



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 006-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE TRASTUZUMAB EMTANSINA PARA EL
TRATAMIENTO ADYUVANTE DE PACIENTES ADULTOS CON
CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO LOCALMENTE AVANZADO
CON ENFERMEDAD INVASIVA RESIDUAL DESPUÉS DE
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON TRASTUZUMAB Y
QUIMIOTERAPIA**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Febrero, 2022



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías. IETSI – EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Sally Corrales Sequeiros – médica oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado con enfermedad invasiva residual después de tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama, HER2 positivo, localmente avanzado con enfermedad invasiva residual después de tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia. Así, el Dr. Rodrigo Auqui Flores, médico especialista en Oncología del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Alanzor Aguinaga Asenjo de la Red Asistencial Lambayeque, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto trastuzumab emtansina.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Sally Corrales Sequeiros, médico especialista en Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado* con enfermedad invasiva residual** después de tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos
I	Tratamiento adyuvante con trastuzumab emtansina
C	Tratamiento adyuvante con trastuzumab
O	Sobrevida global Recurrencia Sobrevida libre de enfermedad*** Calidad de vida Eventos adversos

* Estadio IIB, IIIA, IIIB, IIIC.

** Presencia de células neoplásicas invasivas (la enfermedad *in situ* [limitada al interior del conducto mamario] puede permanecer) detectadas patológicamente en la muestra quirúrgica de la mama o los ganglios linfáticos axilares (FDA 2020).

*** Definida como tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia local o a distancia o muerte por cualquier causa (FDA 2020).



II. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial y en el Perú, el cáncer de mama es el cáncer que se diagnostica con más frecuencia entre las mujeres y es la principal causa de muerte por cáncer en las mismas (Institute for Health Metrics and Evaluation 2021).

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y fenotípicamente diversa, compuesta por varios subtipos biológicos que tienen un comportamiento distinto. La amplificación o sobreexpresión del oncogén del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) está presente en aproximadamente el 15 % de los cánceres de mama invasivos primarios (Burstein 2021).

Las mujeres con cáncer de mama, localmente avanzado, positivo para HER2, a menudo requieren tratamiento neoadyuvante (preoperatorio) con trastuzumab y quimioterapia. El tratamiento neoadyuvante tiene como objetivo reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía. Si bien la mayoría de pacientes presenta una respuesta patológica completa después del tratamiento neoadyuvante, existe un grupo de pacientes que experimentan enfermedad invasiva residual. Aunque, hasta la fecha, no existe evidencia sólida que demuestre que una respuesta patológica completa prediga un efecto sobre los desenlaces finales a largo plazo, como la supervivencia global (SG) (Cortazar et al. 2014), algunos autores sugieren que la ausencia de una respuesta patológica completa estaría asociada con un peor pronóstico (von Minckwitz et al. 2019). Adicional, e independientemente a la respuesta al tratamiento neoadyuvante, en general, todas las pacientes reciben tratamiento adyuvante (posoperatorio). El tratamiento adyuvante tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia después de la cirugía (Burstein 2021; NICE 2020).

En EsSalud, el estándar de tratamiento adyuvante para las mujeres con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado con enfermedad invasiva residual después del tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos es completar 1 año de terapia con trastuzumab (sin quimioterapia). Sin embargo, el IETSI recibió una solicitud de evaluación de uso de trastuzumab emtansina, como tratamiento adyuvante alternativo al uso de trastuzumab, basado en un aparente menor riesgo de recurrencia.

El trastuzumab emtansina es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra el HER2 que contiene el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER2 (trastuzumab), unido, mediante un enlace covalente, al agente citotóxico emtansina. El trastuzumab emtansina mantiene la actividad de trastuzumab; proporcionando además un suministro intracelular de emtansina a las células que sobreexpresan HER2. Tras la unión al subdominio IV del receptor HER2, trastuzumab emtansina sufre una internalización mediada por receptor y degradación lisosomal subsiguiente, lo que resulta en la liberación intracelular de catabolitos citotóxicos que contienen emtansina. La unión de



emtansina a la tubulina interrumpe las redes de microtúbulos en la célula, lo que da como resultado la detención del ciclo celular y la muerte celular apoptótica (FDA 2021; EMA 2021).

En el Perú, el trastuzumab emtansina tiene registro sanitario vigente (BE01115 y BE01116), con titular ROCHE FARMA (PERU) S.A. (DIGEMID - MINSA 2021b). En la Tabla 2 se muestran los costos estimados del tratamiento con trastuzumab emtansina (intervención propuesta) y trastuzumab (comparador) por paciente, contemplando solo el costo del medicamento.

Tabla 2. Costos del tratamiento con trastuzumab emtansina y trastuzumab por paciente

Tratamiento	Precio/unidad	Dosis recomendada	Costo de la terapia adyuvante ^c
Trastuzumab emtansina (Kadcyla) 160 mg	S/ 10,602.40 ^a	3.6 mg/kg cada 3 semanas.	S/ 296,856.00
Trastuzumab (Herceptin) 440mg	S/ 4,212.29 – S/ 4,680.32 ^b	6 mg/kg cada 3 semanas.	58,972.06 – 65,524.48
Biosimilar de trastuzumab (Bisintex) 420mg	S/ 2,147.00 – S/ 2,400.00 ^b		30,058.00 – 33,600.00
Biosimilar de trastuzumab (Kanjinti) 420mg	S/ 2,360.00 ^b		33,040.00

^a Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos - DIGEMID, 2021 (DIGEMID - MINSA 2021a).

^b Sistema Informático SAP - EsSalud, 2020 (Sistema SAP - EsSalud 2020)

^c El costo corresponde a 14 ciclos para un paciente de 70 kg. Cada ciclo requiere dos viales de trastuzumab emtansina o un vial de trastuzumab, según corresponda.

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama, HER2 positivo, localmente avanzado con enfermedad invasiva residual después del tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo del cáncer como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la European Society for Medical Oncology (ESMO), y la American Society of Clinical Oncology (ASCO). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

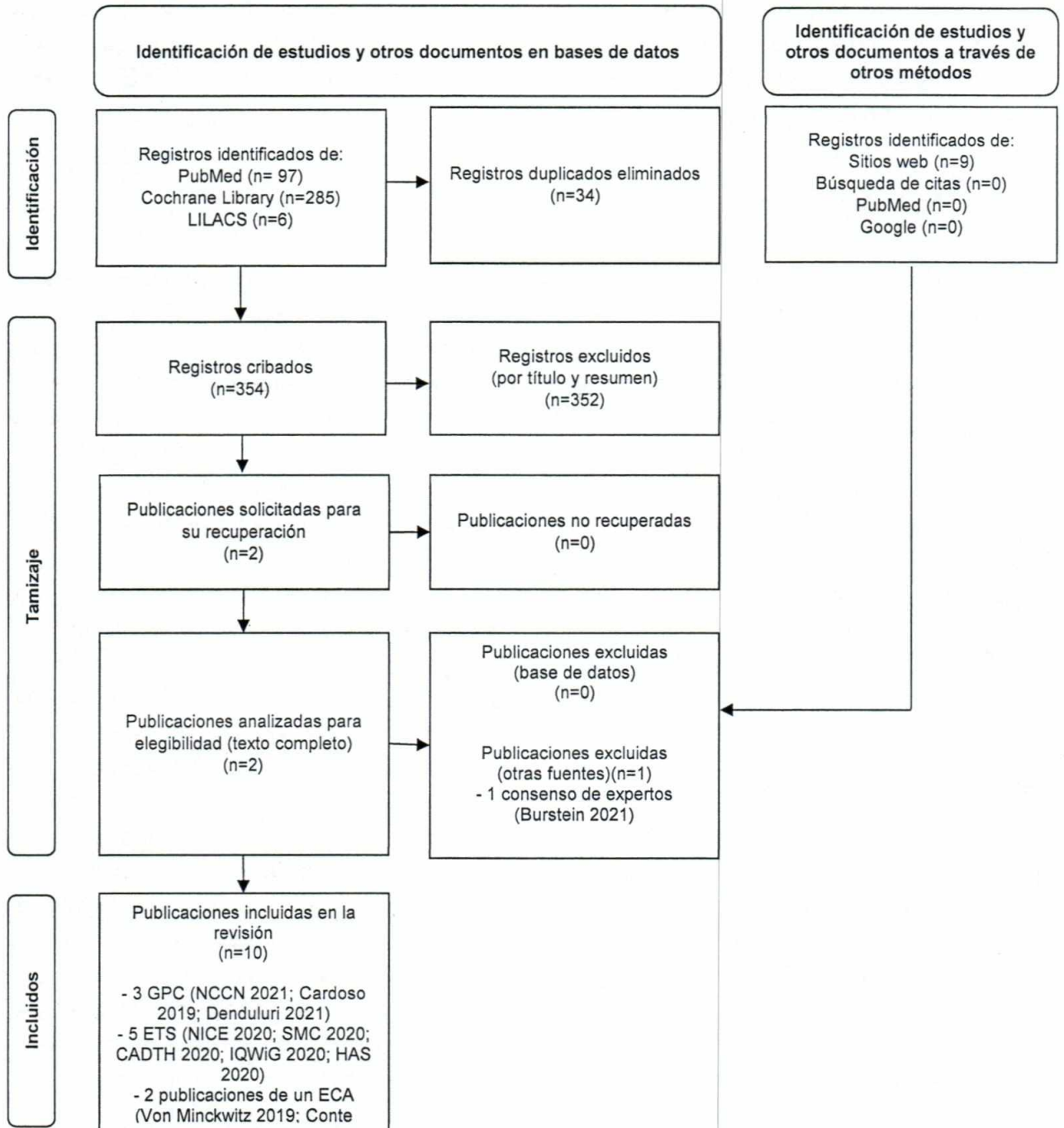
La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías de referencia para el servicio de oncología de EsSalud. Solo se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de autorización de comercialización de trastuzumab emtansina para la condición clínica de la población objetivo del presente dictamen (2019).

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios por título y resumen. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía




GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.


La búsqueda de literatura permitió identificar diez publicaciones que aportan información de relevancia para fines de la presente actualización: tres GPC realizadas por la NCCN (NCCN 2021), la ESMO (Cardoso et al. 2019), y la ASCO (Denduluri et al. 2021), cinco ETS elaboradas por el NICE de Inglaterra y Gales (NICE 2020), el SMC de Escocia (SMC 2020), la CADTH de Canadá (CADTH 2020), el IQWiG de Alemania (IQWiG 2020), y la HAS de Francia (HAS 2020), y dos publicaciones del ECA KATHERINE (von Minckwitz et al. 2019; Conte et al. 2020).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto a las GPC, las tres guías incluidas (NCCN, ESMO y ASCO) recomiendan el tratamiento adyuvante con trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, con enfermedad invasiva residual después del tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia. Ninguna guía realiza recomendaciones sobre continuar con trastuzumab, como terapia adyuvante, en esta población objetivo. Todas las guías basaron la recomendación de trastuzumab emtansina en el análisis principal del estudio KATHERINE, correspondiente a un análisis interino del desenlace principal, sobrevida libre de enfermedad (SLE) invasiva.



En cuanto a las ETS, todas recomiendan o concluyen a favor del uso de trastuzumab emtansina en la población de interés del presente dictamen. Tres de las cinco ETS incluidas (el NICE, el SMC y la CADTH) condicionan su aprobación de uso a un descuento en el precio del medicamento para mejorar su costo-efectividad. Todas las ETS revisaron la evidencia del estudio KATHERINE. Al respecto, se refiere que en el estudio se demostró un beneficio clínico adicional con trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab, en términos de SLE invasiva. Sobre la seguridad, se indica que trastuzumab emtansina fue considerablemente más tóxico que trastuzumab. De hecho, la CADTH y el IQWiG describen que hubo algún deterioro en la calidad de vida. Además, cuatro de las cinco ETS incluidas (NICE, SMC, CADTH y HAS) enfatizan que actualmente no es posible saber si trastuzumab emtansina prolonga la SG, ya que los resultados finales para este desenlace aún no están disponibles. Asimismo, las ETS de SMC, CADTH, IQWiG y HAS describen que las principales limitaciones metodológicas de KATHERINE fueron el corto tiempo de seguimiento, el diseño de etiqueta abierta, y/o el hecho de que la SLE invasiva (desenlace principal del estudio) no ha sido validada en la literatura como desenlace subrogado de SG.



El estudio KATHERINE es un ECA de fase 3, de etiqueta abierta, realizado en pacientes con cáncer de mama no metastásico, HER2 positivo, con enfermedad invasiva residual detectada en el análisis patológico de la muestra quirúrgica de la mama o los ganglios linfáticos axilares después de recibir terapia neoadyuvante con quimioterapia basada en taxano y trastuzumab (von Minckwitz et al. 2019; Conte et al. 2020). La enfermedad con receptores hormonales positivos estuvo presente en el 72.3 % de los pacientes. Los

pacientes fueron asignados al azar a recibir tratamiento adyuvante con trastuzumab emtansina (n=743) o trastuzumab (n=743) durante 14 ciclos. El desenlace principal fue la SLE invasiva (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera aparición de uno de los siguientes eventos: recurrencia del tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, cáncer de mama invasivo contralateral, recurrencia de una enfermedad a distancia o muerte por cualquier causa). El análisis de eficacia se realizó en la población de intención a tratar, es decir, en todos los pacientes que fueron aleatorizados.

Después de una mediana de seguimiento de 41 meses, los resultados del único análisis interino preespecificado para el desenlace principal, con el 67 % de los eventos requeridos para el análisis final, mostraron que trastuzumab emtansina se asoció con una mejora estadísticamente significativa en la SLE invasiva en comparación con trastuzumab (hazard ratio [HR] 0.50; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0.39 a 0.64; $p < 0.001$, con un valor alfa preespecificado de 0.0124) (von Minckwitz et al. 2019). Los resultados fueron consistentes para la SLE (incluyendo para enfermedad no invasiva) (von Minckwitz et al. 2019). Además, se notificaron un total de 98 muertes: 42 (6 %) en el grupo de trastuzumab emtansina y 56 (8 %) en el grupo de trastuzumab. El HR de muerte fue 0.70 (IC 95 % 0.47 a 1.05, $p = 0.0848$) (von Minckwitz et al. 2019). Las tasas de eventos adversos (EA) de grado 3 o más fueron de 26 % en el grupo de trastuzumab emtansina y 15 % en el grupo de trastuzumab, las tasas de EA serios de 13 % y 8 %, respectivamente, y las tasas de discontinuación debido a EA de 18 % y 2 %, respectivamente (von Minckwitz et al. 2019).

La calidad de vida se evaluó con el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer - Core 30 (QLQ-C30) y el módulo de cáncer de mama (QLQ-BR23) (Conte et al. 2020). Al respecto, una mayor proporción de pacientes en el grupo de trastuzumab emtansina informó un deterioro clínicamente significativo (mayor o igual a 10 puntos) durante al menos 1 punto de tiempo de evaluación en el estudio en los siguientes ítems: función del rol (49 % vs 41 %), pérdida de apetito (38 % vs 28 %), estreñimiento (47 % vs 38 %), fatiga (66 % vs 60 %), náuseas/vómitos (39 % vs 30 %) y efectos secundarios de la terapia sistémica (49 % vs 36 %) en comparación con los pacientes del grupo de trastuzumab.

El ECA KATHERINE tiene una importante limitación metodológica al basar sus resultados de eficacia en la SLE, que no es una medida directa de beneficio clínico para el paciente. Se trata de un desenlace compuesto, que mide la recurrencia, basada en imágenes radiográficas, o la muerte por cualquier causa. Así, considerando que las imágenes radiográficas no miden un beneficio directo *per se*, la SLE debería demostrar su capacidad predictiva, basada en evidencia científica, antes de reemplazar un desenlace clínicamente importante desde la perspectiva del paciente, como la SG o la calidad de vida. Al respecto, la evidencia de múltiples ECA que evaluaron el uso de anti-HER2 adyuvante en el cáncer de mama temprano indica que la asociación entre los

efectos del tratamiento en la SLE y la SG no es lo suficientemente fuerte como para que la SLE se considere un subrogado válido de SG (Saad et al. 2019). Además, debido a las diferentes definiciones de SLE descritos en la literatura, los análisis e interpretaciones de los estudios de validación de la SLE son cuestionables. En consecuencia, no está claro por qué las GPC y ETS identificadas en la presente evaluación afirmaron un beneficio clínico adicional con trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab en función de los resultados de la SLE, considerando que este no es un desenlace que haya sido validado en la literatura científica.

Otra importante limitación del ECA KATHERINE fue el hecho de presentar resultados basados en análisis con datos preliminares. Al respecto, existe evidencia que sugiere que los análisis interinos o de ECA truncados pueden sobreestimar el efecto del tratamiento en aproximadamente un 30% (Bassler et al. 2010). En consecuencia, solo es posible elaborar conclusiones definitivas sobre la eficacia de medicamentos si existen resultados de análisis finales, correspondientes a desenlaces clínicos o subrogados adecuadamente validados.

Otras limitaciones del ECA KATHERINE fueron el diseño de etiqueta abierta y el patrocinio por la compañía farmacéutica que produce trastuzumab emtansina. Estos aumentan la probabilidad de reportar resultados favorables para el medicamento en cuestión, especialmente en desenlaces blandos o subjetivos como la SLE, la calidad de vida y los EA. Por otro lado, existe preocupación en torno a la seguridad de este fármaco, ya que se observó una mayor proporción de EA asociados al medicamento, incluyendo EA serios y discontinuación debido a EA, los cuales además podrían estar siendo subestimados debido al mayor número de desviaciones del protocolo relacionadas con no mantener o reducir las dosis por toxicidades que ocurrieron en el grupo de trastuzumab emtansina.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) Actualmente, en EsSalud, la población objetivo del presente dictamen, cuenta con trastuzumab como tratamiento adyuvante, ii) las GPC y ETS recomiendan o concluyen a favor del uso de trastuzumab emtansina; basándose en los resultados del estudio KATHERINE, iii) la evidencia del estudio KATHERINE no muestra que trastuzumab emtansina mejore los desenlaces relevantes desde la perspectiva del paciente, como la SG o la calidad de vida, iv) la SLE (desenlace principal del estudio KATHERINE) no ha demostrado ser un subrogado válido de la SG, v) con respecto a la SG, los datos actualmente disponibles son todavía muy preliminares; por lo tanto, es esencial esperar los resultados del análisis final de SG pre-especificado, vi) en cuanto a la calidad de vida, los datos a corto plazo sugieren que trastuzumab emtansina deteriora la calidad de vida del paciente, vii) la evidencia disponible muestra que trastuzumab emtansina presenta un perfil de seguridad desfavorable, en comparación con trastuzumab, lo cual se ve reflejado en la mayor tasa de EA serios asociados con el uso del medicamento, así como la discontinuación del mismo a causa de éstos, viii) sumado a la mencionado



previamente, financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de la población objetivo del presente dictamen se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente; lo cual pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de trastuzumab emtansina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama, HER2 positivo, localmente avanzado con enfermedad invasiva residual después de tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D Walter, and Gordon Guyatt. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects." *Jama* 303 (12): 1180–87. doi:10.1001/jama.294.17.2203.

Burstein, Harold J. 2021. "Adjuvant Systemic Therapy for HER2-Positive Breast Cancer." Edited by Daniel F Hayes and Sadhna R Vora. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. www.uptodate.com.

CADTH. 2020. "Final Recommendation for Trastuzumab Emtansine (Kadcyla) for Early Breast Cancer." <https://www.cadth.ca/>.

Cardoso, F., S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortmans, I. T. Rubio, S. Zackrisson, and E. Senkus. 2019. "Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 30 (8). Elsevier Masson SAS: 1194–1220. doi:10.1093/annonc/mdz173.

Conte, Pier Franco, Andreas Schneeweiss, Sibylle Loibl, Eleftherios P. Mamounas, Gunter von Minckwitz, Max S. Mano, Michael Untch, et al. 2020. "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* 126 (13): 3132–39. doi:10.1002/cncr.32873.

Cortazar, Patricia, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, et al. 2014. "Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis." *The Lancet* 384 (9938): 164–72. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8.

Denduluri, Neelima, Mark R. Somerfield, Mariana Chavez-MacGregor, Amy H. Comander, Zoneddy Dayao, Andrea Eisen, Rachel A. Freedman, et al. 2021. "Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (6): 685–93. doi:10.1200/JCO.20.02510.

DIGEMID - MINSA. 2021a. "Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos." Accessed



December 1. <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>.

DIGEMID - MINSA. 2021b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed December 1. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

EMA. 2021. "Find Medicines." Accessed December 14. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

FDA. 2021. "FDA Approved Drug Products." Accessed December 14. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

FDA. 2020. "Guidance for Industry. Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval." <https://www.fda.gov/media/83507/download>.

HAS. 2020. "Trastuzumab Emtansine - Commission de La Transparence Avis 27 Mai 2020." <https://www.has-sante.fr/>.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

IQWiG. 2020. "Trastuzumab Emtansine (Breast Cancer) – IQWiG Reports – Commission No. A20-07." www.iqwig.de.

NCCN. 2021. "NCCN Guidelines: Breast Cancer. Version 8.2021 - September 13, 2021." https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

NICE. 2020. "Trastuzumab Emtansine for Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer (TA632)." www.nice.org.uk/guidance/ta632.

Saad, Everardo D., Pierre Squifflet, Tomasz Burzykowski, Emmanuel Quinaux, Suzette Delalogue, Dimitris Mavroudis, Edith Perez, et al. 2019. "Disease-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in Patients with HER2-Positive, Early Breast Cancer in Trials of Adjuvant Trastuzumab for up to 1 Year: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Lancet Oncology* 20 (3). Elsevier Ltd: 361–70. doi:10.1016/S1470-2045(18)30750-2.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

SMC. 2020. "Trastuzumab Emtansine 100mg and 160mg Powder for Concentrate for Solution for Infusion (Kadcyla®) - SMC2298." www.scottishmedicines.org.uk.

von Minckwitz, Gunter, Chiun-Sheng Huang, Max S. Mano, Sibylle Loibl, Eleftherios P. Mamounas, Michael Untch, Norman Wolmark, et al. 2019. "Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer." *New England Journal of Medicine* 380 (7): 617–28. doi:10.1056/nejmoa1814017.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 25 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Ado-Trastuzumab Emtansine[Supplementary Concept] OR Trastuzumab Emtansine[tiab] OR Kadcylla[tiab] OR DM1[tiab]) AND (Breast Neoplasms[Mesh] OR Mammary Neoplas*[tiab] OR Mammary Cancer[tiab] OR Mammary Tumor[tiab] OR Mammary Tumors[tiab] OR Mammary Carcinom*[tiab] OR Breast Tumor[tiab] OR Breast Tumors[tiab] OR Breast Cancer[tiab] OR Breast Carcinom*[tiab] OR Breast Neoplas*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	97

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 25 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Trastuzumab NEAR/1 Emtansine):ti,ab,kw	285
	#2 Kadcylla:ti,ab,kw	23
	#3 DM1:ti,ab,kw	406
	#4 #1 OR #2 OR #3	494
	#5 MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	13916
	#6 (Mammary NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	12
	#7 (Mammary NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	60
	#8 (Mammary NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	53
	#9 (Mammary NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	99
	#10 (Breast NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	2441
	#11 (Breast NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	37415
	#12 (Breast NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	2336
	#13 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	39736
	#14 #4 AND #13	310

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 25 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Emtansine OR Kadcylla OR DM1) AND (MH Breast Neoplasms OR (Mammary OR Mama OR Mamario OR Breast) AND (Tumo\$ OR Cancer OR Carcinom\$ OR Neoplas\$)) [Words]	6

