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.° 042-DETS-IETSI-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE PERTUZUMAB EN COMBINACIÓN CON TRASTUZUMAB Y QUIMIOTERAPIA BASADA EN TAXANOS EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA, HER2 POSITIVO, LOCALMENTE AVANZADO Y SIN TRATAMIENTO PREVIO (ACTUALIZACIÓN)

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

Diciembre, 2021

EsSalud

IETSI EsSalud INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

2. Verónica 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 Sanitarias. IETSI - EsSalud.

5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - 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 pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama, HER2 positivo, localmente avanzado y sin tratamiento previo (actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 042-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

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 actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 “Seguridad y eficacia de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel en el tratamiento neoadyuvante de cáncer de mama localmente avanzado en pacientes con receptores HER2 positivo, que no hayan recibido tratamiento previo” (IETSI-EsSalud 2016), publicado en enero de 2016.

A modo de antecedente, el Dictamen Preliminar N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 concluye que la evidencia sobre la adición de pertuzumab a regímenes que contienen trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos no demuestra que este ofrezca un beneficio clínico en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) positivo. Esto debido a que la evidencia disponible hasta la fecha de realización de dicho dictamen (enero de 2016) provenía de dos estudios de fase 2 (ensayos TRYPHAENA y NeoSphere) con limitaciones metodológicas. De estos, solo el estudio NeoSphere (ID ClinicalTrials.gov: NCT00545688) presentaba el comparador de interés del dictamen en mención. Específicamente, los resultados del análisis principal de NeoSphere mostraron que pertuzumab redujo significativamente la tasa de respuesta patológica completa (pCR), pero no hubo diferencia en la tasa de cirugía conservadora de mama en pacientes con mastectomía planificada (según los datos publicados en ClinicalTrials.gov), ni se informaron resultados para desenlaces clínicos de importancia para el paciente, como la sobrevida global (SG) o calidad de vida (Gianni et al. 2012). Los argumentos para la decisión del Dictamen Preliminar N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 fueron la ausencia de evidencia que demostrara que la pCR predecía un beneficio clínico, y el diseño del estudio, de fase preliminar. Con ello, las recomendaciones del Dictamen Preliminar incluyeron que la comunidad médica y científica se mantenga atenta a evaluar nueva evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) confirmatorios de fase 3.

Considerando que desde enero de 2016 a la fecha se han publicado estudios adicionales que merecen ser evaluados en el contexto de la pregunta PICO establecida en el Dictamen Preliminar N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, los médicos especialistas en Oncología, Edgardo Salinas Alva, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, y Dandy Guillermo Concha

Valencia, del Departamento de Cirugía del Hospital Adolfo Guevara Velasco de la Red Asistencial Cusco, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de reconsideración de aprobación de uso de pertuzumab.

La pregunta PICO establecida en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 es la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes con cáncer de mama con receptor HER2 positivo localmente avanzado* sin tratamiento previo (terapia de primera línea)
I	Tratamiento neoadyuvante con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos.
C	Tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos.
O	Sobrevida global Sobrevida libre de enfermedad Respuesta patológica completa Calidad de vida (incluyendo posibilidad de cirugía conservadora de la mama) Eventos adversos

* Estadio IIB, IIIA, IIIB, IIIC.

II. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en el mundo (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020). En el 2019, en Perú se detectaron 4,743 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres, y cerca de 1,840 muertes debido a esta condición clínica (Institute for Health Metrics and Evaluation 2020). El cáncer de mama HER2 positivo representa alrededor del 15% de todos los cánceres de mama, tiene pronóstico desfavorable y mayor tasa de recurrencia que otros cánceres de mama.

La terapia neoadyuvante se refiere al tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva (es decir, la terapia preoperatoria). El objetivo de la terapia neoadyuvante es reducir el tamaño del tumor primario o eliminar las células cancerígenas que se hayan podido migrar lejos del tumor primario para, así, facilitar o permitir la cirugía en una enfermedad previamente inoperable, o facilitar la cirugía de conservación de la mama en pacientes con necesidad de procedimientos más complicados (como la mastectomía) (NICE 2016; Sikov 2021).

En los ensayos clínicos de tratamientos neoadyuvantes, los desenlaces de eficacia usados con frecuencia incluyen la sobrevida libre de eventos, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa; la sobrevida libre de enfermedad (SLE), definida como el tiempo transcurrido desde la primera fecha sin presunta enfermedad [es decir, fecha de la cirugía] hasta la recurrencia local o distante o la muerte por cualquier causa; y la tasa de pCR(FDA 2020). Sin embargo, ninguno de estos desenlaces es una medida de beneficio directo percibido por el paciente, ya que se basan en los resultados de imágenes radiográficas o exámenes microscópicos. La definición más aceptada de pCR involucra la ausencia de enfermedad invasiva residual en la mama y los ganglios linfáticos medida después del tratamiento neoadyuvante y la cirugía (Sikov 2021; FDA 2020).

En EsSalud, las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, sin tratamiento previo son tratadas con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos (docetaxel o paclitaxel). Sin embargo, el IETSI recibió dos solicitudes de reconsideración de aprobación de uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos. La justificación de uso de pertuzumab descrita por los especialistas se basaría en un menor riesgo de enfermedad invasiva residual y, en consecuencia, de progresión y metástasis.

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el domino de dimerización extracelular (subdominio II) del HER2, por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, incluyendo EGFR, HER3, y HER4. Como resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteína quinasa activada por mitógenos y la fosfoinositol 3-quinasa. La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. En ensayos con ratones, la combinación de pertuzumab y trastuzumab aumentó la actividad anti-tumoral en modelos xenoinjertos que sobre expresaban HER2 (U.S. Food and Drug Administration 2021; European Medicines Agency 2021).

En Perú, el pertuzumab tiene registro sanitario vigente (BE00938), con titular ROCHE FARMA (PERU) S.A. (DIGEMID - MINSA 2021). En la Tabla 2 se muestran los costos estimados del tratamiento con pertuzumab por paciente, contemplando solo el costo del medicamento.

Tabla 2. Costos del tratamiento con pertuzumab por paciente

Tratamiento	Precio/unidad S/	Dosis recomendada	Costo de la terapia neoadyuvante (4 ciclos) S/
Pertuzumab 420 mg / 14 mL	7,433.00 – 8,745.00[a]	840 mg (ciclo 1), luego cada 3 semanas 420 mg (ciclos 2 a 4)	37,165.00 – 43,725.00

Fuente: [a] Sistema Informático SAP - EsSalud, 2021 (Sistema SAP - EsSalud 2020).

El objetivo de la presente actualización de dictamen preliminar fue evaluar la nueva evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama, HER2 positivo, localmente avanzado y sin tratamiento previo.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Las búsquedas se limitaron a estudios publicados a partir de enero de 2016, considerando que la evidencia previa se incluyó y evaluó en el Dictamen Preliminar N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Asimismo, 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), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros; además de 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 de mama como la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (https://clinicaltrials.gov/) e

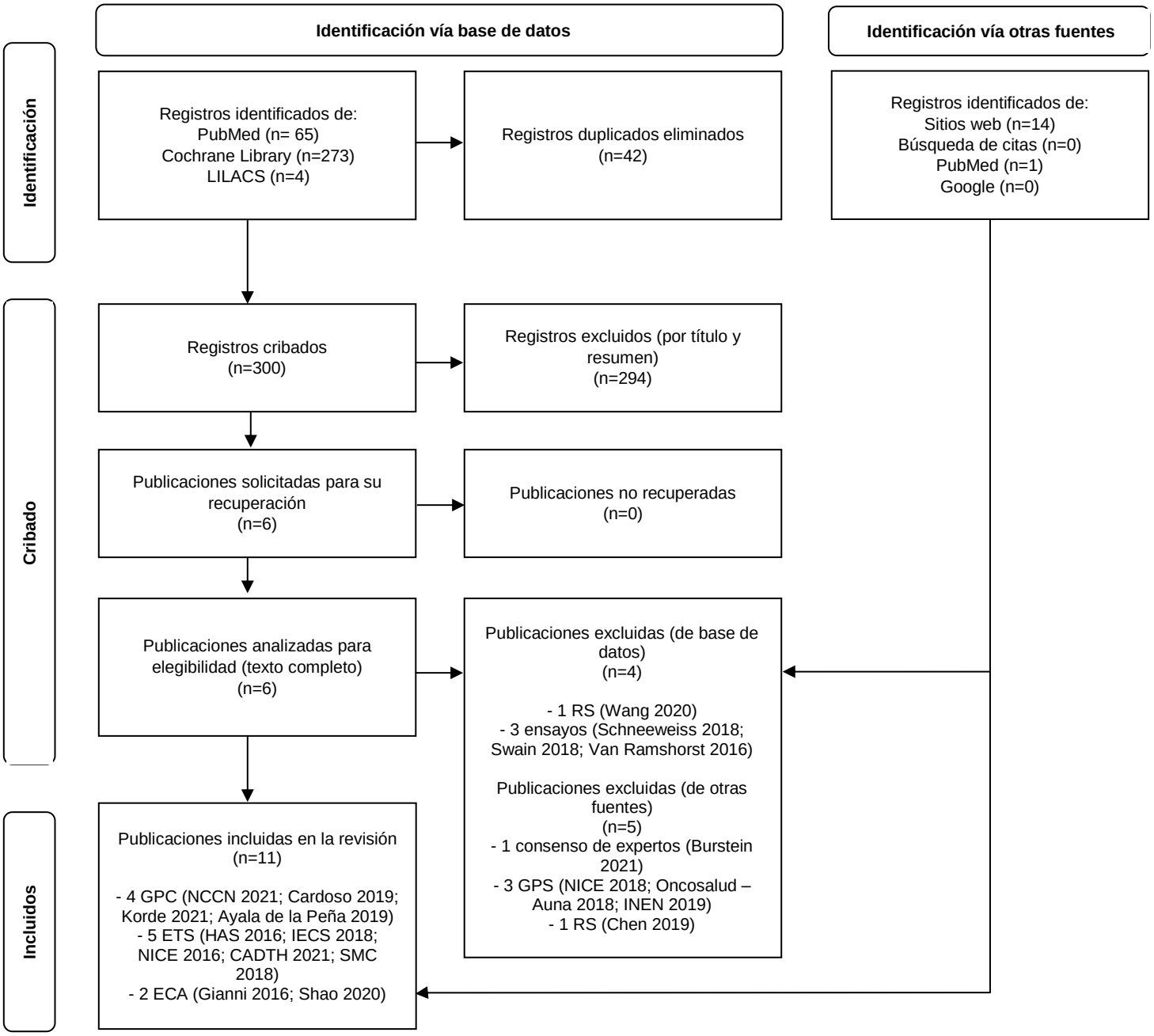
International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (https://apps.who.int/trialsearch/), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación. Las estrategias de búsqueda para identificar la evidencia de ECA se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas con meta-análisis de ECA basado en comparaciones directas 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 elaboraron recomendaciones basadas en la evidencia; utilizando además sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

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 a incluir y/o los que requerían más información para decidir. 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



Abreviaturas: GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado.

La búsqueda de literatura permitió identificar once publicaciones que aportan información de relevancia para fines de la presente actualización: cuatro GPC realizadas por la NCCN (NCCN 2021), la ESMO (Cardoso et al. 2019), la ASCO (Korde et al. 2021) y la SEOM (Ayala de la Peña et al. 2019), cinco ETS elaboradas por la HAS de Francia (HAS 2016), el IECS de Argentina (IECS 2018), el NICE de Inglaterra y Gales (NICE 2016), la CADTH de Canadá (evaluación preliminar) (CADTH 2021) y el SMC de Escocia (SMC 2018), y los ECA NeoSphere (análisis con 5 años de seguimiento) (Gianni et al. 2016) y PEONY (Shao et al. 2020).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto a las GPC, tres de cuatro guías (NCCN, ESMO y ASCO) recomiendan el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab y quimioterapia, con o sin pertuzumab, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, mientras que una guía (SEOM) solo recomienda el tratamiento neoadyuvante con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia. Además, la ESMO limita la recomendación de pertuzumab para ciertos pacientes de alto riesgo, pero no para el uso clínico de rutina. Todas las guías basaron la recomendación de pertuzumab en los datos del estudio NeoSphere y, específicamente en los resultados favorables en la pCR, un marcador de laboratorio, que no es una medida directa de beneficio. Ninguna de las guías realizó un análisis crítico de la evidencia ni discutió la capacidad de la pCR para predecir un desenlace clínico, como la SG. Además, dos de las cuatro guías (ASCO y SEOM), respaldaron su recomendación en estudios realizados con pertuzumab en contextos diferentes al neoadyuvante, en donde, según lo descrito por los autores, la adición de pertuzumab a trastuzumab y quimioterapia mostró beneficios en términos de SLE o SG. Sin embargo, esta extrapolación de datos es cuestionable, considerando las diferencias en las características clínicas y demográficas de los pacientes. En consecuencia, no está claro si las GPC analizaron adecuadamente la relación riesgo-beneficio de agregar pertuzumab a trastuzumab más quimioterapia para hacer sus recomendaciones.

En cuanto a las ETS, tres de las cinco organizaciones (HAS, CADTH y IECS) desaprobaron el uso de pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en la población objetivo del presente dictamen, mientras que dos organizaciones (NICE y SMC) aprobaron su uso condicionado a un descuento en el precio de medicamento. Todas las recomendaciones se basaron en la evidencia de NeoSphere; mientras que la recomendación de CADTH también consideró la evidencia de PEONY (esto porque la ETS de la CADTH se realizó después de la publicación de este ensayo). Por un lado, las tres ETS que rechazaron el uso de pertuzumab alegaron beneficio clínico no demostrado o

insuficiente con la intervención, y criticaron la calidad de la evidencia de NeoSphere. Por otro, las dos ETS que aprobaron el uso de pertuzumab aceptaron una alta incertidumbre en el beneficio clínico de la intervención, pero recurrieron a acuerdos comerciales con la industria farmacéutica para mejorar la costo-efectividad de la intervención. Además, el pertuzumab fue considerado un medicamento huérfano en Escocia, por lo que el SMC aceptó una mayor incertidumbre en el análisis económico. Teniendo en cuenta que las ETS dependen del contexto en el que se realizan, sobre todo si no se rigen a la evidencia científica *per se*, es claro que las recomendaciones del NICE y el SMC no pueden extrapolarse al contexto de EsSalud, por tratarse de contextos sanitarios, económicos, regulatorios y epidemiológicos diferentes.

NeoSphere fue un ECA de fase 2, multicéntrico, de etiqueta abierta, que comparó la terapia neoadyuvante con pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n=107) versus trastuzumab + docetaxel (n=107) en mujeres adultas con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado (estadio IIIA, IIIB y IIIC), o de estadio temprano (estadios IIA y IIB). En el análisis de NeoSphere con 5 años de seguimiento se reporta que las tasas de SLE a 5 años fueron 84% en el grupo de pertuzumab y 81% en el grupo control (hazard ratio [HR] 0.60, intervalo de confianza [IC] 95% 0.28–1.27). Además, en este análisis no se reportan los resultados de SG. En NeoSphere tampoco se evaluó la calidad de vida, información que ayudaría a evaluar el impacto de los eventos adversos (EA) por la adición de pertuzumab. Esto es particularmente importante considerando que los resultados de seguridad a largo plazo muestran una mayor tasa de discontinuación debido a EA (5% vs 0%) y una muerte en el grupo tratado con pertuzumab.

PEONY fue un ECA de fase 3, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo, que comparó la terapia neoadyuvante con pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (n=219) versus trastuzumab + docetaxel (n=110) en mujeres asiáticas con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado o de estadio temprano. En el análisis primario de PEONY (seguimiento mínimo de 7 meses) se reporta que las tasas de pCR fueron de 39% en el grupo de pertuzumab y 22% en el grupo control (riesgo relativo [RR] 1.80, IC 95% 1.22–2.66). No se reportaron resultados para desenlaces clínicos, como la SG y calidad de vida. Además, los datos de seguridad de PEONY mostraron una mayor tasa de EA serios (10% vs 8%), y una muerte y una discontinuación debido a EA en el grupo de pertuzumab, lo que aumenta la incertidumbre con respecto a si pertuzumab es un medicamento seguro en la condición clínica bajo evaluación.

En la actualidad, la evidencia disponible no apoya la noción de que la pCR sea un subrogado válido de desenlaces clínicos en el entorno neoadyuvante del cancer de mama. Específicamente, los datos de múltiples ensayos clínicos muestran que el efecto del

tratamiento en la pCR no se asocia con el efecto del tratamiento en el riesgo de mortalidad, con un coeficiente de determinación (R^2) de 0.24 (0.00–0.70) (Cortazar et al. 2014). Además, no hay datos sobre la asociación entre los efectos del tratamiento sobre la pCR y la calidad de vida. En ese sentido, existe incertidumbre sobre si una mayor tasa de pCR prediga confiablemente un efecto en la mortalidad o la calidad de vida.

Los resultados del análisis a largo plazo de NeoSphere y del análisis principal de PEONY no agregan información que permita modificar la decisión del Dictamen Preliminar N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Esto se debe a que ninguna de las publicaciones revisadas informó resultados para desenlaces que miden directamente un beneficio clínico, como la SG o la calidad de vida y, por el contrario, los datos plantean preocupaciones sobre la seguridad del tratamiento neoadyuvante con pertuzumab.

Así, la evidencia de NeoSphere (análisis con 5 años de seguimiento) y PEONY no permite identificar un beneficio clínico con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel en comparación con trastuzumab y docetaxel en la población objetivo del presente dictamen. Además, los datos de seguridad sugieren que la adición de pertuzumab incrementa el riesgo de EA serios. Sumado a ello, no se disponen datos de calidad de vida. En línea con el pilar de la maximización de los beneficios de los asegurados, no es razonable aprobar el uso de pertuzumab, en vista de un beneficio clínico no demostrado, en un contexto de mayor toxicidad. Además, es importante resaltar que la población de interés cuenta con una alternativa de tratamiento en EsSalud (trastuzumab más quimioterapia), la cual sigue siendo recomendada en las GPC internacionales más recientes y tiene una amplia experiencia de uso en la institución.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de pertuzumab, en combinación con trastuzumab y quimioterapia basada en taxanos, en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama, HER2 positivo, localmente avanzado y sin tratamiento previo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ayala de la Peña, F., R. Andrés, J. A. Garcia-Sáenz, L. Manso, M. Margelí, E. Dalmau, S. Pernas, A. Prat, S. Servitja, and E. Ciruelos. 2019. "SEOM Clinical Guidelines in Early Stage Breast Cancer (2018)." *Clinical and Translational Oncology* 21 (1). Springer International Publishing: 18–30. doi:10.1007/s12094-018-1973-6.

CADTH. 2021. "CADTH Reimbursement Recommendation (Draft). Pertuzumab (Perjeta)." https://www.cadth.ca/pertuzumab.

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.

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.

DIGEMID - MINSA. 2021. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." Accessed June 21. http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx.

European Medicines Agency. 2021. "Find Medicines." Accessed June 25. https://www.ema.europa.eu/en/medicines.

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.

Gianni, Luca, Tadeusz Pienkowski, Young Hyuck Im, Laslo Roman, Ling Ming Tseng, Mei Ching Liu, Ana Lluch, et al. 2012. "Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial." *The Lancet Oncology* 13 (1). Elsevier Ltd: 25–32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9.

Gianni, Luca, Tadeusz Pienkowski, Young Hyuck Im, Ling Ming Tseng, Mei Ching Liu, Ana Lluch, Elżbieta Starosławska, et al. 2016. "5-Year Analysis of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Patients with Locally Advanced, Inflammatory, or Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Randomised Trial." *The Lancet Oncology* 17 (6): 791–800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7.

HAS. 2016. "Pertuzumab. Perjeta 420 Mg, Solution à Diluer Pour Perfusion. Commision de La Transparence. Avis 6 Juillet 2016." https://www.has-sante.fr/.

IECS. 2018. "Trastuzumab En Combinación Con Pertuzumab En Cáncer de Mama. Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida Nº 625." https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/04/1178025/iecs-irr-625-1.pdf.

IETSI-EsSalud. 2016. "Seguridad y Eficacia de Pertuzumab En Combinación Con Trastuzumab y Docetaxel En El Tratamiento Neoadyuvante de Cáncer de Mama Localmente Avanzado

En Pacientes Con Receptores HER2 Positivo, Que No Hayan Recibido Tratamiento Previo. Dictamen Preliminar De .” Lima, Perú.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2020. “Global Burden of Disease. Data Visualizations.” *University of Washington*. http://www.healthdata.org/results/data-visualizations.

Korde, Larissa A., Mark R. Somerfield, Lisa A. Carey, Jennie R. Crews, Neelima Denduluri, E. Shelley Hwang, Seema A. Khan, et al. 2021. “Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline.” *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (13): 1485–1505. doi:10.1200/JCO.20.03399.

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

NICE. 2016. “Pertuzumab for the Neoadjuvant Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. Www.Nice.Org.Uk/Guidance/Ta424.” https://www.nice.org.uk/guidance/ta424.

Shao, Zhimin, Da Pang, Hongjian Yang, Wei Li, Shusen Wang, Shude Cui, Ning Liao, et al. 2020. “Efficacy, Safety, and Tolerability of Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Patients with Early or Locally Advanced ERBB2-Positive Breast Cancer in Asia: The PEONY Phase 3 Randomized Clinical Trial.” *JAMA Oncology* 6 (3): 2–7. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3692.

Sikov, William M. 2021. “Neoadjuvant Therapy for Patients with HER2-Positive Breast Cancer.” Edited by Harold J Burstein and Sadhna R Vora. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. www.uptodate.com.

Sistema SAP - EsSalud. 2020. “Sistema Informático SAP - EsSalud.”

SMC. 2018. “Pertuzumab 420mg Concentrate for Solution for Infusion (Perjeta®). SMC2119.” https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-perjeta-resubmission-smc2119/.

U.S. Food and Drug Administration. 2021. “FDA Approved Drug Products.” Accessed June 25. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	**PubMed** **Fecha de búsqueda:** 8 de noviembre de 2021		**Resultado**
Estrategia	#1	(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 ((Pertuzumab[Supplementary Concept] OR Pertuzumab[tiab] OR Omnitarg[tiab] OR Perjeta[tiab]) AND (Trastuzumab[Mesh] OR Trastuzumab[tiab] OR Trazimera[tiab] OR Herceptin[tiab]) AND (Taxoids[Mesh] OR Taxoid*[tiab] OR Taxane*[tiab] OR Docetaxel[tiab] OR Taxotere[tiab] OR Docetaxol[tiab] OR Paclitaxel[tiab] OR Taxol*[tiab] OR Paxene[tiab] OR Praxel[tiab] OR Onxol[tiab])) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[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])) Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12	65

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	**Cochrane Library** **Fecha de búsqueda:** 8 de noviembre de 2021		**Resultado**
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	13916
	#2	(Mammary NEAR/3 Neoplas*):ti,ab,kw	13
	#3	(Mammary NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	60
	#4	(Mammary NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	53
	#5	(Mammary NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	99
	#6	(Breast NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	2441
	#7	(Breast NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	37414
	#8	(Breast NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	2336
	#9	(Breast NEAR/3 Neoplas*):ti,ab,kw	15177
	#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	39887
	#11	Pertuzumab:ti,ab,kw	635
	#12	Omnitarg:ti,ab,kw	2
	#13	Perjeta:ti,ab,kw	39
	#14	MeSH descriptor: [Trastuzumab] explode all trees	796
	#15	Trastuzumab:ti,ab,kw	2984
	#16	Trazimera:ti,ab,kw	1
	#17	Herceptin:ti,ab,kw	508
	#18	MeSH descriptor: [Taxoids] explode all trees	5723
	#19	Taxoid*:ti,ab,kw	1264
	#20	Taxane*:ti,ab,kw	3003
	#21	Docetaxel:ti,ab,kw	7628
	#22	Taxotere:ti,ab,kw	485
	#23	Docetaxol:ti,ab,kw	16
	#24	Paclitaxel:ti,ab,kw	10909
	#25	Taxol*:ti,ab,kw	520
	#26	Paxene:ti,ab,kw	1
	#27	Praxel:ti,ab,kw	1
	#28	Onxol:ti,ab,kw	0
	#29	#11 OR #12 OR #13	636
	#30	#14 OR #15 OR #16 OR #17	3058
	#31	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	19152
	#32	#29 AND #30 AND #31	379
	#33	#10 AND #32 with Publication Year from 2016 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Nov 2021, in Trials	273

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	**LILACS** **Fecha de búsqueda:** 8 de noviembre de 2021		**Resultado**
Estrategia	#1	(MH Breast Neoplasms OR ((Mammary OR Mama OR Peito OR Pecho OR Breast) AND (Neoplas$ OR Cancer OR Tumor OR Carcinom$))) AND (MH Neoplasm Metastasis OR Metastas$) AND ((Pertuzumab OR Omnitarg OR Perjeta) AND (MH Trastuzumab OR Trastuzumab OR Trazimera OR Herceptin) AND (MH Docetaxel OR Docetaxel OR Taxotere OR Docetaxol OR MH Taxoids OR Taxoid$ OR Taxan$ OR Paclitaxel OR Taxol$ OR Paxene OR Praxel OR Onxol)) [Words] and 2016 OR 2017 OR 2018 OR 2019 OR 2020 OR 2021 [Country, year publication]	4