.7 más por 100** (de 1.3 más a 9.3 más) Muy baja ⊕◯◯◯	Beneficio de **magnitud pequeña** con certeza de evidencia **muy baja.**

1. **Magnitud de los efectos deseables (beneficios):**

En adultos con diagnóstico de cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a Trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab, los efectos sobre la mortalidad a tres años de seguimiento y las dimensiones global, física, cognitiva y social de la calidad de vida a un año de seguimiento son muy inciertos y de magnitud trivial. Por ello, se decidió que la magnitud de los efectos deseables fue trivial.

2. **Magnitud de los efectos indeseables (daños):**

En adultos con diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, al brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab, el efecto sobre los eventos adversos serios a 64 meses de seguimiento (aproximadamente) es muy incierto y de magnitud pequeña. Por ello, se decidió que la magnitud de los efectos indeseables fue pequeña.

3. **Balance entre los efectos deseables e indeseables:**

Tomando en cuenta que los beneficios fueron triviales, los daños fueron pequeños 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? No se obtuvo consenso inicial, dado que un miembro del panel opinó que el balance de los efectos "favorece a la intervención", mientras que la mayoría del grupo de trabajo opinó que el balance de los efectos "no favorece a la intervención ni al comparador". Finalmente, por mayoría, se concluyó que el balance de no favorece a la intervención ni al comparador.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo tomó en consideración que trastuzumab emtansina pueda ofrecer una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab, ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con la quimioterapia, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Por lo tanto, luego de la reunión de deliberación, tomando en cuenta que la magnitud de los efectos deseables trastuzumab emtansina son triviales y que la certeza es muy baja, el grupo de trabajo determinó, por unanimidad, que trastuzumab emtansina es una tecnología sanitaria no innovadora.

V.7 EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaron el impacto del uso de trastuzumab en la equidad en salud para los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa.

Por otra parte, durante la reunión de deliberación, el grupo de trabajo tomó en cuenta que:

- Ambos tratamientos, trastuzumab emtansina y trastuzumab se dan en la misma frecuencia y bajo la misma forma de administración. Asimismo, la frecuencia del monitoreo de efectos adversos es similar. Por ende, el tratamiento en evaluación, trastuzumab emtansina, no produciría un impacto sustancia en la accesibilidad al tratamiento.

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? Por unanimidad, el grupo de trabajo señaló que se desconoce dado que no se incluyeron estudios sobre equidad. Se debe tener en cuenta que para este criterio no se contó con los votos de los representantes del RON y de la IPRESS solicitante.

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 12. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de melanoma maligno
(No uveal)

Variante clínica		IREN S/.		
		Procedimientos	**Medicamentos**	**Costo total Variante**
Paciente con Ca Mama HER 2 + No Luminal Localmente avanzado Trastuzumab	IREN CENTRO	13,075.97	6,506.59	**19,582.56**
Paciente con Ca Mama HER 2 + Luminal Localmente avanzado Trastuzumab	IREN CENTRO	13,075.97	7,043.61	**20,119.58**
Paciente con Ca Mama HER 2 + No Luminal Localmente avanzado Trastuzumab Emtansina	IREN CENTRO	13,077.01	182,332.73	**195,409.74**
Paciente con Ca Mama HER 2 + Luminal Localmente avanzado Trastuzumab Emtansina	IREN CENTRO	13,077.01	182,869.74	**195,946.75**

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 12**. La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente con **paciente con cáncer de mama HER-2 positivo no luminal localmente avanzado** entre el esquema de trastuzumab emtansina vs trastuzumab es de S/. 175,827.17. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente con **paciente con cáncer de mama HER-2 positivo luminal localmente avanzado** entre el esquema de trastuzumab emtansina vs trastuzumab es de S/. 175,827.17.

Tabla 13. Diferencia de costos entre trastuzumab emtansina y trastuzumab.

Variante clínica		Trastuzumab	Trastuzumab emtansina	Diferencia
Paciente con Ca Mama HER 2 + No Luminal Localmente avanzado	IREN CENTRO	19,582.56	195,409.74	175,827.17
Paciente con Ca Mama HER 2 + Luminal Localmente avanzado	IREN CENTRO	20,119.58	195,946.75	175,827.17

En este sentido los resultados del análisis de costos reportaron que el uso de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, genera un incremento en los costos por paciente, al año, de 175,827.17 soles más, considerando los precios mínimos de cada esquema de tratamiento reportados hasta semestre II de 2023 en el catálogo de precios CATPREC. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró, por unanimidad, que trastuzumab emtansina generaba costos extensos. Se debe tener en cuenta que para este criterio no se contó con el voto del representante de la IPRESS solicitante.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

A través de la búsqueda sistemática se identificó una evaluación económica (EE) que responde a la PICO de interés y fue realizada en un contexto local o regional: la presentada por Productos Roche: Químicos y Farmacéuticos a la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC (31).

CONITEC 2022 (31)

La evaluación de la costo-efectividad realizada por Productos Roche y presentada al CONITEC, tomando como desenlace de eficacia a los años de vida ajustados por calidad (AVAC) y un costeo directo del valor monetario de los medicamentos usados en los tratamientos comparados en un horizonte temporal de 51 años a toda la vida, reportó un Ratio de Costo Utilidad Incremental (ICUR, por sus siglas en inglés) para trastuzumab emtansina de R$ 90.843/AVAC.

Teniendo como umbral de costo-efectividad R$40000, sugerido como referencia en el documento Recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS 2022 (32), la tecnología evaluada no sería considerada costo-efectiva.

Las características principales del estudio se encuentran en la **Tabla 10**.

Tabla 14. Características de estudios de costo-efectividad

Característica	CONITEC 2022 (presentado por demandante)
Tipo de evaluación económica	Costo-utilidad
Comparadores:	Trastuzumab emtansina vs trastuzumab
Perspectiva de análisis	Sistema Único de Saúde - SUS
Horizonte temporal	De 51 años a toda la vida
Tasa de descuento	5%
Medidas de efectividad (fuente)	ECA KATHERINE
Estimación de costos (Fuente)	Costos directos Trámites del SUS, Sistema de Gestión de Mesas de Medicamentos y OPM (SIGTAP), DATASUS, Banco de Precios en Salud o la lista de precios de la Cámara de Regulación del Mercado de Medicamentos.
Moneda	Reales brasileros
Modelaje	Markov con 6 estados de salud
Financiamiento	Productos Roche Químicos y Farmacéuticos
Resultado (ICUR):	R$ 90.843/AVAC
• *Costo incremental*	+ R$ 122156
• *Eficacia incremental*	+ 1.345 años de vida ajustados por calidad (QALY)
Margen o umbral de disposición de pago	Valor de referencia R$ 40000 reales (32)
Análisis de sensibilidad	La evaluación mostró que los parámetros más sensibles fueron el costo del manejo del evento, la tasa de descuento del efecto y el grado de recurrencia locorregional. La variación máxima en los resultados del análisis costo-utilidad fue de R$ 212 mil por AVAC con la aplicación del 10% de descuento sobre los efectos y el valor mínimo de R$ 48 mil por AVAC con la aplicación del 0% de descuento sobre el efecto.
Conclusión	No es costo efectivo según el valor de referencia R$ 40000 reales.

El Grupo de trabajo consideró que la evidencia proveniente de una evaluación económica realizada en un contexto diferente al peruano no es suficiente para valorar este criterio, por ende, consideró por unanimidad que no hay estudios incluidos para valorar este criterio.

Se debe tener en cuenta que para este criterio no se contó con el voto del representante de la IPRESS solicitante.

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 12**.

Tabla 15. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
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 pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo localmente avanzado (Estadio IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC), que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a

trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, el grupo de trabajo no recomienda el uso de trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab **(recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja)**.

Comentarios: Esta recomendación se dio por mayoría. Cuatro de los cinco miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sin embargo, una de ellas, la representante del RON señaló que dicho juicio es en base a la evidencia presentada, pero que ella considera que se debió tomar en cuenta el desenlace de sobrevida libre de enfermedad. Por otro lado, el representante de la IPRESS solicitante votó por que se recomiende la TS señalando que no se tomó en cuenta el desenlace sobrevida libre de enfermedad y los resultados más actuales del ensayo clínico KATHERINE publicados en una conferencia reciente. Se le mencionó que el desenlace de sobrevida libre de enfermedad es un desenlace intermedio que debía ser adecuadamente validado para ser un subrogado de sobrevida global y no se halló evidencia de ello, por lo que no se incluyó en la PICO. Asimismo, se indicó que las evaluaciones de tecnología sanitaria no admitían poster o resúmenes de conferencias debido a que dichos reportes aún no han sido sometidos a revisión por pares y pueden no tratarse de los análisis finales que se presentarían en su versión de artículo científico.

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 no favorece ni a la intervención ni al comparador.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (Estadio IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC), que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, la magnitud de los beneficios de brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab fueron triviales y los daños fueron pequeños. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos no favorece ni a la intervención ni al comparador.

Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia más baja de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	Se concluyó que no hubo estudios incluidos en que presentaran estudios de costo-efectividad válidos.

VIII CONCLUSIONES

- El cáncer de mama es el crecimiento desregulado de células en cualquier componente de la mama, aunque generalmente ocurre en los lóbulos. En pacientes con sobreexpresión de HER2 que no alcanzan respuesta patológica completa después de quimioterapia neoadyuvante más trastuzumab, se ha propuesto el uso de trastuzumab-emtansina como terapia alternativa.

- Trastuzumab emtansina (TDM-1) o Kadcyla es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2, que une trastuzumab con un inhibidor de microtúbulos, emtansina.

- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar trastuzumab emtansina, en comparación con trastuzumab, como tratamiento para los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo y localmente avanzado que no presenten respuesta patológica completa después de terapia neoadyuvante asociada a trastuzumab (población objetivo), bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

- Sobre el criterio de carga de enfermedad, el Perú en 2019 el cáncer de mama causó 163.86 años de vida ajustado por discapacidad y 8.44 años vividos con discapacidad de 100 000 habitantes, respectivamente. Un análisis adicional encontró que la carga residual de recurrencia después de la terapia postoperatoria era de 0.69 años perdidos por persona en un período de 10 años.

- Existe necesidad clínica dado que las alternativas actualmente disponibles en el PNUME, trastuzumab, no es un opción adecuada para esta población en la que la administración de trastuzumab en neoadyuvancia no logró respuesta patológica completa.

- Se identificó un ECA (KATHERINE) que evaluó la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina, en comparación con trastuzumab, como tratamiento para con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a Trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa.

- Trastuzumab emtansina, en comparación con trastuzumab, podría tener un efecto trivial o no efecto en mortalidad a tres años de seguimiento (certeza de evidencia muy baja), y sobre calidad de vida (certeza de evidencia muy baja) aunque la evidencia es muy incierta. En cuanto a los daños a los 64 meses de seguimiento podría producir un incremento pequeño en el riesgo de eventos adversos serios (certeza de evidencia muy baja). Con los resultados de dicho estudio y en función de los umbrales de significancia clínica previamente establecidos se valoró la magnitud global de los efectos deseables como **triviales**, la magnitud de los efectos indeseables como **pequeños.** Dado que la certeza global de la evidencia fue **muy baja**, se concluyó que el balance de efectos **no favorece ni a la intervención ni al comparador.** Así también, trastuzumab fue calificada como **TS innovadora**.

- Para el criterio de equidad, no se identificaron estudios que evaluaron el impacto de trastuzumab emtansina en la equidad en salud, por lo tanto, el grupo de trabajo concluyó que **se desconoce** el impacto en la equidad.

- El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a Trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa genera un incremento anual en los costos por paciente de 175,827.17 soles, valorándose el uso de trastuzumab emtansina como **costos extensos.**

- Sobre el criterio de costo-efectividad, se identificó estudio de costo utilidad regional (CONITEC - Brasil) concluyó que trastuzumab emtansina no es costo-efectivo, en comparación con trastuzumab en población con estadio III. Sin embargo, el grupo de

trabajo consideró que este estudio no representaba la realidad peruana, por lo que consideraron que **ningún estudio había sido incluido**.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Jhoselyn CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante del CFT de la entidad solicitante Representante de la Red Oncológica Nacional, Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Emmanuel CCOPA APAZA	Médico especialista solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Victor PALACIOS CABREJOS	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
Juana GÓMEZ	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Ricardo ESPINOZA LIPA	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Representante de FISSAL	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Y.G.P.A.	Paciente o Representante de paciente	Proporcionar información sobre los desenlaces importantes para el grupo de pacientes con la condición de interés, así como su orden de prioridad.
Diana GONZALES ZURITA	Coordinadora del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.

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. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Progress in molecular biology and translational science. 2017;151:1-32.
2. Cancer IAfRo. Globocan 2020: Breast: Organización Mundial de la Salud; 2020 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf.
3. Cancer IHfRo. CANCER TODAY: Organización Mundial de la Salud; 2020 [Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=604&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=0&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-group-0-1.
4. Chlebowski R. Factors that modify breast cancer risk in women: UptoDate; 2023 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/factors-that-modify-breast-cancer-risk-in-women?search=breast%20cancer%20risk%20factor&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
5. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. Jama. 2019;321(3):288-300.
6. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. European journal of breast health. 2021;17(3):234-8.
7. Trayes KP, Cokenakes SE. Breast cancer treatment. American family physician. 2021;104(2):171-8.
8. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. Breast (Edinburgh, Scotland). 2019;44:113-9.
9. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG

study groups. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(25):3351-7.
10. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2019;380(7):617-28.
11. Dirección de Inteligencia Sanitaria. Estudio de Carga de Enfermedad, Perú, 2019. Lima: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y control de Enfermedades; 2019.
12. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBC Compare: University of Washington; 2023 [Available from: https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/.
13. Hendrix N, Oestreicher N, Lalla D, Dolan CM, Fisher KA, Veenstra DL, et al. Residual Disease Burden After Neoadjuvant Therapy Among US Patients With High-Risk HER2-positive Early-Stage Breast Cancer: A Population Effectiveness Model. Clinical breast cancer. 2022;22(8):781-91.
14. Turshudzhyan A. The role of ado-trastuzumab emtansine in current clinical practice. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. 2021;27(1):150-5.
15. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. Breast cancer research : BCR. 2014;16(2):209.
16. Food and Frug Adminsitration. FDA approves ado-trastuzumab emtansine for early breast cancer: Food and Frug Adminsitration; 2019 [Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ado-trastuzumab-emtansine-early-breast-cancer.
17. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Kadcyla® Trastuzumab emtansina [Available from: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01116_V01.pdf.
18. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria. 2018;21(1).
19. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343.
20. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):401-6.
21. 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. Journal of clinical epidemiology. 2020;119:126-35.
22. 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. International journal of technology assessment in health care. 2022;38(1):e13.
23. National Institute of Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management London: National Institute of Health and Care Excellence; 2024 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605.
24. German Guideline Program in Oncology. Evidence-based Guideline for the Early Detection, Diagnosis, Treatment and Follow-up of Breast Cancer: German Guideline Program in Oncology; 2021 [Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/S3_Guideline_Breast_Cancer.pdf.
25. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.

Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2024;35(2):159-82.
26. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet (London, England). 2014;384(9938):164-72.
27. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2019;30(8):1194-220.
28. Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Mano MS, et al. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. Cancer. 2020;126(13):3132-9.
29. Stamuli E, Corry S, Foss P. Patient preferences do matter: a discrete choice experiment conducted with breast cancer patients in six European countries, with latent class analysis. Int J Technol Assess Health Care. 2023;39(1):e21.
30. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, et al. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. JNCI cancer spectrum. 2019;3(3):pkz037.
31. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Trastuzumabe entansina no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo operado em estádio III com doença residual na peça cirúrgica após tratamento neoadjuvante. Brasilia: Ministério da Saúde; 2022.
32. MINISTÉRIO DA SAÚDE. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS Brasilia: Ministério da Saúde; 2022 [Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf.
33. Liu F, Li H, Yin G, Pan Y. Incidence of HER2-targeted antibody-drug conjugates-related cardiac events: a meta-analysis. Journal of Cancer. 2024;15(1):90-102.
34. Loibl S, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Geyer CE, Jr., Untch M, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. NPJ breast cancer. 2022;8(1):106.
35. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE, Jr., von Minckwitz G, et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2021;32(8):1005-14.
36. Younis T, Lee A, Coombes ME, Bouganim N, Becker D, Revil C, et al. Economic evaluation of adjuvant trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive early breast cancer and residual invasive disease after neoadjuvant taxane and trastuzumab-based treatment in Canada. Current oncology (Toronto, Ont). 2020;27(6):e578-e89.
37. Huang CS, Yang Y, Kwong A, Chen SC, Tseng LM, Liu MC, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in Chinese patients with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy for HER2-positive breast cancer in the phase 3 KATHERINE study. Breast cancer research and treatment. 2021;187(3):759-68.

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		25/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 25/01/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR neoplasm[tiab])))) AND (HER2[tiab]))	32292
Intervención	2	("Ado-Trastuzumab Emtansine"[Mesh] OR Trastuzumab Emtansine[tiab] OR TDM1[tiab] OR Kadcyla[tiab])	1323
Ensayo clínico aleatorizado	4	(("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms]))	1802119
Revisión sistemática	5	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	572630
Diseño	6	#3 OR #4	2173497
Final	7	#1 AND #2 AND #5	250

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		25/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 25/01/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población e intervención	1	(Breast Neoplasms OR Breast cancer) AND (HER 2) AND (trastuzumab emtansina OR Kadcyla)	44

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		30/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 30/01/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	(("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR neoplasm[tiab]))))	554,088
Diferencia mínima importante	2	("Minimal Clinically Important Difference"[MeSH Terms] OR "minimally important difference*"[Text Word] OR "minimal important difference*"[Text Word] OR "minimal clinically important difference*"[Text Word] OR "minimally clinically important difference*"[Text Word] OR "minimal clinically significant difference*"[Text Word] OR "minimal clinically important improvement"[Text Word] OR "clinically important difference*"[Text Word])	8,101
Final	3	#1 AND #2	100

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		01/02/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 01/02/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"Breast Neoplasms"[MeSH Terms] OR (("Breast"[Title/Abstract] OR "mamma*"[Title/Abstract]) AND ("cancer*"[Title/Abstract] OR "carcino*"[Title/Abstract] OR "tumor"[Title/Abstract] OR "tumour"[Title/Abstract] OR "neoplasm"[Title/Abstract]))) AND ("locally advanced"[Title/Abstract] OR "early stage"[Title/Abstract] OR "stage ii"[Title/Abstract] OR "stage iii"[Title/Abstract])	21,021
Preferencias, valores	2	((("patients value"[Title/Abstract]) OR ("Patient Preference*"[Title/Abstract])) OR (Acceptability[Title/Abstract]))) AND (((drug[Title/Abstract]) OR (treatment*[Title/Abstract])) OR (intervention*[Title/Abstract]))	37,283
Final	3	#1 AND #2	130

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		12/02/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 12/02/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de busqueda**	**Resultado**
Población	1	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR neoplasm[tiab])))) AND (HER2[tiab]))	32427
Intervención	2	("Ado-Trastuzumab Emtansine"[Mesh] OR Trastuzumab Emtansine[tiab] OR TDM1[tiab] OR Kadcyla[tiab])	1331
Costo-efectividad	3	(Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab])))	250032
Latinoamérica	4	(("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All	1163616

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

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

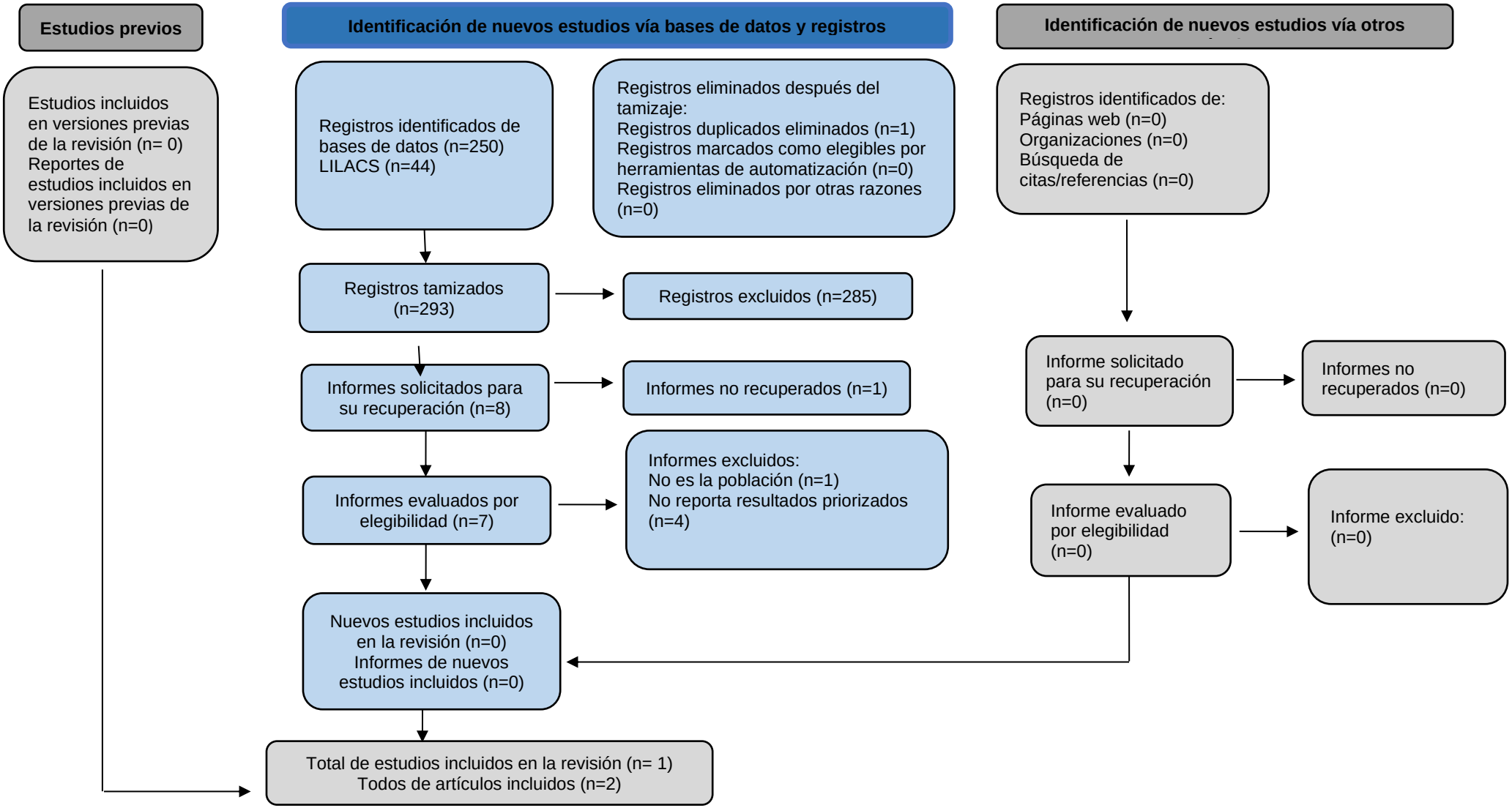
Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		12/02/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 12/02/2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	((("Breast Neoplasms"[Mesh] OR ((Breast[tiab] OR mamma*[tiab]) AND (cancer*[tiab] OR carcino*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumour[tiab] OR neoplasm[tiab])))) AND (HER2[tiab]))	32427
Intervención	2	("Ado-Trastuzumab Emtansine"[Mesh] OR Trastuzumab Emtansine[tiab] OR TDM1[tiab] OR Kadcyla[tiab])	1331
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*"[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab]))) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab]))) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*"[tiab]) AND ("mortgage debt*"[tiab]))) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab]))) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab]))) OR (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR	2339617

		("first nation*"[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh]))) OR ((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab]))) OR ((((((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*"[tiab] OR "sex difference*"[tiab]))) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*"[tiab] OR "women role*"[tiab])) OR ("man role*"[tiab] OR "men role*"[tiab])) OR ("gender role*"[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp]))) OR (((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0]))) OR (("Religion"[Mesh:NoExp]) OR (religi*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*"[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*"[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab]))) OR (((((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community	

		participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab])))	
Latinoamérica y el Caribe	4	(("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR	1163616

		"Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

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



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Liu, et al 2024 (33)	No reporta los resultados priorizados
2	Loibl, et al 2022 (34)	Es una comunicación corta de un ECA que reporta resultados para un subgrupo no priorizado por la presente ETS. El grupo incluía a aquellas mujeres con resultado de HER2 negativo después de tratamiento con trastuzumab emtansina.
3	Mamounas, et al 2021 (35)	Es el ECA KATHERINE que evalúa la población, intervención y comparador de interés, pero este reporte presenta resultados de análisis exploratorio de subgrupos.
4	Younis, et al 2020 (36)	Es una evaluación económica
5	Huang, et al 2021 (37)	Es el ECA KATHERINE que evalúa la población, intervención y comparador de interés, pero este reporte presenta resultados de análisis exploratorio de subgrupos de pacientes asiáticas

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

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

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida a 3 años	von Minckwitz (2018)	+	+	- a	- a	+	+	- b
Calidad de vida a 12 meses	Conte (2020)	+	+	- a	- a	- c	+	+
Eventos adversos serios	NCT01772472	+	+	- a	- a	+	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: El estudio es de etiqueta abierta por lo que los pacientes, personal e investigadores conocían que tratamiento estaban recibiendo y pudieron haber recibido cuidado especial. El desenlace de calidad de vida proviene de auto-reporte, por lo que la falta de cegamiento podría impactar en las respuestas dadas.
b: El 10.4% (77 participantes) de los pacientes del grupo de TDM-1, recibió trastuzumab luego de descontinuar su tratamiento asignado, por eventos adversos. El resultado proviene de un análisis interino.
c: Solo el 52.3% del grupo que recibió trastuzumab y el 57.9% del grupo que recibió trastuzumab emtansina completaron los cuestionarios para calidad de vida a los 12 meses. Señalan que no se incluyó en el análisis los datos de las personas que descontinuaron debido a eventos adversos.

Anexo 4b. Evaluación de la calidad de reporte de estudios económicos mediante lista de comprobación CHEERS

Autor: CONITEC 2022 (31)

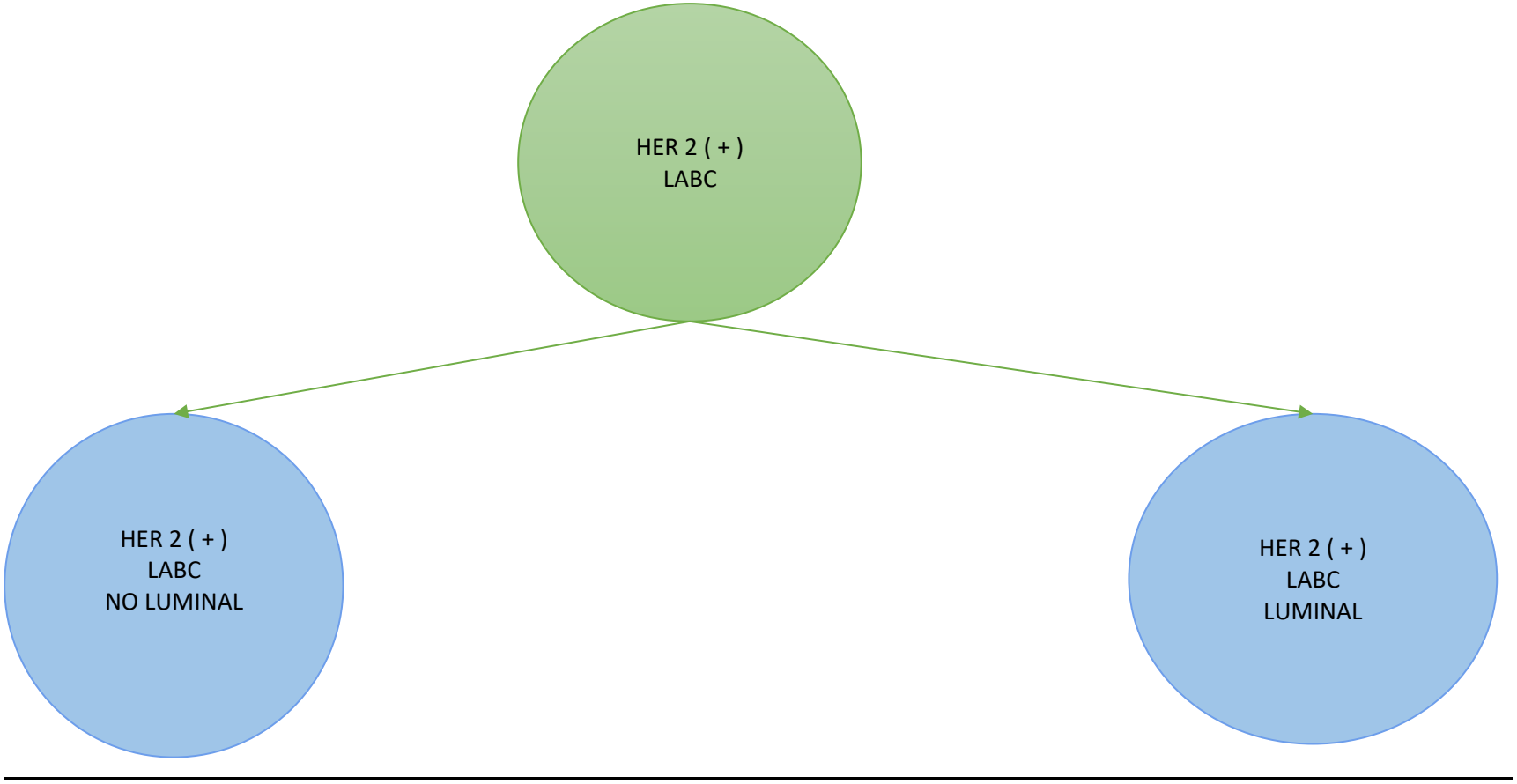
Sección/tópico	Ítem		Guía para la elaboración del reporte	Reportado en sección	
			Título		
Título	1		Identifique el estudio como una evaluación económica y especifique las intervenciones que están siendo comparadas.	Si	pág. 39
			Resumen		
Resumen	2		Incluya un resumen estructurado destacando el contexto, los métodos principales, los resultados y los análisis alternativos.	No	
			Introducción		
Antecedentes y objetivos	3		Describa el contexto del estudio, la pregunta de estudio y su relevancia práctica para la toma de decisiones en políticas o en la práctica clínica.	Si	pág. 10
			Métodos		
Plan de análisis de la evaluación económica	4		Indique si se desarrolló un plan de análisis de la evaluación económica y dónde se encuentra disponible.	No	
Población de estudio	5		Describa las características de la población del estudio (como el rango etario, las características demográficas, socioeconómicas o clínicas)	No	
Contexto y lugar	6		Proporcione información contextual relevante que pueda influir en los hallazgos	No	
Comparadores	7		Describa las intervenciones o estrategias que están siendo comparadas y por qué se eligieron	Si	Pág. 39 y 40
Perspectiva	8		Indique la/s perspectiva/s adoptada/s por el estudio y por qué se eligió o eligieron	Si	Pág. 39 y 40
Horizonte temporal	9		Indique el horizonte temporal del estudio y por qué es apropiado	Si	Pág. 39 y 40
Tasa de descuento	10		Reporte la/s tasa/s de descuento y el motivo para elegirla/s	Si	Pág. 39 y 40
Selección de los desenlaces sanitarios	11		Describa qué desenlaces se utilizaron como medida/s de beneficio/s y daño/s	Si	Pág. 39 y 40

Sección/tópico	Ítem		Guía para la elaboración del reporte	Reportado en sección	
Medición de los desenlaces sanitarios	12		Describa cómo fueron medidos los desenlaces utilizados para representar beneficio/s y daño/s.	Si	Pág. 39 y 40
Valoración de los desenlaces sanitarios	13		Describa la población y los métodos utilizados para medir y valorar los desenlaces sanitarios	Si	Pág. 39 y 40
Medición y valoración de recursos y costos	14		Describa cómo se midieron los recursos sanitarios y se valoraron los costos.	Si	Pág. 39 y 40
Moneda, fecha de los precios, y conversión	15		Reporte las fechas de la estimación de la cantidad de recursos y los costos unitarios, así como la moneda y año de conversión.	Si	Pág. 39 y 40
Justificación y descripción del modelo	16		En caso de usar un modelo de decisión, descríbalo en detalle y justifique su elección. Reporte si el modelo está disponible públicamente y dónde se puede acceder.	Si	pág. 42
Análisis y supuestos	17		Describa todos los métodos utilizados para analizar o transformar datos estadísticamente; los métodos de extrapolación, y las aproximaciones para validar cualquier modelo utilizado.	No	
Caracterización de la heterogeneidad	18		Describa todos los métodos utilizados para estimar cómo los resultados del estudio varían entre subgrupos.	No	
Caracterización de los efectos distribucionales	19		Describa cómo se distribuyen los impactos entre diferentes individuos, o los ajustes realizados para reflejar poblaciones prioritarias	No	
Caracterización de la incertidumbre	20		Describa los métodos utilizados para caracterizar las fuentes de incertidumbre en el análisis.	Si	Pág. 57
Abordaje para la participación e involucramiento de pacientes, público, comunidad y otros	21		Describa cualquier estrategia utilizada para involucrar a los pacientes o a los destinatarios de los servicios, al público en general, a la comunidad, o las partes interesadas (por ejemplo, médicos o pagadores) en el diseño del estudio.	No	
			Resultados		
Parámetros del estudio	22		Informe los detalles de todos los parámetros utilizados (por ejemplo, valores, rangos, referencias), incluyendo la incertidumbre o los supuestos distribucionales.	Si	pág. 40
Resumen de los resultados principales	23		Informe los valores promedio de las principales categorías de costos y desenlaces de interés, y resúmalos en el indicador o la medida global más apropiados.	Si	pág. 56 y 57

Sección/tópico	Ítem		Guía para la elaboración del reporte	Reportado en sección	
Efecto de la incertidumbre	24		Describa cómo la incertidumbre sobre los juicios analíticos, los parámetros o las proyecciones afectan los hallazgos. Si corresponde, informe el efecto de la elección de la tasa de descuento y el horizonte temporal.	No	
Efecto de la participación e involucramiento de pacientes, público, comunidad y otros actores	25		Reporte sobre cualquier influencia o cambio que la participación de pacientes o destinatarios de los servicios, el público, la comunidad u otros actores haya tenido en el enfoque o los hallazgos del estudio.	No	
			Discusión		
Hallazgos del estudio, limitaciones, generalizabilidad y conocimiento actual	26		Reporte los hallazgos principales del estudio, las limitaciones, así como las consideraciones éticas o de equidad que no se hayan incorporado, y cómo los mismos podrían afectar a los pacientes, las políticas o la práctica.	Si	pág. 56 y 57
			Otra información relevante		
Fuente de financiamiento	27		Describa cómo se financió el estudio y cualquier rol del financiador en la identificación, el diseño, la realización, y el reporte del mismo.	sí	9
Conflictos de interés	28		Reporte los conflictos de interés de los autores, de acuerdo con los requisitos de la revista científica o del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE).	No	

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

Esquema: Trastuzumab

PATOLOGÍA					
Paciente con Ca Mama HER 2 + No Luminal Localmente avanzado Trastuzumab					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	15	100%	32.00	480.00
19306	MASTECTOMIA RADICAL (GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES)	1	100%	1,427.00	1,427.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO	15	100%	17.73	265.98
85018	HEMOGLOBINA	15	100%	21.00	315.00
85041	RECUENTO DE ERITROCITOS	15	100%	14.00	210.00
85048	RECUENTO DE LEUCOCITOS	15	100%	21.00	315.00
85045	RECUENTO DE RETICULOCITOS	15	100%	22.00	330.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	15	100%	22.00	330.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	15	100%	9.00	135.00
84526	UREA	15	100%	9.00	135.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	15	100%	18.00	270.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	15	100%	18.00	270.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	15	100%	11.00	165.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	15	100%	23.00	345.00
84155	PROTEINAS TOTALES EN SANGRE	15	100%	5.00	75.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	11.00	165.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	15	100%	11.00	165.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	447.00	894.00

74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
76645	ECOGRAFIA + LOCALIZACION	2	100%	42.00	84.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	4	100%	32.00	128.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	4	100%	51.00	204.00
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	100%	230.00	2,300.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	14	100%	209.00	2,926.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	3	28%	32.00	26.53
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	3	12%	32.00	11.46
Subtotal					**13,075.97**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
17689	TRASTUZUMAB	21mg/mL	INY	20mL	14	100%	462.00	6,468.00
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	14	100%	0.81	11.34
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		21	13%	0.02	0.05
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		112	12%	0.15	2.08
05172	OSELTAMIVIR	75mg	TAB		10	12%	0.01	0.01
06239	TRAMADOL CLORHIDRATO	50mg	TAB		15	13%	0.04	0.08
05361	PENTOXIFILINA	400mg	TAB		168	28%	0.44	20.43
05959	SULFADIAZINA DE PLATA	1g/100g	CRM	50g	16	28%	1.00	4.42
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	21%	0.02	0.04
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	11%	0.02	0.02
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	17%	0.02	0.03
02004	CLONAZEPAM	2mg	TAB		15	12%	0.01	0.02
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15mg/5mL	JARABE	120mL	5	12%	0.12	0.07
Subtotal								**6,506.59**
Total								**19,582.56**

PATOLOGÍA

Paciente con Ca Mama HER 2 + Luminal Localmente avanzado Trastuzumab

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	15	100%	32.00	480.00
19306	MASTECTOMIA RADICAL (GANGLIOS LINFATICOS AXILARES)	1	100%	1,427.00	1,427.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO	15	100%	17.73	265.98
85018	HEMOGLOBINA	15	100%	21.00	315.00
85041	RECUENTO DE ERITROCITOS	15	100%	14.00	210.00
85048	RECUENTO DE LEUCOCITOS	15	100%	21.00	315.00
85045	RECUENTO DE RETICULOCITOS	15	100%	22.00	330.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	15	100%	22.00	330.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	15	100%	9.00	135.00
84526	UREA	15	100%	9.00	135.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	15	100%	18.00	270.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	15	100%	18.00	270.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	15	100%	11.00	165.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	15	100%	23.00	345.00
84155	PROTEINAS TOTALES EN SANGRE	15	100%	5.00	75.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	11.00	165.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	15	100%	11.00	165.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	447.00	894.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
76645	ECOGRAFIA + LOCALIZACION	2	100%	42.00	84.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	4	100%	32.00	128.00

93307	ECOCARDIOGRAFIA	4	100%	51.00	204.00
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	100%	230.00	2,300.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	14	100%	209.00	2,926.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	3	28%	32.00	26.53
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	3	12%	32.00	11.46
Subtotal					**13,075.97**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
17689	TRASTUZUMAB	21mg/mL	INY	20mL	14	100%	462.00	6,468.00
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	14	100%	0.81	11.34
00859	ANASTROZOL	1mg	TAB		365	70%	0.08	20.44
06038	TAMOXIFENO	20mg	TAB		365	30%	0.15	16.43
04350	LEUPROLENINA ACETATO	3.75mg	INY		12	30%	123.00	442.80
01503	CALCITRIOL	0.25mcg	TAB		365	100%	0.12	43.80
00356	ÁCIDO ALENDRÓNICO	70mg	TAB		52	100%	0.05	2.60
01451	CALCIO CARBONATO	500 mg(equiv 500mg Ca)	TAB		365	100%	0.03	10.95
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		21	13%	0.02	0.05
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		112	12%	0.15	2.08
05172	OSELTAMIVIR	75mg	TAB		10	12%	0.01	0.01
06239	TRAMADOL CLORHIDRATO	50mg	TAB		15	13%	0.04	0.08
05361	PENTOXIFILINA	400mg	TAB		168	28%	0.44	20.43
05959	SULFADIAZINA DE PLATA	1g/100g	CRM	50g	16	28%	1.00	4.42
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	21%	0.02	0.04
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	11%	0.02	0.02
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	17%	0.02	0.03
02004	CLONAZEPAM	2mg	TAB		15	12%	0.01	0.02
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15mg/5mL	JARABE	120mL	5	12%	0.12	0.07

Subtotal	**7,043.61**
Total	**20,119.58**

Esquema: Trastuzumab emtansina

PATOLOGÍA

Paciente con Ca Mama HER 2 + No Luminal Localmente avanzado Trastuzumab Emtansina

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	15	100%	32.00	480.00
19306	MASTECTOMIA RADICAL (GANGLIOS LINFATICOS AXILARES)	1	100%	1,427.00	1,427.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	236.00	236.00
85014	HEMATOCRITO	15	100%	17.73	265.98
85018	HEMOGLOBINA	15	100%	21.00	315.00
85041	RECUENTO DE ERITROCITOS	15	100%	14.00	210.00
85048	RECUENTO DE LEUCOCITOS	15	100%	21.00	315.00
85045	RECUENTO DE RETICULOCITOS	15	100%	22.00	330.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	15	100%	22.00	330.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	15	100%	9.00	135.00
84526	UREA	15	100%	9.00	135.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	15	100%	18.00	270.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	15	100%	18.00	270.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	15	100%	11.00	165.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	15	100%	23.00	345.00
84155	PROTEINAS TOTALES EN SANGRE	15	100%	5.00	75.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	11.00	165.00

84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	15	100%	11.00	165.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	447.00	894.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
76645	ECOGRAFIA + LOCALIZACION	2	100%	42.00	84.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	4	100%	32.00	128.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	4	100%	51.00	204.00
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	100%	230.00	2,300.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	14	100%	209.00	2,926.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	3	14%	32.00	12.97
36430	TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR, PLASMA, GLOBULOS ROJOS, PLAQUETAS, CRIOPRECIPITADO O PROC.AFERESIS.	1	28%	14.00	3.88
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	3	23%	32.00	22.19
Subtotal					**13,077.01**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
-	TRASTUZUMAB EMTANSINA	20mg/mL	INY	5mL	31	70%	5640.00	121,598.40
-	TRASTUZUMAB EMTANSINA	20mg/mL	INY	8mL	22	30%	9030.00	60,681.60
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	14	100%	0.81	11.34
00859	ANASTROZOL	1mg	TAB		365	70%	0.08	20.44
06038	TAMOXIFENO	20mg	TAB		365	30%	0.15	16.43
04350	LEUPROLENINA ACETATO	3.75mg	INY		12	30%	123.00	442.80
01503	CALCITRIOL	0.25mcg	TAB		365	100%	0.12	43.80
00356	ÁCIDO ALENDRÓNICO	70mg	TAB		52	100%	0.05	2.60
01451	CALCIO CARBONATO	500 mg(equiv 500mg Ca)	TAB		365	100%	0.03	10.95
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		21	42%	0.02	0.17
04291	LACTULOSA	3.33g/5mL	JARABE	180mL	2	17%	1.36	0.46
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		112	12.3%	0.15	2.07
05161	ONDANSETRON	8mg	TAB		10	14%	0.11	0.16

05172	OSELTAMIVIR	75mg	TAB		10	14%	0.01	0.01
06239	TRAMADOL CLORHIDRATO	50mg	TAB		15	13%	0.04	0.08
05361	PENTOXIFILINA	400mg	TAB		168	25%	0.44	18.78
05959	SULFADIAZINA DE PLATA	1g/100g	CRM	50g	16	25%	1.00	4.07
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	10%	0.02	0.02
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	26%	0.02	0.05
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	15%	0.02	0.03
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	12%	0.02	0.02
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		9	28%	0.02	0.05
02004	CLONAZEPAM	2mg	TAB		15	14%	0.01	0.02
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15mg/5mL	JARABE	120mL	5	14%	0.12	0.08
00670	AMITRIPTILINA CLORHIDRATO	25mg	TAB		300	18%	0.10	5.47
03718	GABAPENTINA	300mg	TAB		900	18%	0.06	9.85
Subtotal								**182,869.74**
Total								**195,946.75**

PATOLOGÍA

Paciente con Ca Mama HER 2 + Luminal Localmente avanzado Trastuzumab Emtansina

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	15	100%	32.00	480.00
19306	MASTECTOMIA RADICAL (GANGLIOS LINFATICOS AXILARES)	1	100%	1,427.00	1,427.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O	1	100%	236.00	236.00

	FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA				
85014	HEMATOCRITO	15	100%	17.73	265.98
85018	HEMOGLOBINA	15	100%	21.00	315.00
85041	RECUENTO DE ERITROCITOS	15	100%	14.00	210.00
85048	RECUENTO DE LEUCOCITOS	15	100%	21.00	315.00
85045	RECUENTO DE RETICULOCITOS	15	100%	22.00	330.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	15	100%	22.00	330.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	15	100%	9.00	135.00
84526	UREA	15	100%	9.00	135.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	15	100%	18.00	270.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	15	100%	18.00	270.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	15	100%	11.00	165.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	15	100%	23.00	345.00
84155	PROTEINAS TOTALES EN SANGRE	15	100%	5.00	75.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	15	100%	11.00	165.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	15	100%	11.00	165.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	447.00	894.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
76645	ECOGRAFIA + LOCALIZACION	2	100%	42.00	84.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	4	100%	32.00	128.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	4	100%	51.00	204.00
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	100%	230.00	2,300.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	14	100%	209.00	2,926.00
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	3	14%	32.00	12.97
36430	TRANSFUSIÓN DE PAQUETE GLOBULAR, PLASMA, GLOBULOS ROJOS, PLAQUETAS, CRIOPRECIPITADO O PROC.AFERESIS.	1	28%	14.00	3.88
99203	CONSULTA EXTERNA Y AMBULATORIA	3	23%	32.00	22.19
Subtotal					**13,077.011**
Medicamentos					

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
-	TRASTUZUMAB EMTANSINA	20MG/ML	INY	5ML	31	70%	5640.00	121,598.40
-	TRASTUZUMAB EMTANSINA	20MG/ML	INY	8ML	22	30%	9030.00	60,681.60
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	14	100%	0.81	11.34
02891	DIMENHIDRINATO	50MG	TAB		21	42%	0.02	0.17
04291	LACTULOSA	3.33G/5ML	JARABE	180ML	2	17%	1.36	0.46
04478	LOPERAMIDA	2MG	TAB		112	12.3%	0.15	2.07
05161	ONDANSETRON	8MG	TAB		10	14%	0.11	0.16
05172	OSELTAMIVIR	75MG	TAB		10	14%	0.01	0.01
06239	TRAMADOL CLORHIDRATO	50MG	TAB		15	13%	0.04	0.08
05361	PENTOXIFILINA	400MG	TAB		168	25%	0.44	18.78
05959	SULFADIAZINA DE PLATA	1G/100G	CRM	50G	16	25%	1.00	4.07
05335	PARACETAMOL	500MG	TAB		9	10%	0.02	0.02
05335	PARACETAMOL	500MG	TAB		9	26%	0.02	0.05
05335	PARACETAMOL	500MG	TAB		9	15%	0.02	0.03
05335	PARACETAMOL	500MG	TAB		9	12%	0.02	0.02
05335	PARACETAMOL	500MG	TAB		9	28%	0.02	0.05
02004	CLONAZEPAM	2MG	TAB		15	14%	0.01	0.02
02724	DEXTROMETORFANO BROMHIDRATO	15MG/5ML	JARABE	120ML	5	14%	0.12	0.08
00670	AMITRIPTILINA CLORHIDRATO	25MG	TAB		300	18%	0.10	5.47
03718	GABAPENTINA	300MG	TAB		900	18%	0.06	9.85
Subtotal								**182,332.73**
Total								**195,409.74**

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Naysha BECERRA CHAUCA	Obstetra, salud pública y global toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Líder metodológico
2	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico, epidemiología y medicina basada en evidencia	INS/CETS	Coordinador metodológico
3	Diana GONZALES ZURITA	Médico, gerencia en servicios de salud	INS/CETS	Coordinación administrativa y gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC
4	Jhoselyn CAVERO O'HIGGINS	Economistas	INS/CETS	Equipo metodológico
5	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médico, especialista en materia oncológica	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo
6	Emmanuel CCOPA APAZA	Médico, especialista en materia oncológica	IREN - Centro	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo
7	Juana GÓMEZ	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Ricardo ESPINOZA LIPA	Médico, Especialista en gestión en salud	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Médico supervisor	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Y.G.P.A.	–	–	Paciente afectado por la condición de salud evaluada

ANEXO 6. 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
Naysha BECERRA CHAUCA	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Diana GONZALES ZURITA	Coordinación administrativa y gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhoselyn CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Emmanuel CCOPA APAZA	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GÓMEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Ricardo ESPINOZA LIPA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 7. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse trastuzumab emtansina en lugar de la trastuzumab para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a Trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa?

Población:	Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a Trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa.
Intervención:	Trastuzumab emtansina
Comparador:	Trastuzumab
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	• Sobrevida global (crítico) • Calidad de vida (crítico) • Eventos adversos serios (crítico)
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME - **No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).**	- En el PNUME se cuenta con trastuzumab. Sin embargo, el grupo de trabajo consideró que es un medicamento insuficiente dado que su administración en escenario de neoadyuvancia no logró respuesta patológica completa. Por lo que, para esa población no existe tratamiento adecuado en el PNUME.	
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos*	**Sobrevida Global (% de muertes)** Certeza muy baja, beneficio trivial (-2.2% muertes)	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
deseables anticipados? - **Trivial** - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No sé	**Calidad de vida (puntaje)** Certeza muy baja, beneficio trivial en valoración global (-0.04 puntos) Certeza muy baja, beneficio trivial en funcionamiento físico (-1.9 puntos) Certeza muy baja, beneficio trivial en funcionamiento cognitivo (-2 puntos) Certeza muy baja, beneficio trivial en funcionamiento social (-2.1 puntos) Entre todos los desenlaces se consideró: **Efecto deseable:** TRIVIAL	
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - Grande - Moderado - **Pequeño** - Trivial - Varía - No sé	**Eventos adversos serios (% de eventos)** Certeza muy baja, daño pequeño (+4.7% eventos) Entre todos los desenlaces se consideró: **Efecto indeseable: PEQUEÑO**	
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - **Muy baja** - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	- La menor certeza de evidencia de los desenlaces evaluados es: Muy Baja. Por ende, **Certeza global de la evidencia**: MUY BAJA	
Balance de efectos *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador **- No favorece a la intervención ni al comparador** - Probablemente favorece a la intervención	El balance de efecto determinado por el panel fue: **No favorece a la intervención ni al comparador**	- La representante del RON no pudo votar por temas técnicos y falta de conectividad a la reunión. De los restantes miembros el grupo, la mayoría votó por "no favorece a la intervención ni al comparador" y mientras que el representante de la IPRESS solicitante señaló que el balance "favorece a la intervención" - Por mayoría se calificó como que el balance "no favorece a la intervención ni al comparador"

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Favorece a la intervención - Varía - No lo sé		
Nivel de innovación - TS no innovadora **- TS innovadora**	El Panel acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología **no es innovadora**	
Equidad *¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?* - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - **No lo sé**	El panel deliberó sobre los siguientes argumentos: Ambos tratamientos, trastuzumab emtansina y trastuzumab se dan en la misma frecuencia y bajo la misma forma de administración. Asimismo, la frecuencia del monitoreo de efectos adversos es similar. Por ende, el tratamiento en evaluación, trastuzumab emtansina, no produciría un impacto sustancia en la accesibilidad al tratamiento. Sin embargo, no se tiene evidencia sobre el impacto en la equidad, por lo que el grupo de trabajo consensuó **que se desconoce.**	Se debe tener en cuenta que para este criterio no se contó con los votos de los representantes del RON y de la IPRESS solicitante. El primero por motivos de conectividad y el segundo por voluntad propia.
Recursos necesarios *¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?* - **Costos extensos** - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia en uso de recursos entre trastuzumab emtansina y trastuzumab es 175,827.17 soles para la variante luminal y no luminal. El grupo de trabajo valoró el gasto con trastuzumab emtansina como **costos extensos.**	
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - **Ningún estudio incluido**	Un estudio de costo utilidad regional (CONITEC) concluyó que trastuzumab emtansina no es costo-efectivo, en comparación con trastuzumab en población con estadio III. Sin embargo, el grupo de trabajo consideró que este estudio no representaba la realidad peruana, por lo que consideraron que ningún estudio había sido incluido. **Ningún estudio incluido**	

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa		
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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (Estadio IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC), que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, el grupo de trabajo no recomienda el uso de trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab **(recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja)**.

Comentario: Esta recomendación se dio por mayoría. Cuatro de los cinco miembros del grupo de trabajo señalaron que no se recomienda la TS. Sin embargo, una de ellas, la representante del RON señaló que dicho juicio es en base a la evidencia presentada, pero que ella considera que se debió tomar en cuenta el desenlace de sobrevida libre de enfermedad. Por otro lado, el representante de la IPRESS solicitante votó por que se recomiende la TS señalando que no se tomó en cuenta el desenlace sobrevida libre de enfermedad y los resultados más actuales del ensayo clínico KATHERINE publicados en una conferencia reciente. Se le mencionó que el desenlace de sobrevida libre de enfermedad es un desenlace intermedio que debía ser adecuadamente validado para ser un subrogado de sobrevida global y no se halló evidencia de ello, por lo que no se incluyó en la PICO. Asimismo, se indicó que las evaluaciones de tecnología sanitaria no admitían poster o resúmenes de conferencias.

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 no favorece ni a la intervención ni al comparador.	En pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (Estadio IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC), que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante asociado a trastuzumab y no alcanzaron respuesta patológica completa, la magnitud de los beneficios de brindar trastuzumab emtansina en lugar de trastuzumab fueron triviales y los daños fueron pequeños. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos no favorece ni a la intervención ni al comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia más baja de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	Todos fueron desenlaces finales son: Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	Se concluyó que no hubo estudios incluidos en que presentaran estudios de costo-efectividad válidos.